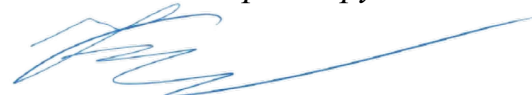


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Корешкова Ксения Михайловна

**Оптимизация диагностики и прогнозирования течения псориатического
артрита у больных псориазом**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хисматуллина Зарема Римовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Бакиров Булат Ахатович

Уфа – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.2 Специальные методы исследования.....	40
2.3 Статистический анализ.....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1 Клиническая характеристика больных.....	49
3.2 Лабораторное обследование больных.....	53
3.3 Анкетирование по опросникам HAQ и PsAID-12.....	60
3.4 Определение частоты воспалительной реакции со стороны околосуставных тканей и её связи с механической нагрузкой.....	64
3.5 Рентгенография суставов.....	67
3.6 Консультирование ревматологом больных 1 и 2 групп.....	69
3.7 Определение сывороточного содержания ММР-3, СОМР, остеокальцина, ЦИК.....	72
3.8 Корреляционный анализ связи между количественными показателями и активностью ПА.....	77
3.9 Определение чувствительности и специфичности лабораторных тестов, анкетирования для диагностики ПА.....	78
3.10 Определение связи факторов риска (биомаркеров, опросников, поражения околосуставных тканей) с исходом (ПА).....	81
3.11 Результаты прогнозирования ПА у больных псориазом.....	83
3.12 Разработка алгоритма диагностики и прогнозирования течения псориатического артрита у больных псориазом.....	85
Клинический случай №1.....	87
Клинический случай №2.....	89

Клинический случай №3.....	93
Клинический случай №4.....	96
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник PsAID-12.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник HAQ.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориазический артрит (ПА) — хроническое воспалительное заболевание позвоночника, суставов и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов [1,6]. Распространенность ПА в общей популяции составляет 0,04-1,4%, а среди пациентов с псориазом выражено варьирует - от 6,2 до 48% [6,7]. Заболевание характеризуется выраженным влиянием на качество жизни, клиническим полиморфизмом, непостоянством жалоб, сходством с другими спондилоартритами и несвоевременной диагностикой. Известно, что 79-80% случаев ПА развивается вслед за псориазом, и лишь в 15-20% случаев опережает кожные проявления [1,3]. Псориазический артрит в 76-79% случаев выявляется на поздней рентгенологической стадии, чему способствует его клиническая гетерогенность, склонность (в ряде случаев) протекать скрыто. При этом предполагается, что задержка диагностики даже на полгода может способствовать утяжелению течения данного заболевания [151]. У 40-60% пациентов с ПА уже в первые годы от начала болезни отмечается быстрое рентгенологическое прогрессирование суставной деструкции, приводящее к выраженному снижению качества жизни, ранней инвалидизации и более высокой смертности данных больных, в том числе от осложнений ПА [8,9,11]. Несвоевременное выявление ПА связано с множеством факторов, среди которых выделяют многообразие клинических проявлений, вовлечение околосуставных тканей (часто — бессимптомно и до развития артрита), отсутствие патогномичных признаков и валидизированных биомаркеров, нахождением ПА на стыке дерматовенерологии и ревматологии и т.д. [1,2,9,21]. В связи с этим поиск новых подходов к прогнозированию развития и своевременному выявлению раннего, в т. ч. скрытого ПА, доступных для практики дерматовенеролога, является актуальным вопросом ведения больных псориазом.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день было проведено множество исследований, посвященных прогнозированию и ранней диагностике ПА у больных псориазом, а также попыткам найти биомаркеры данного заболевания, выявить связь травматизации опорно-двигательного аппарата у больных псориазом с вероятностью развития ПА. Так, Tinazzi I. (2018, 2020 г.) и Waszczykowski M. (2020 г.) объясняют связь травмы и ПА активацией иммунной системы биомеханическими факторами, что лежит в основе ремоделирования сухожильно-связочного аппарата под действием повторяющейся нагрузки и может находить соответствующее отражение в результатах лабораторных исследований [105,148, 144]. Однако нет достоверных данных о том, как быстро можно визуализировать данные изменения околоуставных тканей при псориазе и, тем самым, своевременно прогнозировать ПА. Кроме того, известно, что при ПА нет специфичных лабораторных показателей, однако предпринимались попытки выделить маркеры, которые обнаруживаются или изменяются у больных ПА чаще, чем у больных псориазом или здоровых лиц. По данным Cretu D. (2018 г.), FitzGerald O. (2021 г.), Ali M.A. (2019 г.) при ПА наблюдается значительное повышение MMP-3 по сравнению с больными псориазом, которое снижается в ответ на терапию [52,111,128]. По данным Suad H.H. (2019 г.), до лечения у больных ПА также был более высокий уровень щелочной фосфатазы, который снижается посредством адекватной терапии уже в течение 2 месяцев [149]. По данным Pethő Z. (2021 г.) и FitzGerald O. (2019 г.), у больных ПА также наблюдаются биохимические изменения, свидетельствующие в пользу нарушения костно-щелочного метаболизма - понижение концентрации остеокальцина, повышение уровня СОМР [39,111]. Однако, данные о тех или иных лабораторных маркерах и их значении в патогенезе ПА достаточно противоречивы [26,30,33]. Вышесказанное определяет цель настоящего исследования и подчеркивает перспективность изучаемой темы повышения эффективности раннего выявления ПА у больных псориазом в практике врача-дерматовенеролога.

Цель исследования

Цель исследования - повышение эффективности диагностики и прогнозирования течения псориатического артрита для своевременной организации диспансерного наблюдения и коррекции терапии.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости околоуставных проявлений у больных псориазом, их сочетание с физической нагрузкой/травматизацией и визуальными изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата (инструментальная диагностика).

2. Определить связь клинических особенностей псориаза, физической нагрузки, математических индексов PASI, PSSI, NAPSИ с поражением околоуставных тканей при ПА (подсчет отношения шансов).

3. Определить достоверность связи специального анкетирования (опросники PsAID-12 и HAQ), лабораторного исследования (остеокальцин, MMP-3, COMP, ЦИК, аллель HLA-B27) и околоуставных проявлений с исходом (ПА) (подсчет отношения шансов).

4. Определить силу связи количественных показателей (биомаркеры, опросники PsAID-12 и HAQ) с активностью ПА (корреляционный анализ), определить их чувствительность и специфичность для диагностики ПА (ROC-анализ).

5. Разработать алгоритм диагностики ПА у больных псориазом для практики дерматовенеролога с целью своевременного прогнозирования развития ПА и коррекции терапии.

Научная новизна

Впервые изучена частота встречаемости околоуставных проявлений у больных псориазом в сочетании с физической нагрузкой, определены сроки достоверного увеличения количества больных псориазом с инструментально подтвержденным околоуставным воспалением;

Установлена связь физической нагрузки, псориатической ониходистрофии, распространенного псориаза, индексов PASI, PSSI, NAPSI с наличием околоуставных проявлений при псориазе;

Установлена связь между результатами специального анкетирования (опросники PsAID-12 и HAQ), сывороточной концентрацией параметров костного метаболизма и иммунного ответа с наличием околоуставных проявлений при псориазе и исходом (ПА);

Обнаружена практическая значимость анкетирования по опросникам PsAID-12 и HAQ для выявления ранних функциональных нарушений при псориазе;

Впервые предложен способ прогнозирования течения ПА с помощью выявления околоуставных проявлений (Патент № 2765111 С1 «Способ прогнозирования течения псориатического артрита» (государственная регистрация в Государственном реестре изобретений РФ 25.01.2022 г.);

Впервые разработан диагностический алгоритм раннего выявления и прогнозирования течения ПА у больных псориазом на основе использования функциональных опросников, обследования околоуставных тканей на основании физической нагрузки/травматизации и определения сывороточной концентрации маркеров иммунного ответа и костного метаболизма.

Личный вклад

Автором сформулированы цели и задачи исследования на основе анализа научной литературы, определены дизайн, критерии включения и невключения, материал и методы исследования, заполнены индивидуальные регистрационные

карты, внесена информация в статистическую базу данных. Автор участвовал в лабораторно-инструментальном обследовании пациентов, организовал консультирование пациентов ревматологом, осуществил статистическую обработку, на основании результатов исследования и их обсуждения сформулировал выводы и практические рекомендации. Все разделы диссертации написаны лично автором.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты помогут усовершенствовать критерии раннего псориатического поражения суставов и энтезисов при псориазе, расширить представления об информативности отдельных иммунологических показателей и показателей костного метаболизма, а также результатов инструментальной диагностики в прогнозировании псориатического артрита.

Практическая значимость:

1. Предложен метод прогнозирования развития и течения псориатического артрита у больных псориазом с помощью выявления околоуставных изменений, позволяющий своевременно обследовать пациентов с минимальными/отсутствующими жалобами;
2. Определены прогностически неблагоприятные значения лабораторных маркеров костного метаболизма и иммунного ответа для прогнозирования развития и течения псориатического артрита;
3. Определены значения (в баллах) по опросникам PsAID-12 и HAQ, служащие основанием для углубленного обследования больного псориазом для своевременного выявления ПА;
4. Предложен алгоритм выявления начального ПА у больных псориазом, основанный на последовательной оценке функционального статуса пациента, околоуставных проявлений и специальном лабораторном исследовании, который позволяет обосновать и провести визуализацию ранних изменений, характерных для ПА, даже в отсутствие ярко выраженной клиники артрита.

Методология и методы исследования

Методологической основой для исследования стали работы зарубежных и отечественных авторов, посвященные ранней диагностике и прогнозированию псориатического артрита. Объектами исследования явились пациенты с установленным диагнозом «псориаз» и «псориатический артрит», а также медицинская документация (истории болезни, журналы регистрации больных за период 2012-2021 гг.). Были проведены: анкетирование больных псориазом и ПА с использованием опросников PsAID-12 и HAQ; лабораторное исследование больных псориазом и ПА с определением в сыворотке крови уровня иммунологических показателей: аллеля HLA-B27, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), остеокальцина, матриксной металлопротеиназы-3 (ММР-3) и матриксного олигомерного белка хряща (СОМР); инструментальное исследование больных псориазом и ПА на основании выявленных клинических околоуставных изменений (магнитно-резонансная томография, рентгенография).

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с псориатическим артритом характерна более высокая сывороточная концентрация ММР-3, СОМР, ЦИК и более низкая - остеокальцина. Выявление изученных биомаркеров достоверно связано с выявлением ПА: ММР-3 ≥ 30 нг/мл (ОШ=8,6310, $p < 0,0001$), ЦИК ≥ 120 у.е. (ОШ=6,38, $p < 0,0001$), остеокальцин ≤ 20 нг/мл (ОШ=5,4228, $p = 0,0076$), СОМР ≥ 1000 нг/мл (ОШ=2,8898, $p = 0,0223$), а наличие антигена HLA-B27 – с выявлением аксиального поражения при ПА (ОШ=2,3853, $p = 0,0292$), и может быть использовано для прогнозирования ПА и своевременной смены тактики ведения пациента.

2. Функциональные нарушения (анкетирование PsAID-12, HAQ) и выявленные маркеры (ЦИК ≥ 120 у.е., ММР-3 ≥ 30 нг/мл, СОМР ≥ 1000 нг/мл, остеокальцин ≤ 20 нг/мл) позволяют вовремя обнаружить субклиническое воспаление околоуставных тканей с помощью визуализирующих методов (МРТ)

и быть обоснованием для инструментальной диагностики у больных с минимальными/отсутствующими жалобами.

3. Достоверное увеличение количества больных с околоуставными проявлениями по данным функциональных и лабораторных изменений, подтвержденное с помощью МРТ, происходит за 3 месяца ($p < 0,05$). Достоверное повышение числа больных с рентгенологическими признаками ПА наблюдается в динамике полугода ($p < 0,05$). Выявление околоуставных проявлений наиболее высоко связано с выявлением ПА (ОШ=54,00, $p=0,0001$), поэтому изменение схемы лечения пациента, направленное на околоуставные проявления, может быть эффективным для предупреждения манифестации артрита.

4. Специальное анкетирование является быстрым и доступным методом выявления функциональных нарушений при псориазе. Результаты анкетирования PsAID-12 ≥ 4 баллов и HAQ $\geq 1,5$ баллов у больных псориазом достоверно связаны с выявлением ПА (ОШ=5,48, $p=0,0002$ и ОШ=2,93, $p=0,019$ соответственно), их чувствительность и специфичность $> 70\%$ (PsAID-12 ≥ 4 баллов - 95,0% и 86,0%, HAQ $\geq 1,5$ баллов - 89,0% и 85,0% соответственно). Количество баллов по опросникам PsAID-12 и HAQ сильно связано с активностью ПА ($r=0,714$, $r=0,723$) и может быть полезным для контроля эффективности лечения ПА.

5. Активность ПА имеет сильную связь с концентрацией ЦИК ($r=0,878$), MMP-3 ($r=0,869$), СОМР ($r=0,768$) и остеокальцином ($r=-0,688$). У ЦИК и MMP-3 эта связь более высокая, чем у СРБ ($r=0,765$) и ЩФ ($r=0,516$) ($p < 0,05$). Данные показатели имеют чувствительность и специфичность для диагностики ПА более 70%: ЦИК – 71,0% и 95,0%, MMP-3 – 80,0% и 72,0%, СОМР – 72,0% и 73,0%, остеокальцин – 76,0% и 81,0% соответственно. Их использование эффективно для определения активности заболевания.

6. Разработанный алгоритм эффективен не только для выявления ранних, в т. ч. субклинических изменений опорно-двигательного аппарата при ПА, но и прогнозирования развития ПА у больных псориазом с минимальными жалобами, и позволяет вовремя скорректировать терапию для сохранения качества жизни больным.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Группа научных специальностей 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 - Вариабельность клинических проявлений дерматозов и ИППП. Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков и ИППП. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях и ИППП.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования были внедрены в практику работы ГБУЗ РБ городской больницы № 1 г. Октябрьский, ГБУЗ Республиканского кожно-венерологического диспансера г. Уфа. Теоретические и практические рекомендации по материалам диссертации используются в процессе преподавания дисциплины «Дерматовенерология» на кафедре дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов, наличием группы сравнения, использованием апробированных лабораторных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современного программного обеспечения для статистической обработки данных. О достоверности полученных результатов свидетельствует их непротиворечивость ранее проведенным исследованиям и наблюдениям, опубликованным в научной литературе. Достоверность работы подтверждена актом проверки первичной

документации от 01.06.2022 г. на основании приказа ректора ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 377-а от «31» мая 2022г. «О создании комиссии по проверке первичной документации Корешковой К.М.». Основные положения диссертации доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике», г. Уфа (г. Уфа, 01-02 октября 2020г.), республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и косметологии» (г. Уфа, 27 апреля 2022 г.), республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и косметологии» (г. Уфа, 16 ноября 2022 г.). Аprobация проведена на совместном проблемной комиссии «Проблемы инфектологии и лабораторной медицины» и кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 07 ноября 2022 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 16 печатных работ, в том числе 2 оригинальных научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 оригинальная статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 10 иных публикаций, 3 патента.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 таблицей, 21 рисунком; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования,

обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 22 отечественных и 135 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Псориатический артрит (ПА) - это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом, которое характеризуется прогрессирующим течением, приводящим к деструкции и анкилозированию суставов и способствующим ранней инвалидизации пациентов [1,44,67,132]. Распространенность ПА в общей популяции составляет 0,001-1,5%, в России - 12,3 на 100 000 населения (распространенность псориаза - 217,4 на 100 000 населения), среди больных псориазом ПА встречается в 6,2-48% случаев по данным различных источников, где большую роль играет своевременное выявление поражения опорно-двигательного аппарата, ассоциированное с псориазом, а не с другими нозологиями [12,15,18,67]. Случаи несвоевременно выявленного ПА составляют 32-85%, однако даже при своевременной диагностике данное заболевание значительно снижает качество жизни пациентов вследствие прогрессирующего течения, системного характера воспаления, нерационального лечения и отсутствия контроля над заболеванием [15,75]. Экономическое бремя, связанное с ПА, оценивается более чем в 8 млрд рублей в год (около 500 тысяч рублей на одного больного) [16]. Ранним проявлением заболевания нередко становятся переходящие тендиниты и дактилиты, которые часто не способствуют обращению к врачу со стороны пациента, а также дополнительному обследованию со стороны дерматолога. К моменту манифестации артрита у пациента, как правило, имеется распространенное поражение связочного аппарата [3]. Данное заболевание одинаково часто встречается у лиц трудоспособного возраста (35-45 лет, но выделяют и пик заболеваемости в 15-17 лет) обоего пола (однако спондилит чаще наблюдается у мужчин), обычно поражает дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп (ДМФС), ахилловы сухожилия, связочный аппарат кистей, но в процесс могут быть вовлечены любые суставы и энтезисы. Артрит ДМФС часто сопровождается ониходистрофией [12,15,18,85]. В 79% случаев ПА развивается позже псориаза, в

15-20% случаев – опережает кожные проявления, и в 10-20% псориаз и ПА развиваются одновременно [18,22].

К распространенным осложнениям ПА относят мутиляции суставов, увеиты, сердечно-сосудистые осложнения, в связи с чем своевременная диагностика имеет особое значение [18,22,143]. Однако для ПА нет специфических диагностических тестов - диагноз основывается на оценке комбинации клинических и лабораторных данных (включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ)), а также результатов инструментального исследования суставов и энтезисов (рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ), реже - ультразвуковое исследование (УЗИ)) [22,66,143]. Учитывая, что ранняя (в том числе инструментальная) диагностика ПА является актуальной проблемой, и почти у 50% пациентов в первые 2 года заболевания развиваются суставные эрозии, прогнозирование данного заболевания имеет жизненно важное значение для минимизации причиняемого им социального и экономического ущерба [12,15,16,22,73]. Без лечения ПА, как правило, быстро прогрессирует, но встречаются и скрытые, вялотекущие формы заболевания [2,8,18,22].

ПА характеризуется сложным патогенезом, мультифакториальной обусловленностью, тесным переплетением генетических, иммунологических и средовых факторов [66,78,143,156]. Неспецифичная клиника, медленное прогрессирование, непостоянство жалоб, низкая настороженность со стороны дерматовенерологов приводят к тому, что своевременное выявление ПА, а, тем более, профилактика и обнаружение предпосылок к его развитию становятся трудновыполнимой задачей [3,22,23,73,106]. Для диагностики широко используются классификационные критерии CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, 2006 г.), разработанные международной экспертной группой по ПА GRAPPA, которые обладают высокой специфичностью (98,7%) и чувствительностью (91,4%) для диагностики ПА, однако их использования не всегда достаточно для раннего выявления больных [23,24,78]. Для диагностирования ПА пациент наряду с признаками воспалительного заболевания

суставов (энтезит, артрит, спондилит) должен иметь ≥ 3 баллов по пяти категориям, включающим: псориаз (на момент осмотра – 2 балла, в анамнезе – 1 балл, семейный анамнез – 1 балл), псориатическую ониходистрофию (1 балл), отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста, 1 балл), дактилит (на момент осмотра – 1 балл, в анамнезе – 1 балл), признаки внесуставной костной пролиферации по данным рентгенографии кистей и стоп (1 балл) [41]. Использование данных критериев ограничено тем, что часть больных имеют ≥ 3 баллов в отсутствие соответствующих жалоб со стороны суставов и энтезисов, могут не иметь проявлений дактилита, псориатической ониходистрофии, а также поражения кожи, что создает своеобразную «слепую зону» для своевременной диагностики ПА, особенно раннего и скрытого. У некоторых пациентов с псориазом наблюдаются рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации (1 балл), но без признаков артрита, что не позволяет полноценно опираться на данные критерии [111]. Тем не менее, данные критерии хорошо себя зарекомендовали как наиболее детализированные и учитывающие разнообразие проявлений развернутой клинической картины ПА [37,41].

Под факторами риска ПА понимают группу контролируемых и неконтролируемых, внешних и внутренних факторов, среди которых наиболее значимыми являются коморбидность (выявляется у 78% больных), избыточная масса тела (обнаруживается у 78,7% больных), наследственная отягощенность по ПА (обнаруживается у 40% больных), патология гепатобилиарной системы (12,6%), курение (26%), а также алкоголизм и иммунодефицитные состояния [80,91]. С учетом сложного патогенеза, не позволяющего отследить точные временные границы, в течение которых произойдет поражение суставов у больного псориазом, важной задачей дерматовенерологической службы является определение предикторов ПА – факторов-предвестников артрита у больных псориазом и связанных с ПА в патогенетическом отношении [61,68,107]. В настоящее время проводятся исследования различных кандидатов в биомаркеры ПА – клинических (псориатическая ониходистрофия, вовлечение волосистой части головы, инверсный псориаз, поражение ≥ 3 областей кожи), лабораторных,

рентгенологических и т.д. Поиск новых маркеров является актуальным направлением прогнозирования ПА, так как задержка диагностики даже на полгода может способствовать более тяжелому течению заболевания, более ранней инвалидизации пациентов и повышенной смертности от осложнений [21,22,24]. Это способствовало выделению группы риска по «раннему ПА», в которую входят пациенты, страдающие псориазом менее 1 года [2,24,30,125]. Несмотря на наличие общих звеньев патогенеза между псориазом и ПА, особую трудность, обусловленную сходством ПА с другими спондилоартритами, представляет подтверждение именно псориатической природы заболевания [21,23,24,30]. Проследить переход аутоиммунного воспаления с дермы на связочный аппарат и суставы зачастую затруднительно (а при развитии ПА без псориатического поражения кожи – невозможно), даже среди пациентов, объединенных отягощенной наследственностью, ранним дебютом заболевания, обширным поражением кожи и вовлечением в процесс ногтевых пластинок. Данные факторы имеют особую значимость при тяжелом, злокачественном течении ПА, что делает проблему подтверждения псориатической природы артрита наиболее актуальной для определения тактики ведения больного [40,96].

Для ПА можно условно выделить как общие с псориазом звенья патогенеза (генетические, иммунологические), так и отдельные факторы ремоделирования костной ткани [156]. При псориазе отмечается наследственная предрасположенность, которая прослеживается и при ПА (например, отмечается наличие генов PSORS 1-9, аллеля HLA-Cw6), однако для ПА также выделена ассоциация с аллелью HLA-B27, выявляемая преимущественно у больных со спондилитом и сакроилеитом [38,63,78,92,125]. Иммунологическим общим звеном патогенеза псориаза и ПА выступают Т-хелперы-17 (Th-17) и CD8-лимфоциты, инициирующие продукцию провоспалительных цитокинов - фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-17А (ИЛ-17А), интерлейкинов 22 и 23 (ИЛ-22, ИЛ-23), а также компонентов системы комплемента C2, C3 и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [11,84,124,125]. Сложный каскад воспаления синовиальных оболочек и деструкции суставных поверхностей при

ПА, запускаемый эффекторными лимфоцитами, поддерживается повышенной выработкой провоспалительных цитокинов в полости суставов (что находит свое отражение и в сыворотке крови), поэтому справедливым является предположение о том, что биомаркеры сыворотки могут быть не менее полезны, чем биомаркеры ПА в синовиальной жидкости. К основным эффектам ФНО- α относят высокую экспрессию цитокинов, фибробластов, матриксных металлопротеиназ, компонентов системы комплемента С3 и С4, ЦИК, дифференцировку моноцитов в клетки-предшественники остеокластов за счет активации рецептора RANKL (цитокин из семейства ФНО, активатор ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF- κ B)) [52,127,128,149]. Это вызывает мутации генов в системе PSORS и инициирует сигнальный путь NF- κ B, являющийся ключевым регулятором иммунопатогенеза ПА и вызывающий дифференциацию клеток-предшественников остеокластов в активированные остеокласты [67,86,88,144]. Повышенная экспрессия ИЛ-17 также поддерживает выработку провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИНФ- γ и - α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-10 [8,42,82,124]. Данные провоспалительные цитокины обнаруживаются в высоких концентрациях не только в сыворотке крови, но и на синовиальных оболочках, и ответственны за потенцирование остеокластогенеза и образование костных эрозий [27,69,103,125]. При этом предполагается, что низкая скорость обменных реакций в полостях суставов и энтезисах в ответ на попадание в них цитокинов, коллагеназ, компонентов комплемента С3 и С4, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) приводит к медленному нарастанию клиники артрита [27,32,49,108].

По данным российских и зарубежных авторов, более 30% пациентов с псориазом, регулярно наблюдающихся у дерматолога, имеют не диагностированный ПА, что вызвано, с одной стороны, низкой настороженностью со стороны специалистов, с другой стороны, способностью ПА длительное время протекать скрыто [21,24]. Ввиду многообразия клинических проявлений ПА, отсутствия патогномоничных признаков и лабораторных маркеров, а также наличия сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний диагностика ПА

сопряжена с рядом трудностей. Подтверждение псориатической природы артрита обуславливает затруднения в диагностике более чем в 75% случаев, нередки случаи ошибочного диагностирования болезни Бехтерева при псориатическом сакроилеите и спондилите, а также ревматоидного артрита (РА) при псориатическом поражении межфаланговых суставов или обнаружении у больного псориазом ревматоидного фактора (РФ) [21,35]. РА является одной из немногих разновидностей артрита, раннее выявление которой зависит от профессионализма заинтересованных (дерматологическая, ревматологическая и рентгенологическая) служб [21,44,145]. Особую роль играет выраженная гетерогенность клинических проявлений, а также сходство с анкилозирующим артритом, ревматоидным артритом, неревматическими артритами (посттравматический, реактивный), что является основной причиной выявления РА на поздней рентгенологической стадии или на стадии осложнений в 76-79% [19,66,84,91,132].

Одной из особенностей ПА является поражение тканей вблизи суставов (сухожилий, связок, энтезисов, ногтевого матрикса), нередко – до манифестации артрита [42,125]. Тендиниты и энтезиты, поражение фасций и связок, а также ногтей в 78-90% случаев оказываются предвестниками артрита соответствующей области [43,55,74,90]. Это служит важным фактором несвоевременной диагностики ПА с помощью рутинной рентгенографии (ранний ПА может быть рентгенонегативным, а ранние изменения мягких тканей предпочтительнее визуализировать с помощью МРТ) и особенно затрудняет диагностику у больных ПА без псориатического поражения кожи [43,65,66]. Энтезит – высокоспецифичный показатель, относящийся к числу основных проявлений раннего ПА наряду с дактилитом, развивается у больных уже на первом году заболевания, однако носит преходящий характер и часто остается незамеченным [30,57,147]. Энтезиты встречаются у 15-25% пациентов с ПА, однако по мере прогрессирования заболевания их частота увеличивается до 36-53% [57,129]. Данный признак ПА характеризуется гиперемией кожи, болезненностью и припухлостью в точках прикрепления сухожилий к костям. Поражение ахиллова

сухожилия наблюдается у 25,5% больных, плантарной фасции — у 11,8% больных, часто поражаются места прикреплений сухожилий к мыщелку бедренной кости, латеральному надмыщелку плечевой кости, надколеннику, подвздошным костям, трохантерам и остистым отросткам тел позвонков, а также энтезисы кистей и стоп [33,58,72,148]. Увеличение воспалительной активности энтезита регистрируют с помощью индекса Leeds Enthesitis Index (LEI), значение которого коррелирует с активностью воспалительного процесса по параметрам ЧБС (число болезненных суставов), ЧПС (число припухших суставов) и шкалой Disease Activity Score (DAS28) [47,57,70]. Наличие энтезита учитывается согласно критериям CASPAR наряду с периферическим артритом и спондилитом, а также косвенно свидетельствуют о плохом прогнозе заболевания [97,147].

Дактилит рассматривается как один из признаков раннего ПА, наблюдается у 29-37% больных, морфологически представлен тендинитом сгибателей пальцев в сочетании с отеком мягких тканей и синовитом межфаланговых суставов [53,118]. Дактилит как симптом ПА оценивается в критериях CASPAR в 1 балл. Диффузное утолщение пальцев в форме «барабанной палочки», сопровождающееся цианотичной окраской кожи (не всегда), ограничением сгибания и болезненностью выявляется у 32-48% пациентов ранним ПА, однако носит непостоянный характер. Было отмечено, что дактилиты имеют излюбленную локализацию и наиболее часто поражают 2 и 3 пальцы доминирующей кисти, а также 4 пальцы обеих стоп, при этом изолированный дактилит кистей наблюдается у 5,9% пациентов, стоп — у 35,3%, а множественный - у 15,7% больных [53,97,114,148]. Частота выявления дактилита увеличивается по мере длительности заболевания, отмечается ассоциация дактилита с деструкцией межфаланговых суставов и энтезитами [70,78,109]. Этот симптом зачастую свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в отношении прогрессирования ПА и снижения качества жизни у больных [11,48,133].

Синовиты встречаются у больных ПА в 55,7% случаев [25,84,130,155]. Развитие реактивного синовита обусловлено ускоренной дифференцировкой остеокластов под действием провоспалительных цитокинов и активированного

сигнального пути NF- κ B. Синовиты при ПА приводят к разрушению синовиальных оболочек, что является важным фактором компенсаторного ремоделирования суставных поверхностей, изменения их толщины, площади, появления новой костной ткани, изменяющей конфигурацию сустава [121]. Ввиду значительного влияния провоспалительных цитокинов на их развитие, для синовитов характерен низкий терапевтический ответ от блокады рецепторов ФНО- α , который наблюдается всего в 43% случаев (против 70% при использовании ингибиторов рецепторов интерлейкинов), однако ингибиторы ФНО- α часто выступают препаратами первой линии при выявлении ПА [93]. Отмечено, что синовиты часто развиваются вблизи тендинитов и энтезитов и вскоре после них [25, 130,148].

Выделяют следующие формы суставного синдрома: моноартрит и асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма), артрит межфаланговых суставов кистей и стоп (дистальных межфаланговых суставов – ДМФС, проксимальных - ПМФС), анкилозирующий спондилит с сопутствующим периферическим артритом или без него, мутилирующий артрит [66]. Отмечена зависимость формы артрита от длительности заболевания. На ранней стадии (в течение первого года от начала заболевания) у 92% обследованных обнаруживается преимущественное поражение периферических суставов по типу моно/олигоартрита (42-43%) или полиартрита с вовлечением ДМФС (52%), у 5% человек отмечаются признаки вовлечения позвоночника (аксиальный ПА), однако его доля увеличивается с течением болезни [2,24,23,78]. Артрит ДМФС - высокочувствительный признак ПА, имеющий большое диагностическое значение и наблюдающийся уже на первом году заболевания [135]. Артрит ДМФС может быть единственной локализацией суставного синдрома, кроме того, он ассоциирован с дактилитами, поражением связок кистей и стоп и псориатической ониходистрофией [11,84,142,155]. На ранней стадии эта форма наблюдается с частотой 40-56% [90]. Отличительной чертой ПА считается поражение не только дистальных межфаланговых суставов, но и осевое поражение (дистального и проксимального

суставов, а также пястно- или плюснефалангового суставов одного пальца). На поздней стадии ПА частота развития артрита ДМФС уменьшается по сравнению с частотой полиартрита (который выявляется уже у 40-68% больных), олигоартрита (до 39% больных), спондилита (встречается в 24% случаев). Ревматоидоподобная (полиартритическая) форма характеризуется высокой воспалительной активностью и более быстрым рентгенологическим прогрессированием, а также имеет больше сходства с другими спондилоартритами, например, РА [56].

ПА нередко проявляется вовлечением осевого скелета. Распространенность спондилита при ПА значительно варьирует. Собственно спондилит (без сопутствующего периферического артрита) развивается редко (лишь у 2-5% больных ранним ПА), у 10-20% больных наблюдается только симптоматически (без рентгенологического подтверждения), а в сочетании с периферическим артритом встречается у 70% больных на поздней стадии заболевания [1,2,37,128]. При спондилите воспалительный процесс локализуется в крестцово-подвздошном сочленении (часто – с одной стороны), межпозвоночных дисках, суставах и связках позвоночника, паравертебральной ткани. Несмотря на образование крупных остеофитов и синдесмофитов, выявляемых при рентгенографии, псориатический спондилит часто протекает малосимптомно, характеризуется непостоянной, малоинтенсивной болью, утренней скованностью, ограничением подвижности, болезненностью при пальпации остистых отростков тел позвонков и может быть ошибочно принят за клинические проявления болезни Бехтерева, особенно – при двустороннем сакроилеите [84,107,128]. У 30-43% больных ПА, обращающихся за медицинской помощью с проявлениями раннего периферического артрита, на рутинной рентгенографии отделов позвоночника, выполненной по поводу других заболеваний, уже обнаруживаются достоверные признаки реактивного сакроилеита параллельно с одним и более синдесмофитом в шейной или поясничной области [65,112]. Клинически признаки ассиметричного сакроилеита, по данным различных исследований, отмечаются у 19-85% больных ПА [120,134,147]. Средний возраст таких больных составляет 33-43 года, мужчины страдают чаще женщин (60% против 40% соответственно), у

55% пациентов боль в спине носит непостоянный, слабовыраженный характер, в связи с чем многие из них не обращаются за медицинской помощью [21,112]. И, наконец, мутилирующая форма суставного синдрома при ПА проявляется наличием акрального и внутрисуставного остеолита. На поздней стадии заболевания встречается у 5-14% больных [123]. Для развития мутилирующего артрита требуется, как правило, несколько лет, поэтому для раннего ПА данная форма не характерна [12,21,145].

Начальные проявления при ПА характеризуются воспалением реактивно-эрозивного характера. Выявляются такие признаки, как «зубчатое» разрушение надкостницы, остеолит с последующим появлением костных разрастаний (остеофитов), разнонаправленное поражение суставов кистей и стоп, сужение дистальных и расширение проксимальных отделов фаланг пальцев, слабовыраженный околосоуставной остеопороз, неравномерное сужение суставной щели [46,60,122]. Остеофиты и энтезиофиты чаще всего обнаруживаются на ладонной и тыльной сторонах пястных костей (в местах расположения сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев) и в области пяточного сухожилия, представляют собой участки образования новой костной ткани в местах частого механического воздействия, поэтому, предположительно, служат подтверждением так называемого «глубокого феномена Кёбнера» [9,43,57,113,148]. Энтезиты, начальные остеофиты и костные эрозии отражают течение раннего ПА, при котором большинство пациентов не имеют постоянных и/или выраженных жалоб и не обращаются за медицинской помощью. Более чем у половины больных рентгенография, с помощью которой выявляются данные изменения, проводится по другому поводу, и ее результаты не приводят к дальнейшему диагностическому поиску [12,14,25,113].

Визуализирующие методики показывают разную эффективность в отношении выявления ПА [90]. Стандартная рентгенография позволяет обнаружить кистовидные просветления костной ткани у 5% больных, эрозии суставных поверхностей - у 20% больных, и у 18-30% - костную пролиферацию [43,148]. Последнюю относят к типичным рентгенографическим проявлениям ПА,

этот признак включен в классификационные критерии CASPAR (1 балл) [100,140]. При этом в 45% случаев выявление рентгенологических данных, свидетельствующих о наличии артрита, сопровождается отсутствием таких выраженных клинических признаков, как болезненность и/или припухлость в зоне сустава, что имеет большое значение для ранней диагностики ПА. Отмечено, что в 89-99% случаев воспалительная реакция в суставах при псориазе следует за рентгенологическими изменениями в сроки от 3 месяцев до 2 лет [21,107]. Следует учитывать о то, что ПА в начальных проявлениях может оставаться и рентгенонегативным [107]. Рентгенография считается стандартным инструментальным методом обследования больных псориазом при поражении опорно-двигательного аппарата, однако в отношении раннего выявления энтезитов, теносиновитов, воспалительного отека мягких тканей более чувствительными являются МРТ и УЗИ [25,46,70]. Данные методы позволяют рано диагностировать синовиты и воспалительный отек мягких тканей - еще в отсутствие клинических признаков артрита и жалоб больных [82,104]. При раннем ПА с помощью данных методов диагностики у 75% больных выявляются дактилиты, у 75,3% больных - энтезиты, у 47% пациентов - эрозии костей, у 49% больных – теносиновиты [70,93,113,122]. Выявление поражения мягких тканей, характерное для ПА, с помощью данных методов позволяет обосновать изменение схемы терапии больных.

Псориазная ониходистрофия – важный признак, учитываемый при диагностике ПА с помощью критериев CASPAR (1 балл) и тесно связанный с артритом ДМФС [12,45,131]. Общие звенья патогенеза псориазной ониходистрофии и ПА не установлены, считается, что в механизме дистрофических изменений со стороны матрицы ногтевой пластины, находящейся вблизи сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев, задействован глубокий феномен Кёбнера как ответ на физическую нагрузку, которой подвергаются кисти и стопы [98,115]. Поражение ногтей у пациентов с псориазом широко варьирует от 13 до 80%, среди больных ПА ониходистрофия встречается в 55-63,7% случаев, при этом отмечают две основные группы поражения ногтей:

признаки дистрофии ногтевой матрицы (симптом «напёрстка», лейконихия, поперечные борозды - линии Бо), и признаки дистрофии ногтевого ложа - симптом «масляного пятна», точечные кровоизлияния, подногтевой гиперкератоз и онихолизис [17,101]. Преимущественные виды ониходистрофии при ПА – онихолизис, симптом «масляного пятна» и подногтевой гиперкератоз [6,98,115]. Псориатическая ониходистрофия является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития дактилита, а в будущем (в пределах 1,5-3 лет) - и ПА, особенно артрита ДМФС (у 70-95% больных с артритом ДМФС встречается псориатическая ониходистрофия) [12,98,115,131].

Отмечается высокая частота поражения волосистой части головы у больных ПА, при этом сроки развития ПА при вовлечении данной области сокращаются до 1,5-7 лет, однако данные о связи этого признака с ПА у зарубежных авторов различны [81,99,151]. По некоторым данным, поражение волосистой части головы является неблагоприятным прогностическим признаком для быстрого присоединения ПА у 60-75% больных [10,82,107]. Однако другими авторами отмечено, что у многих больных ПА с поражением данной области артрит развивается через 10 и более лет от начала псориаза, и выраженный временной промежуток между псориазом волосистой части головы и ПА не позволяет считать поражение данной области предиктором ПА [29]. Определенное значение могут иметь длительность и площадь поражения волосистой части головы при псориазе, последняя измеряется с помощью индекса Psoriasis Severity Scalp Index (PPSI, 0-72 баллов) [10].

Имеются данные о связи между вероятностью развития ПА и клинической формой псориаза, а также площадью поражения кожи. По некоторым данным, при вовлечении в процесс ≥ 3 областей или $> 10\%$ всей поверхности кожи вероятность развития ПА равна 76%, а также отмечена связь между псориазом кожи туловища и развитием псориатического спондилита [14,30,107,143]. Еще одним предиктором псориаза, по мнению ряда авторов, является инверсный псориаз, характеризующийся, кроме типичных высыпаний, поражением кожных сгибов и складок тела (подколенные ямки, локтевые сгибы, складки паховой

области и молочных желез) [25,86]. Псориатическое поражение кожи пальцев стоп и кистей также трактуется как неблагоприятный прогностический фактор развития дактилитов у 87-94% больных [17,25,133].

В настоящее время не существует молекулярных диагностических или прогностических тестов, чтобы подтвердить наличие у пациента ПА или предсказать реакцию больного на терапию. До сих пор не было выделено и специфических лабораторных маркеров, позволяющих дифференцировать ПА от других спондилоартритов. Кроме того, в ряде случаев у пациентов определяются биомаркеры, характерные для других заболеваний, например, ревматоидный фактор определяется у 13% пациентов с ПА, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП) обнаруживаются в 17% случаев соответственно, для пациентов со спондилитом отмечена ассоциация с HLA-B27 антигеном [38,91]. При этом серонегативность по РФ учитывается при диагностике ПА (1 балл по критериям CASPAR) [12,18,145]. Существует значительная потребность в эффективных биомаркерах ПА, поскольку инициаторы ремоделирования костной ткани не только определяют патогенез заболевания, но и являются измеряемыми индикаторами активности ПА, могут использоваться для прогнозирования его течения и представляют собой потенциальные мишени для терапии [91,136]. Кроме того, биомаркеры, полученные из периферической крови, интересны ввиду их доступности в клинической практике [136].

Фактор некроза опухоли- α также играет ключевую роль в повышении экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) моноцитами, нейтрофилами и остеокластами. Под действием ММП происходит разрушение белков внеклеточного матрикса, рецепторов клеточных мембран, ионных каналов, поддерживается высокая экспрессия провоспалительных цитокинов [27,64,125]. Наибольшую роль в разрушении соединительной ткани играют коллагеназы 1, 2 и 3 (ММП-1,8,13), желатиназы А и Б (ММП-2,9) и стромелизины 1 и 2 (ММП-3,10) [27,108]. Являясь ключевыми ферментами метаболизма соединительной ткани, ММП непосредственно участвуют в перестройке внеклеточного матрикса,

высвобождении из матрикса костной ткани ионов кальция (которые являются стимуляторами синтеза коллагена за счет ускорения роста и дифференцировки фибробластов) и, как следствие, интенсивном расщеплении коллагена [52,64,71,128,144]. Снижение концентрации ионов кальция в межклеточном матриксе приводит к уменьшению числа остеобластов и увеличению остеокластов [4,51,67,79]. Поэтому для больных ПА характерно снижение минеральной плотности кости до уровня остеопении, которое наблюдается у 52% больных ПА, или остеопороза (у 16-31% пациентов) [20,51,87]. Дополнительная стимуляция остеокластогенеза при ПА происходит из-за некоторой компенсаторно повышенной секреции паратгормона (так как даже при повышенном высвобождении ионов кальция из межклеточного пространства его концентрация в крови может оставаться сниженной), что приводит к стимуляции выделения в системный кровоток трансформирующего фактора роста (ТФР) и провоспалительных цитокинов [19,34,142].

Потенциально полезным является то обстоятельство, что паратиреоидный гормон в высокой концентрации подавляет активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин - по некоторым данным, у пациентов с ПА наблюдается снижение уровня остеокальцина на 60% по сравнению с больными псориазом, а также наблюдается повышение содержания паратгормона до 17%, и повышение концентрации олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) (что является косвенным проявлением остеопороза) [5,34,39,51,128]. По другим данным, у пациентов с ПА также наблюдается снижение в сыворотке крови уровней остеокальцина и витамина D по сравнению с больными псориазом [5,39]. Кроме того, угнетающее влияние на синтез остеокальцина может оказывать длительная, неконтролируемая системная гормональная терапия.

В целом, разрушение соединительной и костной тканей под действием ММР сопровождается повышением сывороточного уровня некоторых доступных маркеров – например, белка острой фазы воспаления альфа-1 кислого гликопротеина, костной фракции щелочной фосфатазы (остазы), СОМР, которые, предположительно, могут использоваться для контроля течения заболевания

[26,71,149]. Еще одним маркером разрушения костной ткани является сериновая протеаза (катепсин G), обладающая выраженными протеолитическими свойствами. Экспрессия катепсина G наряду с остеопротегерином (TNFRSF11B, рецептор ФНО, остеокласт-ингибирующий фактор) и RANKL (TNFSF11, рецептор ФНО, остеокласт-активирующий фактор) при ремоделировании соединительной ткани повышается как в крови, так и в синовиальной жидкости, и, по некоторым данным, коррелирует со скоростью рентгенологического прогрессирования [40,51,117,127]. В настоящее время определение рецептора RANKL проводится непосредственно в тканях (иммуно-гистохимическим методом) и не является повсеместно доступным, содержание остеопротегерина также определяется с помощью иммуноферментного анализа в «сэндвич» модификации и не имеет широкого распространения [54]. Однако были проведены многочисленные исследования, посвященные возможностям использования MMP в качестве сывороточного маркера воспаления при ПА.

У пациентов с ПА в отличие от здоровых лиц и больных псориазом отмечается повышенная концентрация в сыворотке крови таких MMP, как MMP-2,3 и 9, которая снижается в ответ на терапию анти-ФНО- α и фототерапию наравне с уровнем ФНО- α [67,109]. В частности, MMP-3 является биомаркером, независимо связанным с ПА и коррелирующим с тяжестью течения заболевания, а его определение в комбинации с СРБ намного эффективнее, чем определение уровня только СРБ [52,128]. Также было продемонстрировано, что концентрация MMP-3 значительно выше у больных ПА, чем среди пациентов с псориазом и болезнью Бехтерева [126]. Таким образом, можно попытаться проследить механизм ремоделирования костной ткани при ПА – начиная персистенцией Th-17 и CD8-лимфоцитов в крови и синовиальной жидкости, повышенной продукцией ФНО- α и заканчивая биохимическими изменениями, вызванными патологически высокой экспрессией MMP. MMP играют ключевую роль в патогенезе ПА - регуляции кальциевого гомеостаза, активации остеокластов, разрушении коллагеновых волокон. Их повышенная экспрессия при ПА сопровождается изменением содержания в сыворотке крови таких участников

иммунного ответа и ремоделирования костной ткани, как С-реактивный белок, иммуноглобулины IgA, IgM, IgG, компоненты комплемента C3 и C4, ЦИК, ионы кальция, щелочная фосфатаза, серомукоиды, остеокальцин, остеопротегерин, COMP [5,152].

В настоящее время феномен Кёбнера (изоморфная реакция) относится к дерматологическим феноменам и представляет собой развитие клинических проявлений заболевания в местах предшествующей травмы. Феномен Кёбнера весьма характерен для больных псориазом и проявляет себя, как правило, в пределах 10-15 дней после биомеханического стресса, частота его обнаружения достигает 50-70% [14,41,65]. Псориазные поражения кожи также чаще возникают в областях, которые имеют наибольшее напряжение и давление – пояснично-крестцовая область, кожа коленных и локтевых областей, часто именно там располагаются и «дежурные бляшки» [9,148]. «Глубокий феномен Кёбнера» как реакция на механическое воздействие в суставах представляет особый интерес, и его роль в развитии ПА активно изучается. Предполагают, он находит свое отражение в виде избыточной адаптации энтезисов к нагрузке, в соответствии с гиперплазией и утолщением дермы при псориазе [57,70]. Значение изоморфной реакции в патогенезе ПА объясняют активацией иммунной системы биомеханическими факторами, что находит отражение в соответствующих изменениях со стороны биохимических параметров иммунного ответа и костного метаболизма. Повторяющееся механическое воздействие на сухожильно-связочный аппарат и травма имеют большое значение в запуске ПА. Было обнаружено, что связки сухожилий сгибателей пальцев являются одной из первых мишеней при ПА, поскольку избыточно утолщаются соответственно пальцам, испытывающим высокую нагрузку, где в последующем развивались дактилиты и артрит [102,105,147]. По многочисленным наблюдениям, энтезиты, тендиниты и дактилиты при ПА имеют излюбленную локализацию – 2 и 3 пальцы со стороны доминирующей руки, а также 4 пальцы стоп, что указывает на роль функциональных нагрузок в развитии ПА [93,113,148,155]. Более частое поражение пальцев стоп по сравнению с пальцами кистей у больных ПА, а также

высокая частота повреждения сухожилий кисти, предшествующая синовитам, также указывает на роль биомеханических нагрузок в развитии ПА [102,122,157]. Отмечено, что олигоартрит при ПА часто рецидивирует в одних и тех же участках на месте постоянной механической нагрузки, а поднятие тяжестей увеличивает вероятность развития псориатического спондилита [72,147,148]. Внесуставная костная пролиферация на рентгенограммах кистей и стоп по типу краевых разрастаний (1 балл по критериям CASPAR), также может быть связана с данным феноменом [65,148]. Возможно, именно глубокая изоморфная реакция позволяет объяснить появление артрита, который часто развивается через 1-2 года после соответствующего энтезита и дактилита, высокой ролью механического воздействия на связочный аппарат, подвергающийся постоянной травматизации ввиду особенностей локализации и высоких функциональных нагрузок [113]. Кроме того, отмечено, что внесуставные изменения являются значительно более частыми для пациентов с ПА, но не при других заболеваниях суставов. Например, энтезиты и перитендезный отек наблюдаются почти исключительно при ПА, а сухожилия и паратендон сгибателей и разгибателей воспаляются при ПА даже в отсутствие значительного воспаления суставов [25,46,116]. Отек мягких тканей вокруг сухожилий сгибателей доминирующей руки и усиление васкуляризации по данным УЗИ регистрируются у трети пациентов с ПА, но не у больных с РА, появление изоморфной реакции в виде костного новообразования по данным рентгенографии также обнаруживается при ПА, но не при других артритах [130,150]. При этом отмечено, что визуализация связочного аппарата с помощью УЗИ и МРТ, особенно в клинически недоступных местах, позволяет обнаружить воспаление энтезисов и сухожилий на ранних стадиях [58,62,114,134]. Таким образом, воспаление околосоуставных тканей может быть связано с физической нагрузкой при ПА и объяснено с глубокой изоморфной реакцией. Своевременное клиническое исследование околосоуставных тканей может служить обоснованием для проведения инструментального визуализирующего исследования, такого как рентгенографии или компьютерная томография (КТ), у пациентов с минимальными или отсутствующими жалобами [60,130].

Для ПА характерен системный характер воспаления, обусловленный циркуляцией провоспалительных цитокинов (особенно ФНО- α , ИЛ-17/23), иммунных комплексов, компонентов системы комплемента, коллагеназ, которые опосредуют деградацию хрящевой ткани, а также приводят к повышенной экспрессии ангиогенных факторов, таких как эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), что наблюдается в иммунопатогенезе многих заболеваний соединительной ткани [11,19,125]. У больных ПА наблюдается повышенная экспрессия VEGF и ТФР- β на синовиальной мембране, что позволяет использовать эти параметры в прогнозировании системных осложнений ПА, в частности, сердечно-сосудистых [19,77,146]. ПА характеризуется как заболевание с высоким риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным взаимосвязью эндотелиальной дисфункции с особенностями патогенеза ПА и классическими факторами сердечно-сосудистого риска [13,25,77,138]. В целом у больных ПА выявлена более высокая частота заболеваемости и смертности от кардиоваскулярных осложнений, в сравнении с лицами без ПА [28,36,76,138]. По данным некоторых авторов, ПА сокращает ожидаемую продолжительность жизни в среднем на 3-4 года, при этом наиболее распространенными причинами летальности являются инфаркт миокарда и инсульт, прогностически неблагоприятными факторами для которых выступают высокая активность заболевания, выражающаяся величиной СОЭ, СРБ и скоростью рентгенологической деструкции [95,119,141,154].

К другим распространенным осложнениям ПА относятся анкилоз, мутляции суставов, увеиты, приводящие к выраженному снижению качества жизни [31,94,146,148]. Псориатический артрит влияет на все аспекты качества жизни и оказывает отрицательное влияние не только на физические, но и на эмоциональные показатели здоровья, сказываясь на режиме работы и отдыха, повседневной деятельности, участии в социальной жизни больных. На пленарном заседании Core Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT, 2016 г.) был определен набор из трех групп основных аспектов влияния ПА, изучение которых

рекомендуется для оценки качества жизни [59,99]. К группе внутренних аспектов относятся те, отражение которых является обязательным: активность ПА (musculoskeletal disease activity (MSK), включает симптомы энтезита, дактилита, спондилита и артрита), активность псориаза (поражения кожи и ногтевых пластин), усталость, боль, общая оценка состояния здоровья, о которой сообщает пациент (Patient's global assessment - PtGA), физические функции, качество жизни, связанное с заболеванием (Health-related quality of life - HRQoL) и системное воспаление. К среднему кругу относятся рекомендуемые, но не являющиеся обязательными для отражения аспекты: экономические затраты, связанные с заболеванием, эмоциональное благополучие, участие в социальной жизни и структурные изменения опорно-двигательного аппарата. Области, важность определения которых при ПА еще находится на стадии изучения, включают ощущение независимости от других, сон, скованность и бремя заболевания, связанное с лечением [59,83]. Изучение влияния ПА на различные сферы жизни позволяет оценить приоритетные направления сохранения качества жизни больных, своевременно прогнозировать тяжелое течение заболевания и корректировать схемы лечения, а также повысить приверженность к лечению, которая в настоящее время часто снижена из-за несвоевременного выявления заболевания. Наиболее ярко прослеживается влияние ПА на физическую, социальную и эмоциональную сферы, однако оценить это влияние не всегда представляется возможным ввиду отсутствия средств объективной оценки, разных сроков заболевания, наличия сопутствующих патологий и т.д. Поэтому широко используются различные опросники, ориентированные на точку зрения самого пациента или подсчета врачом полученных данных, позволяющие оценить изменения моторных функций, эмоциональные расстройства и нарушения в социальной сфере жизни [50]. Остро стоит вопрос об использовании опросников, которые могли бы выявить нарушения в опорно-двигательном аппарате еще до манифестации артрита, для прогнозирования развития и течения ПА.

Для изучения качества жизни у больных ПА используется стандартизированный набор доменов «Псориатический артрит: влияние болезни-

12» (Psoriatic Arthritis: Impact of Disease 12-item questionnaire, PsAID-12), разработанный Европейской противоревматической лигой (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и позволяющий оценить точку зрения пациентов на 12 областей здоровья, которые считаются наиболее значимыми со стороны больных [50]. Шкала PsAID-12 полностью основана на взглядах пациента на болезнь, удобна для использования в клинической практике ввиду небольшого количества вопросов и быстроты оценки [50,83,153]. По различным данным, с точки зрения пациентов наиболее значимыми областями влияния ПА являются боль (в 17,5% случаев), усталость (13%), снижение работоспособности (11%), дискомфорт, связанный с заболеванием (9,8%), расстройства сна (9%), страх и тревожность (8%) [7,94,139]. Значение имеют и жалобы со стороны кожи (акцентируют на этом внимание 12% больных) - дискомфорт из-за зуда, раздражения, кровоточивости, избыточного шелушения кожи, а также внешнего вида [7,89,92]. Опросник PsAID-12 позволяет убедиться в том, что при ПА одинаково важными для пациентов являются нарушения двигательной, эмоциональной и социальной сфер [7]. Некоторые его показатели позволяют выявить моторные нарушения еще до манифестации артрита [92,110,153].

Для изучения влияния ПА на физические функции широко используется распространенный опросник состояния здоровья Health Assessment Questionare (HAQ), который ориентирован на функциональные нарушения жизнедеятельности, связанные с заболеванием [92]. Опросник включает 20 вопросов, сгруппированных в 8 шкал. Для каждого вопроса определено 4 варианта ответа со счетом от 0 (пациент может выполнить задачу без труда) до 3 баллов (не может выполнить). Данный опросник учитывает, способен ли пациент выполнять некоторое действие самостоятельно или вынужден пользоваться приспособлениями или помощью других людей (дополнительный 1 балл). В HAQ также включена визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) от 0 до 100 мм, интенсивность которой пациент оценивает за прошедшую неделю. Опросник HAQ удобен, заполняется больными самостоятельно в течение 3-5 минут, подсчет результатов (среднее арифметическое от суммы баллов) занимает 1-2 минуты

[92]. Результат может иметь значение от 0 до 3,0 баллов, где значение от 0 до 1,0 отражает минимальные, от 1,1 до 2,0 - умеренные, и от 2,1 до 3,0 – выраженные функциональные нарушения. По результатам различных исследований, больные ПА сообщают о высоком уровне боли и выраженных функциональных расстройствах, что влияет на их трудовую активность и повседневную деятельность [92]. Многие пациенты вынуждены пользоваться дополнительными приспособлениями и помощью других лиц, при этом физические нарушения при ПА, обусловленные скелетно-мышечным компонентом (MSK), входят во внутренний круг доменов, определенных OMERACT 2016 г. Таким образом, использование HAQ у больных псориазом также позволяет своевременно обратить внимание на функциональные нарушения, которые могут свидетельствовать в пользу начального ПА.

Психологическим расстройствам при ПА долгое время уделялось недостаточное внимание. Изучение данного вопроса требует активного участия пациентов и высокого уровня комплаенса. Симптомы тревожно-депрессивного расстройства при ПА выявляются с помощью различных методов, одним из которых является использование широко распространенной шкалы тревоги и депрессии HADS (Anxiety and Depression Scale), состоящей из 14 пунктов. Известно, что частота тревожности и депрессии у пациентов с ПА выше по сравнению с больными псориазом, а также другими артритами, особенно при полиартрите. По данной шкале симптомы тревоги выявляются в среднем у 36% пациентов с ПА, депрессии – у 17% больных [93,116,137]. Депрессия и тревога связаны с различными факторами, связанными как с самим пациентом, так и с заболеванием: боль, безработица или вынужденный переход на менее квалифицированную работу, высокая активность заболевания, инвалидность, усталость [116].

Резюме. Псориатический артрит определен как хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. ПА отличается выраженной гетерогенностью, обусловленной вовлечением в воспалительный процесс околосуставных структур (тендиниты, энтезиты),

синовиальных оболочек (синовиты, теносиновиты), суставов (различные формы суставного синдрома). Не найдено патогномичных признаков ПА, не определены специфические лабораторные маркеры данного заболевания, недооценено его влияние на продолжительность и качество жизни, вследствие чего прослеживается тенденция к запоздалому выявлению больных. Изменения биохимических параметров при ПА многогранны и многочисленны, отражают не только активность системного воспаления (СРБ, СОЭ, серомукоид, ЦИК), но также избыточную активацию остеокластов (ММР-1, ММР-3, СОМР, щелочная фосфатаза, остеокальцин) и нарушение метаболизма кальция (фосфор, магний, паратгормон), и могут указывать на вовлечение в воспалительный процесс позвоночника (HLA В-27) [152]. У больных ПА высокие значения данных показателей, сохраняющиеся в процессе лечения, могут свидетельствовать о неблагоприятном течении болезни и/или нерационально подобранной терапии. Часть пациентов с псориазом также имеют ранние клинические проявления, обусловленные избыточной реакцией со стороны сухожильно-связочного аппарата на механическое воздействие, ассоциированное с иммунным воспалением (глубокий феномен Кёбнера) в отсутствие клинической картины артрита. Это позволяет предположить наличие некоторой «слепой зоны» критериев CASPAR, широко использующихся в диагностике развернутого ПА, и обосновывает необходимость разработки диагностического алгоритма выявления раннего ПА у больных псориазом.

Таким образом, несмотря на большое количество российских и зарубежных исследований, посвященных изучению ПА, многие вопросы по своевременному выявлению данного заболевания остаются открытыми. В частности, вопросы заинтересованности дерматологической службы в раннем выявлении ПА, своевременной диагностики и прогнозирования развития ПА при псориазе. Понимание общих черт механизма развития псориаза и ПА имеет первостепенное значение для своевременного выявления изменений опорно-двигательного аппарата у больных псориазом. Существует необходимость выявления и изучения различных биомаркеров, свидетельствующих о скрытом ремоделировании

костной ткани, и роли травмы и изоморфной реакции в развитии ПА. Очевидно, что оценка сывороточной концентрации наиболее информативных показателей иммунного ответа и метаболизма костной ткани (ММР-3, СОМР, ЦИК, остеокальцин, HLA В-27) при псориазе может явиться важным дополнением к пониманию патогенеза ПА, что будет способствовать разработке и применению в дальнейшем превентивной тактики ведения больных и улучшению прогноза заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Протокол и дизайн исследования рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 17.11.2021 г. Клиническое наблюдение за больными, лабораторные исследования и статистическая обработка данных проводились на базе кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, а также в стационарном отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения республиканского кожно-венерологического диспансера №1 (ГБУЗ РКВД г. Уфа). Инструментальное исследование и консультирование ревматологом проводились на базе клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Уфа.

Проводилось открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах. Объектами исследования явились пациенты с установленным диагнозом «псориаз», объектами группы сравнения – пациенты с установленным диагнозом «псориаз» и «псориатический артрит», госпитализированные в ГБУЗ РКВД г. Уфы, группы контроля – 50 здоровых лиц (участвовали в анкетировании и лабораторном исследовании). Решение о включении больного в исследование осуществлялось после получения информированного согласия пациента. Пациенты могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, возраст до 70 лет включительно, для больных исследуемой группы – установленный диагноз

«псориаз», для больных группы сравнения – установленные диагнозы «псориаз» и «псориатический артрит».

Критерии невключения: возраст старше 70 лет, другие системные заболевания в стадии декомпенсации, органная недостаточность, острые или обострение хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний в течение последних 3-х месяцев, оперативное вмешательство в течение последних 6-х месяцев, эндокринная патология, онкологические заболевания, другие заболевания опорно-двигательного аппарата, кроме псориатического артрита. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, беременность, послеродовой период, период лактации. Выбор критериев невключения был обусловлен необходимостью устранения заболеваний и состояний, в патогенезе которых возможны изменения в системе иммунного ответа и/или ремоделирование костной ткани.

Всего в исследовании приняли участие 160 пациентов. Исследуемую группу составили 80 пациентов с псориазом, получающие стандартную терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь), а также, по показаниям, базисную противовоспалительную терапию (метотрексат в дозе 10-15 мг/неделю перорально). Группу сравнения составили 80 больных с ПА и псориазом, получающие стандартную терапию (топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь), по показаниям – базисную противовоспалительную терапию (метотрексат в дозе 10-15 мг/неделю).

Было проведено анкетирование всех участников с выяснением анамнестических данных (включая наследственность по псориазу, длительность псориаза и ПА, частоту и продолжительность рецидивов), а также специальное анкетирование по опросникам HAQ и PsAID-12. Проведено клиническое обследование (тип псориаза, наличие/отсутствие ониходистрофии, наличие/отсутствие поражения волосистой части головы, наличие/отсутствие дактилита, наличие/отсутствие поражения энтезисов), общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, холестерин,

триглицериды, щелочная фосфатаза), определение в сыворотке крови уровней С-реактивного белка и ревматоидного фактора, наличия аллеля HLA-B27, рентгенография – на основании приказа Минздрава России от 09.11.2012 г. № 866н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах». Специальное лабораторное обследование включало определение в сыворотке крови сывороточного уровня ЦИК, остеокальцина, MMP-3 и COMP. Рентгенография/магнитно-резонансная томография проводилась всем пациентам соответственно анамнезу, болевому синдрому и обнаруженным изменениям в энтезисах и мягких тканях соответственно физической нагрузке/перенесенным травмам. Степень тяжести псориаза определялась с помощью индекса площади и тяжести псориаза (Psoriasis Activity and Severity Index, PASI). Расчет PASI проводился по формуле: $PASI = [0,1 \times (\text{Эг} + \text{Иг} + \text{Шг}) \times S] + [0,2 \times (\text{Эр} + \text{Ир} + \text{Шр}) \times S] + [0,3 \times (\text{Эт} + \text{Ит} + \text{Шт}) \times S] + [0,4 \times (\text{Эн} + \text{Ин} + \text{Шн}) \times S]$, где Э – эритема, Ш – шелушение, И – инфильтрация, S – площадь псориатический бляшки, г – голова, т – туловище, р – руки, н – ноги. Для каждой из 4 областей определяли площадь поражения в % (из расчета – 1 ладонь пациента на голове соответствует 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5%, на ногах – 2,5%) и в баллах (0 – нет псориаза, 1 – поражено < 10% площади любой части тела, 2 – поражено 10-29%, 3 – 30-49%, 4 – 50-69 %, 5 – 70-89%, 6 – 90-100% площади части тела). Далее определяли эритему, инфильтрацию и шелушение в баллах (0 – нет, 1 – минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная). Диапазон результатов - от 0 до 72 баллов. Значение < 10 баллов соответствовало легкой степени, от 10 до 20 баллов - средней степени, > 20 баллов – высокой степени тяжести псориаза. Активность ПА оценивалась по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, где низкая активность устанавливалась при ЧБС/ЧПС < 5, отсутствии рентгенологической деструкции и функциональных нарушений, средняя - при ЧБС/ЧПС ≥ 5 , единичных деструкциях, умеренных функциональных нарушениях, высокая – при ЧБС/ЧПС ≥ 5 , отсутствии ответа на стандартную терапию, выраженных деструкциях и

функциональных нарушениях. После проведения клинического и лабораторно-инструментального обследования пациенты были консультированы ревматологом. Результаты исследования оценивались по количеству больных, которым прогнозировали, диагностировали ПА и корригировали терапию. На основании результатов был разработан алгоритм диагностики и прогнозирования течения ПА у больных псориазом. Схема исследования приведена на рисунке 1.

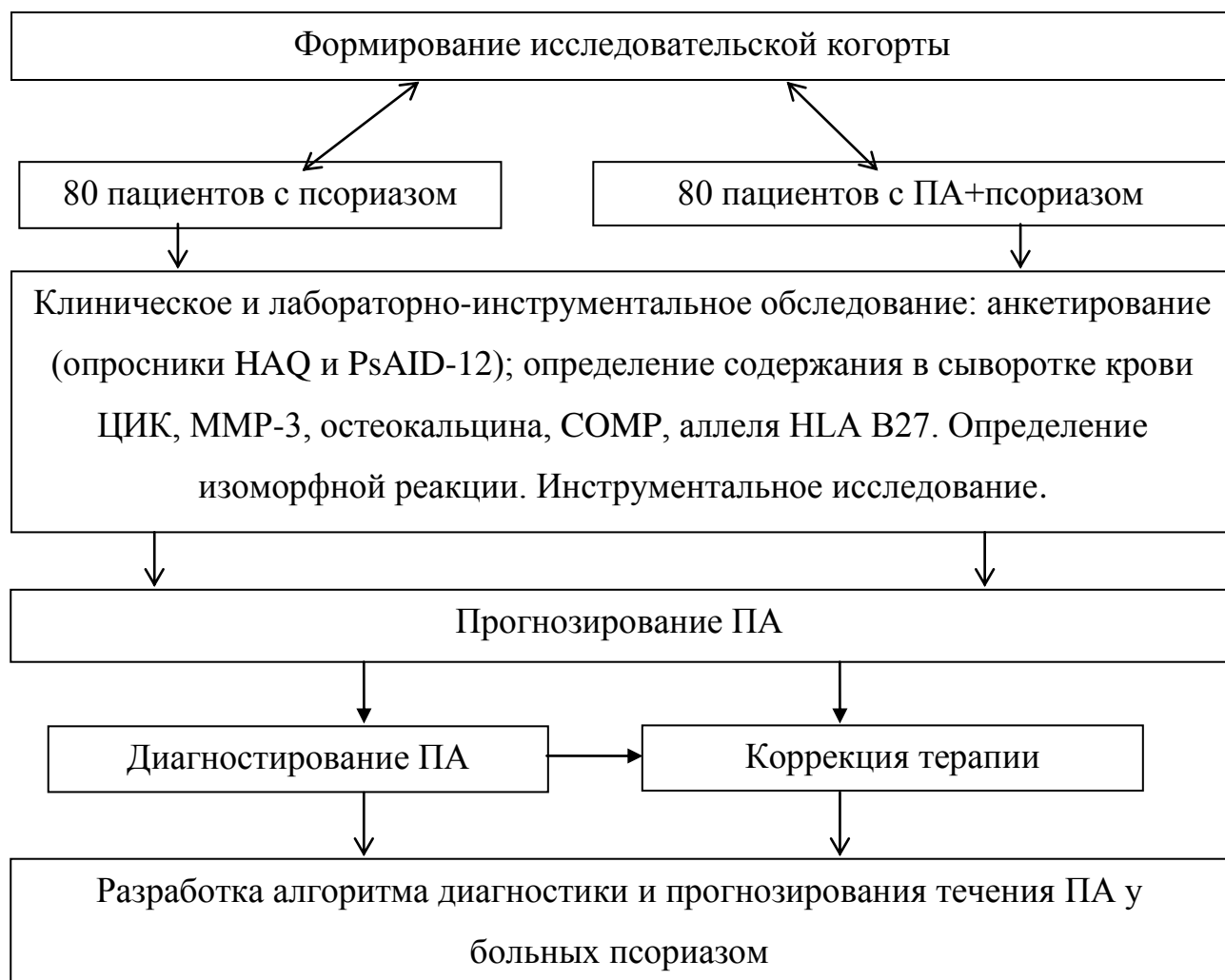


Рисунок 1 – Схема исследования пациентов

2.2 Специальные методы исследования

Анкетирование больных. Анкетирование проводилось в день поступления по опроснику PsAID-12 (Psoriatic arthritis: Impact of Disease 12-item, «Псориатический артрит: влияние болезни-12»), а также по анкете HAQ (Health

Assessment Questionnaire, «Опросник состояния здоровья»). Опросник PsAID-12 представляет собой стандартизированный набор вопросов, позволяющий провести субъективную оценку 12 областей из социального, эмоционального и особенно - физического аспектов жизни пациента, определяющий широкое влияние ПА на здоровье даже при низкой активности заболевания (Примечание 1). Каждый показатель опросника оценивается от 0 до 10 и умножается на заданный коэффициент в последнем столбце. Окончательная оценка рассчитывается путем суммирования результатов и деления на 20 и находится в диапазоне 0–10 баллов. Оценка в 1,41 балла считается минимальным влиянием ПА на качество жизни, до 4 баллов - приемлемым, ≥ 4 баллов - выраженным [63].

Оценка клинических проявлений измененного функционального статуса проводилась с помощью опросника HAQ, который включает в себя 20 вопросов, сгруппированных в 5 категорий функционального статуса: 1 - одевание и уход за собой, 2 - вставание, 3 - прием пищи, 4 - ходьба, 5 – использование вспомогательных приспособлений (Примечание 2). Использование опросника HAQ одобрено Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных ПА (Москва, 2015 год). На каждый вопрос даются ответы в баллах от 0 до 3: 0 - без труда, 1- с затруднением, 2 - с большим трудом, 3 - невозможность выполнить. Ответы суммируются. Диапазон результатов включает от 0 до 3,0 баллов, где значение от 0 до 1,0 отражает минимальные, от 1,1 до 2,0 - умеренные, и от 2,1 до 3,0 - выраженные нарушения жизнедеятельности. В опросник включена визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ, 100 мм), которую пациент оценивает самостоятельно за прошедшую неделю.

Специальное лабораторное исследование. Для определения ЦИК, остеокальцина, MMP-3 и СОМР цельную венозную кровь у пациента забирали одновременно в утренние часы (до 8:00 утра). Перед забором крови в течение 12 часов до исследования исключались прием пищи и алкоголя, курение, за 24 часа – прием лекарственных препаратов, физическое и эмоциональное перенапряжение.

Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли методом иммунного турбодиметрического анализа (шифр приказа Минздрава РФ от 13.10.2017 N

804Н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» А09.05.074 - Исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови). Исследование проводилось с помощью набора реагентов «ЦИК-ХЕМА» (ООО «ХЕМА», Россия), содержащего 1 планшет на 96 лунок, пурпурный буфер для разведения (40 мл), синий буфер для разведения с 4,5% ПЭГ (40 мл), бумагу для заклеивания планшета. Использовался фотометр вертикального сканирования (Multiskan FC 1.00.79, длина волны 450 нм), дозаторы со сменными наконечниками, позволяющие отбирать от 20 до 250 мкл материала. ЦИК определялись путем преципитации полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) в лунках планшета. Набор рассчитан на проведение анализа в 92 исследуемых образцах (всего использовали 3 набора). Перед проведением анализа исследуемые образцы сыворотки крови и компоненты набора выдерживали 30 минут в комнатной температуре (18-25°C). Исследование проводилось в день забора крови. Вскрывали планшет, устанавливали рамку для необходимого количества стрипов, вскрывались флаконы с ПЭГ-6000 (крышку флакона закрывали сразу после использования реагента). В рамку вносили необходимое количество стрипов (исследуемые образцы крови в 4 повторах и 4 лунки для контроля буфера для разведения (А1-2, В1-2). Вносили пурпурный буфер по 200 мкл в нечетные стрипы, и синий буфер с ПЭГ по 200 мкл – в четные стрипы планшета, вносили по 20 мкл исследуемых образцов в 4 повторах. Заклеивали планшет бумагой и инкубировали 120 минут при температуре 18-25 °С. Измеряли оптическую плотность содержимого лунок на фотометре вертикального сканирования (длина волны 450 нм). Бланк фотометра выставляли по лункам контроля буфера для разведения (он не превышал 0,07 оптических единиц). Рассчитывали единицы ЦИК по формуле: (оптическая плотность образца с синим буфером - оптическая плотность образца с пурпурным буфером)* 1000 = единицы ЦИК. Референсные значения: 0 - 120 у.е.

Определение концентрации остеокальцина в сыворотке крови (шифр приказа Минздрава РФ от 13.10.2017 N 804Н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» А09.05.224 - Исследование уровня остеокальцина в крови)

проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Применялся набор реагентов N-MID Osteocalcin ELISA, содержащий 96 тестов (IDS RatLaps™, Великобритания), предназначенного для количественного определения остеокальцина в образцах сыворотки (всего использовали 3 набора). Забор венозной крови проводили утром натощак (в утренние часы концентрация остеокальцина несколько снижена, что учитывалось при выполнении анализа). В тест-системе использовались высокоспецифичные моноклональные антитела (Mabs) к остеокальцину, одни антитела распознавали среднюю часть полипептида (аминокислотный фрагмент 20-29), другие, конъюгированные с пероксидазой - N-терминальный фрагмент (аминокислотный фрагмент 10-16). За несколько часов при комнатной температуре остеокальцин в плазме быстро деградирует до N-концевого фрагмента, что ведет к значительной потере иммунореактивности к большинству антител, в связи с чем анализ проводили в день забора крови. Диапазон измерения - 0,5 – 100 нг/мл. Референтные значения - 11-46 нг/мл.

Определение концентрации СОМР в сыворотке крови (шифр приказа Минздрава РФ от 13.10.2017 N 804Н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» А09.05.296.000.01 Исследования уровня олигомерного матриксного белка хряща в крови) проводили методом ИФА с помощью набора реагентов Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA (BioVendor, Германия), содержащего 96 тестов и предназначенного для количественного определения СОМР в образцах сыворотки или плазмы (всего использовали 3 набора). Метод основан на «сэндвич»-методе ИФА с использованием моноклональных антител двух видов. Использовали ИФА-ридер Уни-план производства ЗАО "Пикон" (Россия). Количественную оценку СОМР в сыворотке крови проводили в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Проводили забор образцов сыворотки крови в утренние часы в микроцентрифужную пробирку эппендорфа, натощак, за неделю до исследования исключали прием тиазидовых диуретиков. После забора образцы замораживали при температуре «-40°С» (срок хранения не более 12 месяцев). Далее, после однократного размораживания, проводили анализ. Минимально определяемая концентрация

составила 0,5 нг/мл. Референтные значения: менее 1000 нг/мл. При проведении анализа учитывалось, что у женщин и у лиц от 50 до 65 лет нормальным считается уровень СОМР менее 1500 нг/мл, старше 65 лет – менее 2000 нг/мл.

Определение концентрации MMP-3 в сыворотке крови проводили с использованием стандартного тест-набора ELISA Kit DIY Materials for Matrix Metalloproteinase 3 (MMP3) («Cloud-Clone Corp.», Китай), содержащего 2 вида высоко специфичных антител (захватывающие и детектирующие) для «сэндвич»-варианта ИФА, состоящего из 96-луночного планшета (всего использовали 3 набора). Микро-планшет в наборе сорбирован антителами, специфичными к MMP-3. Антитела хранили при температуре -20°C, 96-луночный планшет - при комнатной температуре (срок годности - 12 месяцев). После открытия набор хранили не более 1 месяца при температуре при 4°C. Образцы сыворотки после забора хранили не более 30 минут при комнатной температуре, затем транспортировали в термоконтейнере при температуре от +2 до +8°C. Образцы и стандарты добавлялись в определенные лунки планшета по 100 мкл, инкубировались в течение ночи при 4°C или в течение 2 часов при 37°C. После добавления субстратного раствора тетраметилбензидина (ТМВ) цвет изменялся только в лунках, содержащих MMP-3, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращалась добавлением стоп-реагента. Интенсивность окраски раствора измеряли как оптическую плотность на автоматическом фотометре вертикального сканирования (Multiskan FC 1.00.79, длина волны 450 нм). Строили калибровочную кривую, по которой находили искомые уровни MMP-3 в образцах сыворотки. Минимально определяемая концентрация MMP-3 составляла 0,059 нг/мл. Референтные значения для мужчин – менее 40 нг/мл, для женщин – менее 30 нг/мл.

Определение наличия изоморфной реакции. Определение изоморфной реакции в коже проводили в день поступления посредством раздражения (трения) здорового участка кожи пациентов и проверяли развитие реакции через 10 дней. Оценка наличия воспалительной реакции в околосуставных тканях (сухожилия, энтезисы) в ответ на механическое воздействие/травматизацию, проводилась

клинически (по наличию тендинита, энтезита, отека околосуставных тканей в области суставов, испытывающих высокую нагрузку/травматизацию) и инструментально (обзорная рентгенография, магнитно-резонансная томография). Энтезисы оценивались по индексу Leeds Enthesitis Index (LEI) в трех парных точках: в области ахиллова сухожилия, латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости (есть боль — 1 балл, нет боли — 0 баллов) [12]. Тендинит оценивался на основании пальпаторной болезненности по ходу сухожилий сгибателей пальцев. Инструментальное обследование суставов проводилось с помощью обзорной рентгенографии - стандартный метод диагностики ПА, при наличии болезненности/отека со стороны околосуставных тканей проводилась магнитно-резонансная томография для инструментальной визуализации воспалительной реакции со стороны околосуставных тканей и/или наличия артрита в данной области [38,72,150]. К ранним рентгенографическим изменениям суставов при ПА относили: нечеткость суставной щели, околосуставной остеопороз (стадия I), сужение/расширение суставной щели, кистовидные просветления кости (стадия IIА). К поздним изменениям относили: единичные узурсы (стадия IIБ), множественные узурсы и внутрисуставной остеолит (стадия III) и анкилоз (стадия IV), а также частичное или полное анкилозирование суставов (стадии III и IV) [28,149]. Рентгенографию суставов проводили в прямой и боковой проекциях с помощью рентгенодиагностического комплекса «Аполло DRF» (Вилла Системи Медикали С.П.А., Италия, эффективная доза мЗв), МРТ – посредством МР-томографа GE Optima MR360 (General Electric, США, высокопольный, тип контура закрытый, тип магнита – сверхпроводящий, индукция магнитного поля 1,5 Тл, максимально допустимая нагрузка 160 кг). Суждение о результатах инструментального исследования проводили согласно заключению рентгенолога и после консультирования ревматологом.

2.3 Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 12.6 (Dell Software StatSoft, USA). Нормальность переменных величин определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и сравнения распределения признака по Гауссу (Gauss), после чего проводили выбор основных характеристик и статистических критериев их сравнения. При нормальном распределении данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности с ненормальным распределением описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При нормальном распределении использовали параметрический метод сравнения несвязанных признаков - t-критерий Стьюдента (Student's t-test) по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где: M1 и M2 – сравниваемые средние величины, m1 и m2 – стандартные ошибки средних величин (параметр просматривали с помощью пункта «описательная статистика» в Statistica 12.6) соответственно. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости (критерий p) $p < 0,05$.

При ненормальном распределении использовали непараметрический метод сравнения (для связанных признаков - критерий Вилкоксона (Wilcoxon), для несвязанных - критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих выборок, расставив элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ряд на два, состоящие из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

При сравнении процентилей за границы нормы принимались референтные значения признака (между 2,5 и 97,5 перцентилями). К низкому уровню относили концентрации ниже 2,5 перцентиля, к высокому – выше 97,5. При сравнении независимых частот применяли критерий χ^2 Пирсона (Pearson chi-square) и точный критерий Фишера (двусторонний).

Изучение связи между признаками проводилось с помощью корреляционного анализа («парные и частные корреляции» в Statistica 12.6). Для определения силы связи подсчитывали коэффициент Спирмана (Spearman) по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}$$

Силу связи характеризовали как: 0,01-0,29 – слабая, 0,30-0,69 – умеренная, 0,70-1,00 – сильная; отрицательная сила связи: -0,01-0,29 – слабая, -0,30-0,69 – умеренная, -0,70-1,00 – сильная.

Для определения чувствительности и специфичности изучаемых маркеров при прогнозировании исхода проводили ROC-анализ (метод построения характеристических кривых) с помощью надстройки «Мастер нейронных сетей» в Statistica 12.6. Определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее определенным сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади AUC под ROC-кривой: 0,9–1,0 – отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. При качестве модели менее 0,7 модель отсекали. При определении диагностической ценности признаков в таблице координат ROC для выбора точки отсечения использовали баланс между чувствительностью (отношение количества истинноположительных результатов к сумме истинноположительных и ложноотрицательных результатов) и специфичностью

(отношение количества истинноотрицательных результатов к сумме истинноотрицательных и ложноположительных результатов), выраженные в процентах. Оценка уровня значимости (критерий p) различий исходов в зависимости от действия фактора риска проводилась с помощью составления четырехпольной таблицы и определения отношения шансов (ОШ). Проводили расчет отношения шансов (ОШ) и его 95 % ДИ для количественной оценки связи качественных признаков. Статистическая значимость связи считалась при уровне значимости критерия $p < 0,05$ (оба значения границ 95% ДИ выше либо ниже 1).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика больных

Всего в исследовании приняли участие 160 пациентов (1 группа – 80 пациентов с псориазом, 53 мужчины и 27 женщин, 2 группа – 80 пациентов с ПА и псориазом, 59 мужчин, 21 женщина) (Таблица 1). Средний возраст больных в 1 и 2 группе составил 41,27 и 42,15 лет соответственно ($p=0,933$), средний возраст начала псориаза - 18,43 и 19,54 лет соответственно ($p=0,895$), средняя его продолжительность - 18,17 и 17,14 лет соответственно ($p=0,932$). Средний возраст начала ПА во 2 группе составил 34,70 лет, а его продолжительность – 3,42 года. Псориаз на момент осмотра и в анамнезе был у всех больных (100,0%, $p=1,000$). Семейный анамнез псориаза обнаруживался у 45 (56,2%) и 63 (78,7%) больных соответственно ($\chi^2=9,231$, $p=0,003$). Индекс PASI в 1 группе оказался ниже, чем во 2 группе (13,14 и 17,64 баллов соответственно, $p=0,043$), при этом у 21 (26,2%) и 68 (85,0%) больных соответственно индекс PASI был ≥ 20 баллов ($\chi^2=55,933$, $p<0,001$). Таким образом, пациенты в обеих выборках имели сходные клинические характеристики, за исключением индекса PASI, а также семейный анамнез псориаза чаще был отягощен у пациентов 2 группы. По данным опросника PEST больные 2 группы имели достоверно более высокий средний балл, чем больные псориазом без диагностированного ПА (4,58 против 0,47 баллов, $p=<0,001$). У 21 (26,2%) и 80 (100,0%) больных 1 и 2 группы соответственно было ≥ 3 баллов по опроснику PEST ($\chi^2=121,319$, $p<0,001$).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов в выборке

Параметр, М \pm SD, %	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий P
Возраст (годы)	41,27 \pm 8,37	42,15 \pm 6,34	0,933
Возраст начала псориаза (лет)	18,43 \pm 5,61	19,54 \pm 6,25	0,895
Продолжительность псориаза (лет)	18,17 \pm 7,81	17,14 \pm 9,21	0,932
Возраст начала ПА (лет)	-	34,70 \pm 9,33	-

Продолжение Таблицы 1

Продолжительность ПА (лет)	-	3,42 ± 2,71	-
Псориаз на момент осмотра, %	80 (100%)	80 (100%)	1,000
Псориаз в анамнезе, %	80 (100%)	80 (100%)	1,000
Семейный анамнез псориаза, %	45 (56,2%)	63 (78,7%)	0,003
PASI (баллы)	13,14 ± 1,82	17,64 ± 1,26	0,043
PASI ≥ 20 баллов	21 (26,2%)	68 (85,0%)	<0,001
PEST, баллы	0,47±0,69	4,58±0,49	<0,001
PEST ≥ 3 баллов	21 (26,2%)	80 (100,0%)	<0,001
<i>Примечание</i> - PASI – индекс площади и тяжести поражения псориазом, 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, М – среднее, SD – стандартное отклонение, PEST - Psoriasis Epidemiology Screening Tool			

Было проведено определение клинических форм псориаза в обеих группах больных (Таблица 2). Бляшечный псориаз (L40.0 согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)) в обеих группах отмечался наиболее часто и был выявлен у 74 (92,5%) и 77 (96,2%) пациентов 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2= 1,060$, $p=0,304$). Другие формы псориаза (L40.1-L40.9 согласно классификации МКБ-10, кроме ПА) встречались у 7,5 и 3,8% больных 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2= 1,060$, $p=0,304$). При этом поражение ≥ 3 областей кожи наблюдалось у 47 (58,7%) больных из 1 группы и у 76 (95,0%) больных во 2 группе ($\chi^2=29,567$, $p<0,001$), а вовлечение кожи ладоней и подошв встречалось у 54 (67,5%) и 69 (86,2%) больных 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2=7,910$, $p=0,005$). Таким образом, можно отметить преобладание бляшечного псориаза, а также высокую частоту поражения кожи ладоней и подошв в обеих группах больных.

Таблица 2 – Клинические формы псориаза у больных 1 и 2 групп

Клиническая форма, %	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий P
Вульгарный	74 (92,5%)	77 (96,2%)	0,304
Другие формы*	6 (7,5%)	3 (3,8%)	0,032
Поражение ≥ 3 областей	47 (58,7%)	76 (95,0%)	<0,001

Продолжение Таблицы 2

Поражение ладоней и подошв	54 (67,5%)	69 (86,2%)	0,005
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА + псориазом, * - согласно классификации МКБ-10			

Частота поражения волосистой части головы у больных была выяснена посредством сбора анамнеза и объективного обследования (Таблица 3). В 1 группе поражение волосистой части головы на момент осмотра наблюдалось у 43 больных (53,7%), во 2 группе - у 72 больных (90,0%) ($\chi^2=26,002$, $p<0,001$). У 42,5% (n=34) больных в 1 группе дебют псориаза развился с поражения данной области, во 2 группе – значительно чаще - 85,0% (n=68) ($\chi^2= 31,264$, $p<0,001$), кроме того, из них у 18,7% (n=15) это произошло одновременно с развитием ПА. В группе сравнения индекс PSSI (Psoriasis Severity Scalp Index, индекс поражения волосистой части головы) был в среднем в 2,27 раз выше, чем у больных псориазом ($p=0,020$), индекс PSSI ≥ 20 баллов был выявлен у 26 (60,4%) и 59 (81,9%) больных 1 и 2 группы соответственно ($\chi^2= 6,442$, $p=0,012$).

Таблица 3 - Поражение волосистой части головы у больных 1 и 2 групп

Поражение волосистой части головы, М±SD, %	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий Р
На момент осмотра, %	43 (53,7%)	72 (90,0%)	<0,001
Наблюдалось в дебюте псориаза, %	34 (42,5%)	68 (85,0%)	<0,001
Одновременное развитие с ПА, %	-	15 (18,7%)	-
Индекс PSSI, баллы	20,34±7,4	46,22±8,15	0,020
PSSI > 20 баллов	26 из 43 (60,4%)	59 из 72 (81,9%)	0,012
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, М – среднее, SD – стандартное отклонение			

В обеих группах была определена частота псориазической ониходистрофии (Таблица 4). У больных 2 группы проявления псориазической ониходистрофии были отмечены чаще, чем в 1 группе - у 67 (83,7%) и 34 (42,5%) больных

соответственно ($\chi^2=29,240$, $p<0,001$). Индекс NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index, индекс поражения ногтей при псориазе) во 2 группе был более высоким, чем в 1 группе (73,29 и 119,56 баллов, $p=0,030$), при этом из них у 27 (79,4%) больных 1 группы и 61 (91,0%) больного 2 группы было ≥ 40 баллов по индексу NAPSI ($\chi^2=10,918$, $p<0,001$). В 1 группе чаще встречался какой-то один вид ониходистрофии - у 11 (32,4%) больных против 7 (10,5%) больных 2 группы соответственно ($\chi^2=7,390$, $p=0,007$). Сочетание нескольких различных видов ониходистрофии наблюдалось, напротив, преимущественно во 2 группе - у 60 (89,5%) больных против 23 (67,6%) больных 1 группы ($\chi^2=7,390$, $p=0,007$). Преобладающими формами ониходистрофии явились: онихолизис (41,2% и 58,2% больных 1 и 2 группы соответственно, $\chi^2=2,624$, $p=0,106$), симптом «наперстка» (35,3% и 58,2% больных 1 и 2 группы соответственно, $\chi^2=4,738$, $p=0,030$), и симптом «масляного пятна» - (44,1% и 65,6% больных 1 и 2 групп соответственно, $\chi^2= 4,313$, $p=0,019$). Другие формы псориатической ониходистрофии (линии Бо, лейконихия, крошение, изменение окраски и т.д.) наблюдались у 47,0% и 31,3% больных 1 и 2 группы соответственно ($\chi^2=2,400$, $p=0,122$).

Таблица 4 – Частота и виды псориатической ониходистрофии у пациентов 1 и 2 групп

Признак, %, M \pm SD	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий P
Псориатическая ониходистрофия	34 (42,5%)	67 (83,7%)	<0,001
Индекс NAPSI (0-160 баллов)	73,29 \pm 20,11	119,56 \pm 18,45	0,030
NAPSI ≥ 40 баллов	27 из 34 (79,4%)	61 из 67 (91,0%)	<0,001
Вид ониходистрофии (n=101)	n=34	n=67	
Один вид	11 (32,4%)	7 (10,5%)	0,007
Сочетание видов	23 (67,6%)	60 (89,5%)	0,007
Онихолизис	14 (41,2%)	39 (58,2%)	0,106
Симптом «напёрстка»	12 (35,3%)	39 (58,2%)	0,030
Симптом «масляного пятна»	15 (44,1%)	44 (65,6%)	0,038
Другие формы*	16 (47,0%)	21 (31,3%)	0,122
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА, SD – стандартное отклонение, * – лейконихия, линии Бо, изменение окраски			

Было определено наличие проявлений дактилитов у пациентов обеих групп (Таблица 5). Дактилит при осмотре был обнаружен у 41 (51,2%) больного 2 группы, при этом у 19 (23,7%) больных 1 группы тоже были обнаружены признаки дактилита ($\chi^2=12,907$, $p<0,001$). В анамнезе дактилиты, подтвержденные ревматологом, отмечались у 23 (28,7%) больных 2 группы (0,0% больных 1 группы, $\chi^2=26,861$, $p<0,001$). Всего было 21 случай клинических проявлений дактилита только одного пальца и 39 случаев клинического проявления множественных дактилитов, однако статистически значимых различий по частоте одиночного или множественного дактилита между 1 и 2 группами выявлено не было ($p=0,706$). Среди больных 1 группы не было тех, кто активно предъявляли бы дерматовенерологу жалобы по поводу дактилитов в анамнезе. Данные больные указывали на непостоянство изменений пальцев и их спонтанное разрешение без дополнительного обследования или лечения.

Таблица 5 – Частота дактилитов у больных 1 и 2 групп

Дактилит, n, %	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий P
При осмотре	19 (23,7%)	41 (51,2%)	<0,001
В анамнезе	0 (0,0%)	23 (28,7%)	<0,001
Одиночный	6 (31,5%)	15 (36,5%)	0,706
Множественный	13 (68,5%)	26 (63,5%)	0,706
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом			

3.2 Лабораторное обследование больных

Пациентам обеих групп были проведены: общий анализ крови (определение содержания в сыворотке крови общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоформулы, СОЭ), микроскопическое исследование осадка мочи (определение относительной плотности мочи, белка и глюкозы в моче,

концентрации водородных ионов мочи (рН мочи)), биохимический анализ крови (исследование уровня общего билирубина, общего белка, глюкозы, креатинина, аспарат-трансаминазы (АСТ), аланин-трансаминазы (АЛТ), общего холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы), а также исследование уровня СРБ и РФ в крови. По данным общего анализа крови, средняя концентрация гемоглобина был несколько выше у пациентов 1 группы по сравнению с больными 2 группы - 137,6 г/л и 123,7 г/л ($p=0,044$), как и средняя концентрация эритроцитов, которая составила 4,42 и $3,92 \times 10^{12}/л$ у больных 1 и 2 группы соответственно ($p=0,017$) (Таблица 6). И, напротив, средняя концентрация тромбоцитов у больных 1 группы была несколько ниже, чем во 2 группе – 186,3 и $223,5 \times 10^9/л$ соответственно ($p=0,005$). Средняя концентрация СОЭ во 2 группе была более высокой, чем в 1 и 3 группах (21,2, 13,2 и 10,1 мм/ч соответственно ($p<0,05$)). Статистически значимых различий в лейкоформуле между 1 и 2 группами обнаружено не было. В результатах обследования группы контроля (здоровые лица) статистически значимые различия с результатами 1 и 2 групп отсутствовали, за исключением средней концентрации базофилов и эозинофилов ($p<0,05$), которая была ниже, чем в 1 и 2 группах, а также СОЭ, величина которой была достоверно ниже, чем во 2 группе ($p<0,05$).

Таблица 6 – Результаты общего анализа крови у больных 1 и 2 групп

Показатель, М±SD	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	3 группа (n=50)	Критерий Р
Гемоглобин, г/л	137,6±5,16	123,7±4,5	130,6±8,11*	0,044
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,42±0,12	3,92±0,17	4,09±0,56*	0,017
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,6±0,6	8,1±0,9	5,9±0,9*	0,167
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	186,3±11,7	223,5±12,2	213,6±14,3*	0,005
СОЭ, мм/ч	13,2±1,7	21,20±2,14	10,1±3,8***	0,003
Лимфоциты, %	30,6±3,5	23,8±5,3	33,2±4,4*	0,285
Моноциты, %	8,6±1,5	4,6±1,7	6,1±1,2*	0,079
Сегментоядерные г., %	59,5±3,3	65,2±2,12	62,2±5,9*	0,148
Палочкоядерные г., %	2,6±0,9	2,7±0,64	3,1±0,3*	0,927
Базофилы, %	0,9±0,1	0,7±0,5	0,2±0,1**	0,695
Эозинофилы %	3,3±0,3	3,1±0,58	1,2±0,4**	0,759

Продолжение Таблицы 6

Эозинофилы %	3,3±0,3	3,1±0,58	1,2±0,4**	0,759
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), гран.- гранулоциты, * - нет статистически значимых различия с 1 и 2 группами ($p>0,05$), ** - различия статистически значимы с 1 и 2 группами ($p<0,05$), ***- различия статистически значимы со 2 группой ($p<0,05$), М – среднее, SD – стандартное отклонение				

По данным микроскопического исследования осадка мочи (Таблица 7), статистически значимых различий в показателях между 1, 2 и 3 группами обнаружено не было.

Таблица 7 – Результаты микроскопического исследования осадка мочи у больных 1 и 2 групп

Показатель, М±SD	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	3 группа (n=50)	Критерий Р
Удельный вес	1019±5,3	1016±3,9	1020,2±10,8*	0,649
рН	5,6±1,1	5,7±1,5	5,0±0,8*	0,957
Белок	0,013±0,01	0,016±0,01	0,009±0,01*	0,832
Глюкоза	0,3±0,1	0,26±0,2	0,2±0,09*	0,858
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), * - статистически значимая разница с 1 и 2 группами отсутствует ($p>0,05$), М – среднее, SD – стандартное отклонение				

По результатам биохимического скрининга наблюдалось некоторое увеличение концентрации общего холестерина и ЩФ у больных 2 группы по сравнению с больными 1 и 3 групп (Таблица 8). Средняя концентрация холестерина у больных 1 и 2 групп составила 4,5 и 6,4 ммоль/л соответственно ($p=0,045$), ЩФ – 115,02 и 152,11 Ед/л соответственно ($p=0,039$). В группе контроля средняя концентрация общего холестерина и ЩФ также была достоверно ниже по сравнению с больными 2 группы ($p<0,05$).

Таблица 8 – Биохимический скрининг больных псориазом и ПА

Показатель, М±m	1 группа, (n=80)	2 группа, (n=80)	3 группа (n=50)	Критерий Р
Общ. билирубин, мкмоль/л	14,5±2,6	16,5±3,7	14,8±2,9*	0,658
Общий белок, г/л	68,2±4,1	61,3±3,2	65,4±3,8*	0,186
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,6	5,6±0,3	4,8±1,4*	0,551
Мочевина, ммоль/л	4,5±1,2	5,7±0,9	5,9±0,3*	0,424
Креатинин, мкмоль/л	35,2±3,57	42,5±4,41	38,6±4,24*	0,200
АЛТ, Ед/л	25,1±5,1	31,1±4,2	28,6±3,8*	0,365
АСТ, Ед/л	27,2±3,3	34,9±4,8	31,3±2,3*	0,231
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,5	6,4±0,8	4,1±0,8**	0,045
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,21	1,6±0,32	1,7±0,4*	0,794
ЩФ, Ед/л	115,02±15, 83	152,11±8,15	101,34±19,89 **	0,039
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), * - статистически значимые различия с 1 и 2 группами отсутствуют ($p>0,05$), ** - статистически значимые различия со 2 группой ($p<0,05$)				

Были определены средние сывороточные концентрации СРБ, РФ, а также частота встречаемости антигена HLA-B27 (Таблица 9). В 1 группе средняя сывороточная концентрация СРБ составила 5,76 мг/л, во 2 группе – 16,60 мг/л ($p<0,001$), в группе контроля значительно ниже, чем в 1 и 2 группах – 1,1 мг/л ($p<0,05$). При этом, в 1 группе концентрация СРБ выше 5 мг/л была у 42 больных (52,5%), во 2 группе – у 70 больных (87,5%) ($\chi^2=23,333$, $p<0,001$). У 7 (8,7%) и 16 (20,0%) пациентов 1 и 2 групп соответственно обнаружилась серопозитивность по РФ ($p=0,043$), в группе контроля – у 1 (2,0%) человека ($p<0,05$ относительно 2 группы). Во 2 группе антиген HLA-B27 был выявлен в 2,23 раза чаще, чем в 1 группе (у 58,7% ($n=47$) и 26,2% ($n=21$) больных соответственно ($p<0,001$)).

Таблица 9 – Исследование сывороточных концентраций СРБ и РФ у больных 1 и 2 групп

Показатель	1 группа, (n=80)	2 группа, (n=80)	3 группа (n=50)	Критерий Р
СРБ, мг/л, М±m	5,76±1,12	16,60±1,76	1,1±1,0*	0,001

Продолжение Таблицы 9

СРБ > 5 мг/л, %	42 (52,5%)	70 (87,5%)	0 (0,0%)*	<0,001
Серопозитивность по РФ, %	7 (8,7%)	16 (20,0%)	1 (2,0%)**	0,043
HLA-B27+	21 (26,2%)	47 (58,7%)	5 (10,0%)*	<0,001
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), * - различия статистически значимы с 1 и 2 группами (p<0,05), ** - различия статистически значимы с 2 группой (p<0,05)				

Таким образом, многие параметры клинического обследования и лабораторного скрининга оказались сходными у пациентов обеих групп, за исключением некоторых характеристик. У больных ПА чаще выявлялся семейный анамнез псориаза (78,7% и 56,2% соответственно, p=0,003), индекс PASI в группе сравнения был в среднем на 4,5 балла выше, чем в исследуемой группе (17,64 и 13,14 баллов соответственно, p=0,043). Больные 2 группы имели достоверно более высокий средний балл по опроснику PEST, чем больные псориазом без диагностированного ПА (4,58 против 0,47 баллов, p=<0,001). У 21 (26,2%) и 80 (100,0%) больных 1 и 2 группы соответственно было ≥ 3 баллов по опроснику PEST (p<0,001).

Бляшечный псориаз в обеих группах отмечался наиболее часто и был выявлен у 74 (92,5%) и 77 (96,2%) пациентов 1 и 2 групп соответственно (p=0,304). Другие формы псориаза встречались у 7,5% и 3,8% больных 1 и 2 групп соответственно (p=0,304). При этом поражение ≥ 3 областей кожи в 1,61 раз чаще наблюдалось во 2 группе - у 76 (95,0%) против 47 (58,7%) больных из 1 группы (p<0,001), как и вовлечение кожи ладоней и подошв - у 69 (86,2%) больных 2 группы против 54 (67,5%) и больных 1 группы (p=0,005).

Поражение волосистой части головы было зарегистрировано у больных 2 группы в 1,67 раз чаще, чем у больных 1 группы - 72 (90,0%) против 43 (53,7%) больных 1 группы (p<0,001). Дебют псориаза с поражения данной области также в 2,0 раза чаще наблюдался во 2 группе - у 85,0% (n=68) против 42,5% (n=34) больных в 1 группе (p<0,001). В группе сравнения индекс PSSI был в среднем в 2,27 раз выше, чем у больных псориазом (p=0,020), а значение индекса ≥ 20

баллов было выявлено у 26 из 43 (60,4%) и 59 из 72 (81,9%) больных 1 и 2 групп соответственно ($p=0,012$).

У больных 2 группы проявления псориатической ониходистрофии были отмечены чаще, чем в 1 группе - у 67 (83,7%) и 34 (42,5%) больных соответственно ($p<0,001$). Индекс NAPSI во 2 группе был более высоким, чем в 1 группе (в среднем 119,56 и 73,29 баллов, $p=0,030$), при этом из них у 27 (79,4%) больных 1 группы и 61 (91,0%) больного 2 группы было выявлено $NAPSI \geq 40$ баллов ($p<0,001$). В 1 группе чаще встречался какой-то один вид ониходистрофии - у 11 (32,4%) больных против 7 (10,5%) больных 2 группы ($p=0,007$), а сочетание нескольких различных видов ониходистрофии наблюдалось чаще во 2 группе - у 60 (89,5%) больных против 23 (67,6%) больных 1 группы ($p=0,007$). У больных 2 группы ($n=41$, 51,2%) в 2,1 раз чаще выявлялись симптом дактилита при объективном обследовании - против 19 (23,7%) больных 1 группы ($p<0,001$). Одиночные и множественные дактилиты встречались в 1 и 2 группе одинаково часто ($p=0,706$).

Частота встречаемости различных клинических особенностей у больных представлена на рисунке 2.

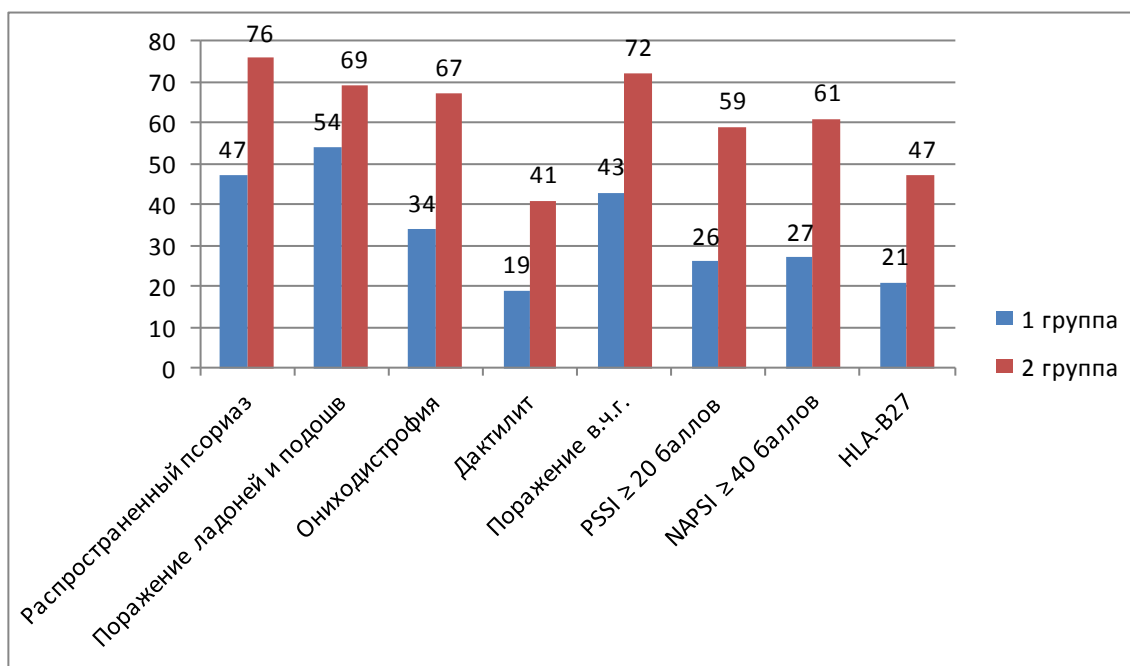


Рисунок 2 – Частота клинических особенностей у больных 1 и 2 групп

Примечание - 1 группа - больные псориазом, 2 - больные ПА+псориазом, в.ч.г. – волосистая часть головы

Средняя концентрация СОЭ во 2 группе была выше, чем у больных 1 группы и в группе контроля (21,2, 13,2 и 10,1 мм/ч соответственно ($p < 0,05$)). У больных 2 группы по сравнению с больными 1 группы и здоровыми была более высокой: средняя концентрация холестерина (6,4, 4,5, 4,1 ммоль/л, $p < 0,05$), средняя концентрация ЩФ – (152,11, 115,02 и 101,34 Ед/л соответственно, $p < 0,05$), и средняя концентрация СРБ (16,60, 5,76 и 1,1 мг/л, $p < 0,05$). При этом, концентрация СРБ выше 5 мг/л чаще обнаруживалась во 2 группе, чем в 1 группе и в группе контроля (87,5% ($n=70$) 52,5% ($n=42$) и 0,0% ($n=0$), $p < 0,05$). Наиболее высокая частота встречаемости серопозитивности по РФ также была во 2 группе по сравнению с 1 группой и контрольной (20,0% ($n=16$), 8,7% ($n=7$) и 2,0% ($n=1$) ($p < 0,05$)). Во 2 группе антиген HLA-B27 был выявлен в 2,23 раза чаще, чем в 1 группе (у 58,7% ($n=47$) и 26,2% ($n=21$) больных соответственно ($p < 0,001$)).

Достаточное разнообразие клинических и лабораторных характеристик у пациентов с псориазом, наличие группы сравнения (больные с ПА+псориазом), с которой у больных 1 группы имелись важные статистически значимые различия,

создали необходимые предпосылки для объективного анализа собственных данных.

3.3 Анкетирование по опросникам НАQ и PsAID-12

Распределение признака (количество баллов по опроснику PsAID-12) в обеих группах было нормальным ($p < 0,091$ и $p < 0,056$ соответственно), поэтому показатель выражали через $M \pm SD$ (Рисунок 3).

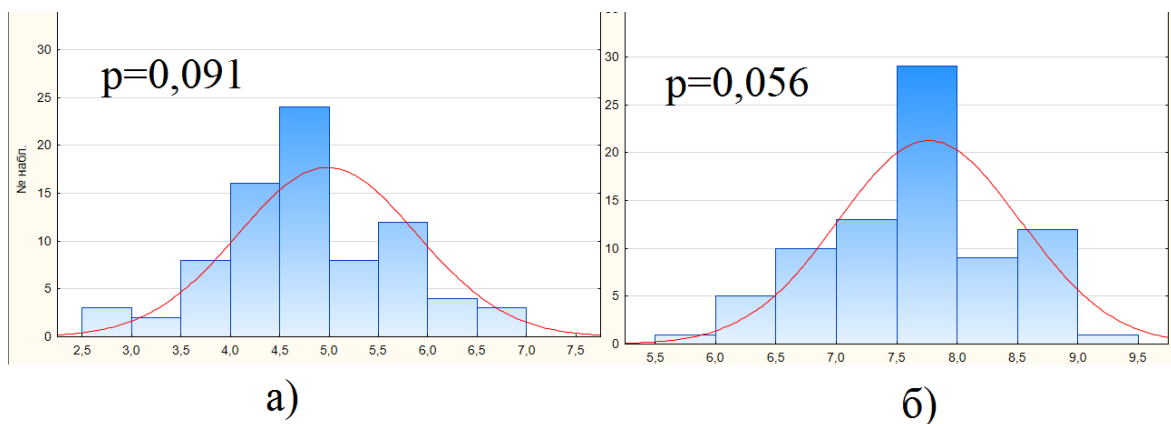


Рисунок 3 – Результаты распределения признака (PsAID-12, баллы)
Примечание - а) 1 группа, б) 2 группа

Распределение результатов анкетирования по НАQ также было нормальным ($p = 0,152$ и $p = 0,072$ соответственно), поэтому показатель выражали через $M \pm SD$ (Рисунок 4).

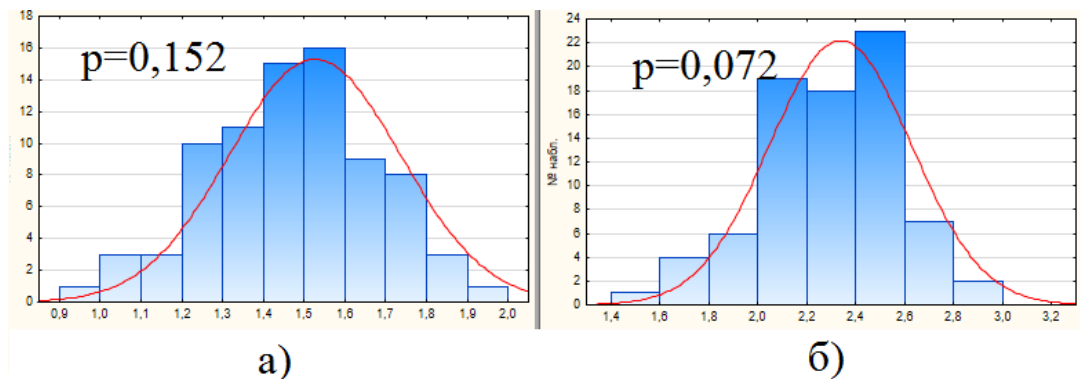


Рисунок 4 - Распределение признака (НАQ, баллы)

Примечание - а) 1 группа, б) 2 группа

Большинство пациентов 1 и 2 групп имели ≥ 4 баллов из 10 возможных (85,0% и 95,0% пациентов соответственно, $\chi^2=4,444$, $p=0,036$), что, несмотря на отсутствие в 1 группе диагностированного ПА, отражает системное влияние болезни на качество жизни (Таблица 10). У пациентов 2 группы средний балл был выше, чем в 1 группе (7,75 и 4,97 баллов соответственно, $p=0,018$), в группе контроля средний балл был достоверно ниже, чем в 1 и 2 группах – 2,14 баллов ($p<0,05$). Среднее значение по результатам анкетирования НАQ у больных 2 группы было наиболее высоким и находилось в пределах выраженных функциональных нарушений, а в 1 группе и в группе контроля – умеренных и минимальных соответственно (2,33, 1,52 и 0,5 баллов соответственно, $p<0,05$). Имелись выраженные отличия по оценке уровня боли в 1, 2 и 3 группах – среднее значение составило 2,82, 5,86 и 0,7 баллов соответственно ($p<0,05$), при этом при оценке по ВАШ врачом средний уровень боли оказался несколько ниже в 1, 2 и 3 группах – 2,34, 5,12 и 0,4 баллов соответственно ($p<0,05$). В обоих случаях в 1 группе результаты были в пределах слабой боли, во 2 группе – умеренной, в группе контроля - минимальной.

Таблица 10 - Результаты анкетирования больных по опросникам PsAID-12 и НАQ

Опросник, M \pm SD,%	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	3 группа (n=50)	Критерий P
PsAID-12, баллы	4,97 \pm 0,90	7,75 \pm 0,75	2,14 \pm 0,98 ^{'''}	0,018
4 и более баллов*	68 (85,0%)	76 (95,0%)	0 (0,0%) ^{'''}	0,036
НАQ, баллы	1,52 \pm 0,20	2,33 \pm 0,28	0,5 \pm 0,20 ^{'''}	0,019
ВАШ (пациент)	2,82 \pm 0,90	5,86 \pm 1,18	0,7 \pm 0,51 ^{'''}	0,042
ВАШ (доктор)	2,34 \pm 0,86	5,12 \pm 0,89	0,4 \pm 0,22 ^{'''}	0,026
<p><i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), * - выраженное влияние болезни на качество жизни, ^{'''} - различия статистически значимы с 1 и 2 группами ($p<0,05$), ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли, где 0 – отсутствие боли, <3 баллов – слабая, 3-6 – умеренная, 7-8– сильная, 9-10– нестерпимая боль, M – среднее, SD – стандартное отклонение</p>				

В 1 и 2 группах пациентами были отмечены аспекты жизни, связанные с функциональным статусом: боль отмечали 42,5% (n=34) и 100,0% (n=80) больных соответственно ($p<0,001$), нарушения сна - 47,5% (n=38) и 88,7% (n=71) больных ($p<0,001$), снижение трудоспособности - 65,0% (n=52) и 81,2% (n=65) больных ($p=0,021$), снижение функциональных возможностей - 55,0% (n=44) и 90,0% (n=72) больных ($p<0,001$), снижение контроля над заболеванием - 68,7% (n=55) и 87,5% (n=70) больных 1 и 2 групп ($p=0,005$). (Таблица 11). В группе контроля данные показатели были отмечены небольшим количеством участников - 4,0% (n=2), 28,0% (n=14), 6,0% (n=4), 0,0% (n=0) и 0,0% (n=0) соответственно ($p<0,05$).

Таблица 11 - Наиболее измененные аспекты жизни по мнению больных 1 и 2 групп (опросник PsAID-12)

Показатель воздействия	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	3 группа (n=50)	Критерий P
1.Боль**	34 (42,5%)	80 (100,0%)	2 (4,0%)*	<0,001
2.Усталость	56 (70,0%)	77 (96,2%)	12 (24,0%)*	<0,001
3.Проблемы с кожей	80 (100,0%)	68 (85,0%)	0 (0,0%)*	<0,001
4.Снижение трудоспособности	52 (65,0%)	65 (81,2%)	3 (6,0%)*	0,021
5.Функциональные возможности	44 (55,0%)	72 (90,0%)	0 (0,0%)*	<0,001
6.Дискомфорт	68 (85,0%)	74 (92,5%)	0 (0,0%)*	0,134
7.Нарушения сна	38 (47,5%)	71 (88,7%)	14 (28,0%)*	<0,001
8.Контроль над заболеванием	55 (68,7%)	70 (87,5%)	0 (0,0%)*	0,005
9.Тревога	67 (87,3%)	77 (96,2%)	2 (4,0%)*	0,009
10.Смущение и/или стыд	53 (66,2%)	66 (82,5%)	0 (0,0%)*	0,019
11.Социальная жизнь	42 (52,5%)	62 (77,5%)	5 (10,0%)*	<0,001
12.Депрессия	21 (26,2%)	34 (42,5%)	1 (2,0%)*	0,031
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), *- различия статистически значимы с 1 и 2 группами ($p<0,05$), ** - боль в суставах и/или энтезисах				

Подробно результаты анкетирования показаны на рисунке 5.

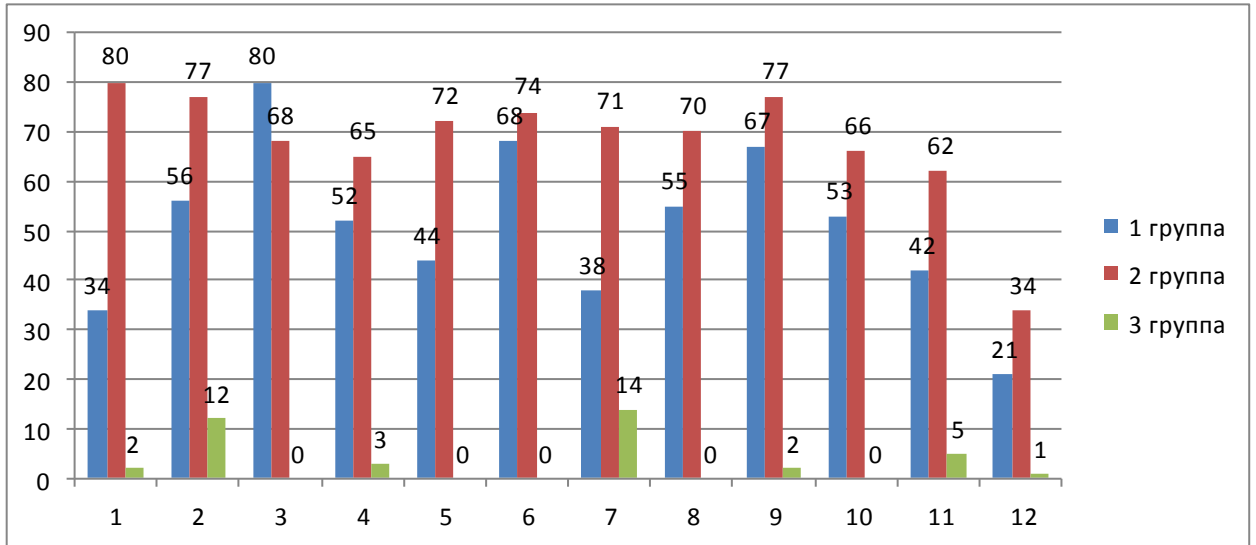


Рисунок 5 - Наиболее измененные аспекты качества жизни, по мнению больных (опросник PsAID-12)

Примечание - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), 1 – боль, 2 – усталость, 3 – проблемы с кожей, 4 – снижение трудоспособности, 5 – функциональные возможности, 6 – дискомфорт, 7 - нарушения сна, 8 – контроль над заболеванием, 9 – тревога, 10 – стыд, 11 – социальная жизнь, 12 – депрессия

Таким образом, независимо от того, имелся ли у больных диагностированный ПА, большинство пациентов изучаемой и сравниваемой групп (68 (85,0%) и 76 (95,0%) пациентов, $p=0,036$) имели ≥ 4 баллов по опроснику PsAID-12, что соответствовало выраженному влиянию болезни на качество жизни, хотя у больных 2 группы средний балл был ожидаемо выше, чем у больных 1 группы и контроля (7,75, 4,97 и 2,14 баллов соответственно, $p<0,05$). Пациентами были часто отмечены аспекты жизни, связанные с функциональным статусом, при этом среди больных ПА данный аспект акцентировался чаще, чем в 1 группе и группе контроля: боль (100,0%, 42,5% и 4,0% больных соответственно, $p<0,05$), нарушения сна (88,7%, 47,5% и 28,0% больных, $p<0,05$), снижение трудоспособности (81,2%, 65,0% и 6,0 % больных, $p<0,05$), снижение функциональных возможностей (90,0%, 55,0% и 0,0% больных, $p<0,05$), снижение контроля над заболеванием (87,5%, 68,7% и 0,0% больных, $p<0,05$). Среднее

значение по результатам анкетирования НАQ у больных 2 группы было наиболее высоким по сравнению с 1 группой и группой контроля (2,33, 1,52 и 0,5 баллов соответственно, $p<0,05$). Имелись выраженные отличия по оценке уровня боли в 1, 2 и 3 группах – среднее значение составило 2,82, 5,86 и 0,7 баллов соответственно ($p<0,05$), при оценке врачом – 2,34, 5,12 и 0,4 баллов соответственно ($p<0,05$).

3.4 Определение частоты воспалительной реакции со стороны околосуставных тканей и её связи с механической нагрузкой

Проводилось клиническое исследование на наличие воспалительных изменений в сухожильно-связочном аппарате (боль, отек, гиперемия) независимо от наличия/отсутствия жалоб на данные проявления. Для этого пальпаторно исследовали околосуставные ткани в следующих парных точках: ахиллово сухожилие, медиальный мыщелок бедра, латеральный надмыщелок плечевой кости, остистые отростки и энтезисы кистей/стоп, после чего выяснялся род деятельности/физическая нагрузка и вероятность микротравматизации в данных областях (Таблица 12). Клинические проявления воспалительных изменений со стороны околосуставных тканей (до инструментальной визуализации) были выявлены у 35,0% ($n=28$) и 76,2% ($n=61$) больных 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2=27,574$, $p<0,001$). Из них в области латерального надмыщелка плечевой кости болезненность была выявлена у 89,2% ($n=25$) больных 1 группы и у 95,0% ($n=58$) больных 2 группы ($\chi^2=1,026$, $p=0,312$), в области энтезисов кистей - 78,5% ($n=22$) и 72,1% ($n=44$) больных ($\chi^2=0,415$, $p=0,520$), остистых отростков тел позвонков - 75,0% ($n=21$) и 70,4% ($n=43$) больных 1 и 2 группы соответственно ($\chi^2=0,193$, $p=0,661$), в области ахиллова сухожилия – у 42,8% ($n=12$) и 42,6% ($n=26$) ($\chi^2=0,044$, $p=0,984$), т.е., не было статистически значимых различий по частоте выявления данных изменений.

Таблица 12 – Частота и локализация воспалительной реакции со стороны околоуставных тканей у больных 1 и 2 групп

Локализация	1 группа (n=80), %	2 группа (n=80), %	Критерий Р
Всего *	28 (35,0%)	61 (76,2%)	<0,001
Из них:			
Энтезисы кистей	22 (78,5%)	44 (72,1%)	0,520
Ахиллово сухожилие	12 (42,8%)	26 (42,6%)	0,984
Медиальный мыщелок бедра	10 (35,7%)	26 (42,6%)	0,538
Остистые отростки	21 (75,0%)	43 (70,4%)	0,661
Латеральный надмыщелок плеча	25 (89,2%)	58 (95,0%)	0,312
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+ псориазом, * - у больного возможно сочетание нескольких локализаций			

Для визуализации обнаруженных изменений в околоуставных тканях данным пациентам 1 и 2 групп (35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) соответственно, $p < 0,001$), была проведена магнитно-резонансная томография соответствующей локализации (Таблица 13). Все пациенты имели визуальное подтверждение околоуставных изменений по результатам проведенной МРТ (35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) соответственно, $p < 0,001$). Было выполнено сопоставление локализации выявленных околоуставных изменений и клинических проявлений псориаза у больных. Среди больных 1 группы 89,2% (n=25) и среди больных 2 группы 83,6% (n=51) имели одновременно с околоуставными проявлениями распространенный псориаз ($\chi^2=0,496$, $p=0,482$), поражение энтезисов в 3 и более областях наблюдалось также одинаково часто - у 82,1% (n=23) и 80,3% (n=49) больных 1 и 2 группы соответственно ($\chi^2=0,041$, $p=0,840$), 96,4% (n=27) и 73,7% (n=45) больных 1 и 2 групп имели одновременно проявления ониходистрофии ($\chi^2=6,376$, $p=0,012$), 46,4% (n=13) и 85,2% (n=52) больных 1 и 2 группы соответственно – поражение волосистой части головы ($\chi^2=14,683$, $p < 0,001$), 85,7% (n=24) и 75,4% (n=46) больных 1 и 2 группы соответственно – поражение кожи ладоней и подошв ($\chi^2=1,214$, $p=0,271$). При этом у 57,1% (n=16) больных 1 группы внесуставные проявления совпадали с псориазическими высыпаниями на коже –

почти также часто, как у больных 2 группы - 72,1% (n=44, $\chi^2=1,963$, p=0,162), а с проявлениями дактилитов - 67,8% (n=19) и 67,2% (n=41) больных соответственно (p=0,952). Все пациенты с изменениями со стороны околосуставных тканей входили в число лиц, у которых выявлялась изоморфная реакция в ответ на травматизацию кожи (55,0% (n=44) и 81,2% (n=65) больных 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2=12,693$, p<0,001), и большинство из них - 24 (85,7%) и 61 (100,0%) больных соответственно - указывали на имеющуюся высокую или постоянно повторяющуюся физическую нагрузку низкой интенсивности или травму в данных околосуставных тканях ($\chi^2=9,124$, p=0,003). Таким образом, в подгруппах больных, где имелись воспалительные изменения со стороны околосуставных тканей, почти с одинаковой частотой встречались: высокая физическая нагрузка/травматизация в данных областях, визуальное подтверждение, распространенный псориаз, поражение кожи ладоней и подошв и дактилиты, в то время как поражение волосистой части головы чаще встречалось во 2 подгруппе (p<0,001), а псориазная ониходистрофия – в 1 подгруппе (p=0,012).

Таблица 13 – Сочетание околосуставных изменений с проявлениями псориаза у больных 1 и 2 групп

Признак	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий Р
Воспалительная околосуставная реакция (клиническое выявление)	28 (35,0%)	61 (76,2%)	<0,001
Из них:			
Визуальное подтверждение (МРТ)*	28 (100,0%)	61 (100,0%)	1,000
Физическая нагрузка/травма в анамнезе*	24 (85,7%)	61(100,0%)	0,003
Поражение ≥ 3 областей кожи	25 (89,2%)	51 (83,6%)	0,482
Поражено ≥ 3 областей околосуставных тканей	23 (82,1%)	49 (80,3%)	0,840
Псориазная ониходистрофия	27 (96,4%)	45 (73,7%)	0,012
Поражение в. ч. головы **	13 (46,4%)	52 (85,2%)	<0,001
Поражение ладоней и подошв	24 (85,7%)	46 (75,4%)	0,271
Дактилит	19 (67,8%)	41 (67,2%)	0,952
Изменения совпадают с локализацией сыпи	16 (57,1%)	44 (72,1%)	0,162
Изоморфная реакция в коже	44 (55,0%)	65 (81,2%)	<0,001

Продолжение Таблицы 13

Примечание - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом,* - в области выявленной болезненности, ** - волосистая часть ГОЛОВЫ

Сочетание околоуставных изменений у больных 1 и 2 подгрупп с различными клиническими и анамнестическими проявлениями псориаза представлено на рисунке 6.

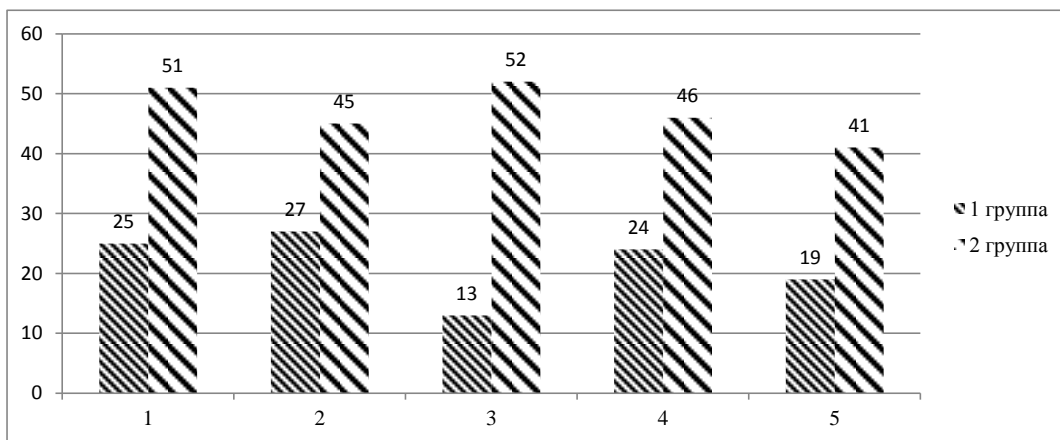


Рисунок 6 – Частота сочетаемости околоуставных изменений с различными клиническими проявлениями псориаза у больных.

Примечание - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 1 – поражено ≥ 3 областей кожи, 2 – ониходистрофия, 3 – поражение волосистой части головы, 4 – поражение кожи ладоней и подошв, 5 – дактилит

3.5 Рентгенография суставов

Для визуализации изменений со стороны опорно-двигательного аппарата проводилась рентгенография. Учитывая, что изменения со стороны околоуставных тканей часто сочетались с псориазом ладоней и подошв (85,7% и 75,4% больных соответственно), а также с ониходистрофией (96,4% и 73,7% больных соответственно) и клиническими проявлениями дактилитов (67,8% и

67,2% больных соответственно), для проведения рентгенографии были выбраны преимущественно суставы кистей и стоп (у остальных пациентов по результатам клинического обследования проводили рентгенографию других суставов).

Частота выявления рентгенологических изменений в 1 и 2 группах представлена в таблице 14. Те или иные рентгенологические изменения были выявлены у 61,2% (n=49) пациентов 1 группы и у 100,0% (n=80) больных во 2 группе, ($\chi^2=38,450$, $p<0,001$). Из их у 35,0% (n=28) больных 1 группы эти изменения были представлены только нечеткостью суставной щели и/или околосуставным остеопорозом (0,0% (n=0) больных 2 группы, $\chi^2=33,939$, $p<0,001$). У 20,0% (n=16) больных 1 группы выявленные изменения были представлены также сужением/расширением суставной щели, кистовидными прсветлениями кости (46,2% (n=37) больных 2 группы, $\chi^2=12,442$, $p<0,001$). Значительно реже в 1 группе выявлялись изменения, представленные в том числе узурами (6,2% (n=5) против 51,3% (n=41) в группе сравнения, $\chi^2=39,542$, $p<0,001$). Рентгенологические изменения, представленные внутрисуставным остеолитом или анкилозом, среди больных 1 группы выявлены не были (во 2 группе у 2,5% (n=2) пациентов была выявлена III рентгенологическая стадия прогрессирования ПА). Все больные с рентгенологическими изменениями включали в свое число лиц с проявлениями со стороны околосуставных тканей, при этом частота их встречаемости во 2 группе была выше на 19,1%, чем в 1 группе (57,1% (n=28 из 49) и 76,2% (n=61 из 80, $p=0,023$).

Таблица 14 – Частота различных рентгенологических изменений у больных псориазом и ПА

Стадия	Характеристика изменений	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий P
I	Нечеткость суставной щели, околосуставной остеопороз	28 (35,0%)	0 (0,0%)	<0,001
ПА	То же + сужение/расширение суставной щели, кисты	16 (20,0%)	37 (46,2%)	<0,001
ПБ	То же + узуры	5 (6,2%)	41 (51,3%)	<0,001
III	То же + внутрисуставной остеолит	0 (0,0%)	2 (2,5%)	0,155

Продолжение Таблицы 14

IV	То же + анкилоз	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Всего:		49 (61,2%)	80 (100,0%)	<0,001
Из них с проявлениями ГФК:		28 (57,1%)	61 (76,2%)	0,023
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом				

3.6 Консультирование ревматологом больных 1 и 2 групп

Пациенты были проконсультированы ревматологом. Диагноз ПА рассматривался ревматологом с помощью классификационных критериев CASPAR (Таблица 15). По результатам использования критериев CASPAR более 3 баллов было у всех больных в обеих группах (100,0%, $p=1,000$). Средний балл в первой группе составил 5,77 баллов (в группе сравнения - 7,95 баллов, $p=0,038$).

Таблица 15 – Результаты исследования больных с помощью классификационных критериев CASPAR

CASPAR, баллы	1 группа, n=80, (%)	2 группа, n=80, (%)	Критерий P
Псориаз на момент осмотра, 2	80 (100%)	80 (100%)	>0,05
Псориаз в анамнезе, 1	76 (96,0%)	77 (87,0%)	>0,05
Семейный анамнез псориаза, 1	45 (45,5%)	63 (63,0%)	0,003
Псориатическая ониходистрофия, 1	34 (42,5%)	67 (83,7%)	<0,001
Серонегативность по РФ, 1	73 (91,2%)	64 (80,0%)	0,043
Дактилит: в момент осмотра, 1:	19 (23,7%)	41 (51,2%)	<0,001
в анамнезе, 1:	0 (0,0%)	23 (28,7%)	<0,001
Рентгенологические признаки*, 1	49 (61,2%)	80 (100,0%)	<0,001
Средний балл:	5,77±0,67	7,95±0,80	0,038
> 3 баллов:	80 (100,0%)	80 (100,0%)	1,000
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, * - внесуставная костная пролиферация (кроме остеофитов)			

Из 80 больных 1 группы у 72 имелись функциональные нарушения, выявленные с помощью анкетирования (80 больных во 2 группе, $p=0,004$) (Таблица 16). Те или иные рентгенологические изменения имелись у 61,2% ($n=49$)

и 100,0% (n=80) (p<0,001), на основании этих данных в 1 группе ПА был диагностирован 37 пациентам (46,2%).

ПА был диагностирован 37 больным псориазом, из них у 100,0% имелись как рентгенологические, так и функциональные изменения (также 100,0% больных 2 группы, p=1,000). Проявления со стороны околосуставных тканей встречались у 70,2% (n=26) и 76,2% (n=61) больных 1 и 2 группы, т.е. почти одинаково часто (p=0,491).

Таблица 16 – Результаты диагностирования ПА у больных псориазом

Признак	1 группа, n=80, (%)	2 группа, n=80, (%)	Критерий P
CASPAR, ≥ 3 баллов:	80 (100,0%)	80 (100,0%)	1,000
Функциональные нарушения *	72 (90,0%)	80 (100,0%)	0,004
Рентгенологические данные	49 (61,2%)	80 (100,0%)	<0,001
Диагностирован ПА	37 (46,2%)	80 (100,0%)	<0,001
Из них:			
Функциональные нарушения *	37 (100,0%)	80 (100,0%)	1,000
Рентгенологические данные	37 (100,0%)	80 (100,0%)	1,000
Проявления со стороны о.т.	26 (70,2%)	61 (76,2%)	0,491
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, * - ≥ 4 баллов по опроснику PsAID-12 и/или $\geq 1,1$ баллов по анкете HAQ (что соответствует умеренным либо выраженным функциональным нарушениям), о.т. – околосуставные ткани			

Рентгенография позвоночника была проведена всем больным с обнаруженным аллелем HLA-B27 (26,2% (n=21) и 58,7% (n=47) больных 1 и 2 группы соответственно, p<0,001) (Таблица 17), а также при наличии боли/скованности в позвоночнике. Диагноз псориатического спондилита устанавливался на основании наличия ≥ 2 признаков согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных ПА (Москва, 2015 г.): наличие воспалительной боли в спине, ограничение подвижности в позвоночнике во фронтальной и сагиттальной плоскостях, односторонний сакроилеит ≥ 2 стадии (по Kelgren). Поражение позвоночника было обнаружено у 12 из 25 (48,0%) и 26

из 50 (52,0%) больных 1 и 2 групп соответственно, т.е. почти одинаково часто ($\chi^2=0,107$, $p=0,744$). Псориатический спондилит был диагностирован 11 из 25 (44,0%) и 20 из 50 (40,0%) больным 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2=0,110$, $p=0,453$), в т. ч. у 5 из 11 (45,4%) и 9 из 20 (45,0%) больных 1 и 2 групп соответственно был выявлен односторонний сакроилеит ($\chi^2=0,001$, $p=0,981$). При этом во 2 группе было 6 больных с ранее диагностированным псориатическим спондилитом (2 из них имели аллель HLA-B27). Таким образом, среди 68 больных обеих групп, у которых выявлялся аллель HLA-B27, псориатический спондилит был выявлен у 45,5% из них ($n=31$) с примерно одинаковой частотой в 1 и 2 группах ($p=0,453$).

Таблица 17 – Результаты диагностирования псориатического спондилита у больных с аллелем HLA-B27

Признак, HLA-B27+	1 группа, n=25	2 группа, n=50	Критерий p
Поражение позвоночника	12 (48,0%)	26 (52,0%)	0,744
Псориатический спондилит	11 (44,0%)	20 (40,0%)*	0,741
В т. ч. сакроилеит	5 из 11(45,4%)	9 (45,0%)	0,981
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, * - включая 2 больных с ранее выявленным псориатическим спондилитом (из 6, где 4 пациента не имели аллеля HLA-B27)			

При изучении форм суставного синдрома статистически значимые отличия отсутствовали, преобладающей формой в 1 и 2 группах был артрит ДМФС – 46,0% ($n=17$) и 46,2% ($n=37$) больных соответственно ($\chi^2=0,001$, $p=0,976$) (Таблица 18). Далее в порядке убывания: симметричный полиартрит – 27,0% ($n=10$) и 28,8% ($n=23$) больных соответственно ($\chi^2=0,037$, $p=0,848$), ассиметричный моно-олигоартрит – 21,6% ($n=8$) и 15,0% ($n=12$) больных соответственно ($\chi^2=0,783$, $p=0,377$), псориатический спондилит - 7,5% ($n=6$) и 5,4% ($n=2$) больных соответственно ($\chi^2=0,174$, $p=0,677$), мутилирующий артрит - 2,5% ($n=2$) и 0,0% ($n=0$) больных соответственно ($\chi^2=0,941$, $p=0,332$).

Таблица 18 – Частота различных форм суставного синдрома при ПА

Форма	1 группа, n=37	2 группа, n=80	Критерий p
Артрит ДМФС	17 (46,0%)	37 (46,2%)	0,976
Симметричный полиартрит	10 (27,0%)	23 (28,8%)	0,848
Ассиметричный артрит*	8 (21,6%)	12 (15,0%)	0,377
Псориатический спондилит	2 (5,4%)	6 (7,5%)	0,677
Мутилирующий артрит	0 (0,0%)	2 (2,5%)	0,332
<i>Примечание - * олиго- и моноартрит</i>			

3.7 Определение сывороточного содержания ММР-3, СОМР, остеокальцина, ЦИК

Проводилось определение сывороточного содержания ЦИК, ММР-3, СОМР и остеокальцина. Пациенты были заново поделены на две группы – больные псориазом (1 группа) и больные с диагностированным ПА+псориазом (группа 2) (после инструментального обследования и обследования ревматологом). В 3 группе остались 50 здоровых лиц из первой части исследования.

Распределение признаков (сывороточного содержания ЦИК, ММР-3, СОМР и остеокальцина) было нормальным ($p=0,07$, $p=0,16$, $p=0,09$ и $p=0,121$ соответственно) (Рисунок 7). Следовательно, концентрации последних были выражены как средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

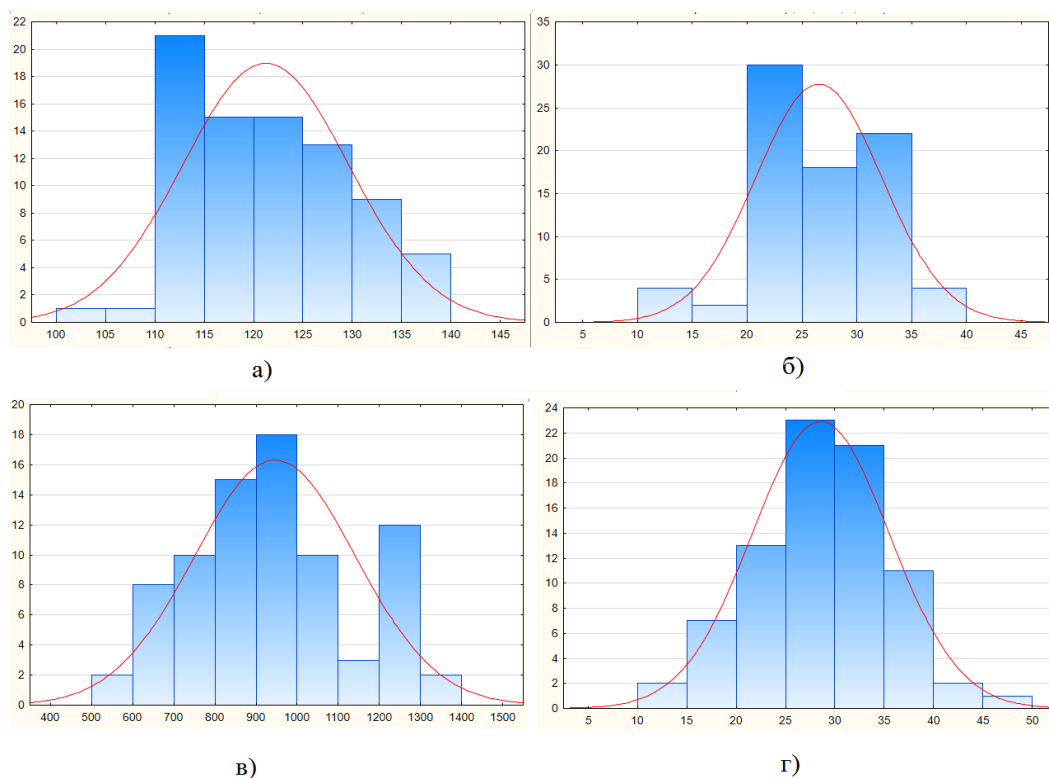


Рисунок 7 – Распределение признаков (сывороточного содержания ЦИК, MMP-3, СОМР и остеокальцина)

Примечание - а) ЦИК, б) MMP-3, в) СОМР, г) Остеокальцин

У больных 2 группы оказалась несколько выше средняя концентрация ЦИК, чем у больных 1 группы и группы контроля – 146,74, 117,14 и 34,35 у.е./л соответственно ($p < 0,05$). Средняя концентрация MMP-3 у больных 2 группы была выше, чем у больных 1 группы и в группе контроля - 43,39, 24,03 и 7,31 нг/мл соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 19). Средняя сывороточная концентрация СОМР у больных 2 группы была более высокой, чем в 1 группе и в группе контроля – 1352,22, 757,39 и 484,29 нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Средняя сывороточная концентрация остеокальцина во всех группах находилась в пределах нормы, однако у пациентов 2 группы она была ниже, чем у больных 1 группы и в группе контроля (14,73, 34,27 и 36,8 нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 19 – Сывороточная концентрация параметров иммунного ответа и костного метаболизма у больных 1 и 2 групп

Показатель, М±SD, %	Референтные значения	1 группа (n=43)	2 группа (n=117)	3 группа (n=50)	Критерий p"
ЦИК	0-120 у.е./л	117,14±6,97	146,74±11,70	34,35±16,10*	0,031
ММР-3	0-30 нг/мл	24,03 ± 4,75	43,39 ± 7,28	7,31±3,15*	0,027
СОМР	<1000 нг/мл	757,39 ± 162,16	1352,22 ± 219,09	484,29±101,2* *	0,030
Остеокальцин	11-46 нг/мл	34,27±6,39	14,73±6,97	36,8±8,84**	0,040
<p><i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА, 3 группа – контроль (здоровые), М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, * - различия с 1 и 2 группами достоверны (p<0,05), ** - различия достоверны только со 2 группой (p<0,05), " - между 1 и 2 группами</p>					

Была изучена частота встречаемости каждого маркера в сравниваемых группах (Таблица 20). ЦИК в концентрации >120 у.е. выявлялись во 2 группе достоверно чаще по сравнению с 1 группой и группой контроля (p<0,05), при этом в 1 группе данный маркер также выявлялся чаще, чем в группе контроля (p<0,05). ММР-3 в концентрации >30 нг/мл во 2 группе также выявлялась чаще по сравнению с 1 группой и группой контроля (p<0,05), между 1 группой и здоровыми лицами статистически значимых различий не было (p>0,05). СОМР >1000 нг/мл и остеокальцин <20 нг/мл во 2 группе также выявлялись чаще по сравнению с 1 группой и группой контроля (p<0,05), однако не было статистически значимых различий между 1 группой и здоровыми лицами (p>0,05). Статистически значимая разница в показателе среднего возраста в 1, 2 и 3 группах также отсутствовала (p<0,05). Несмотря на то, что в каждой группе преобладало абсолютное число мужчин, их процентное соотношение между сравниваемыми группами не было статистически значимым (p>0,05), а также достоверная разница отсутствовала при определении среднего возраста в зависимости от пола во всех подгруппах (p>0,05).

Таблица 20 – Частота встречаемости биомаркеров у больных псориазом и ПА

Показатель, %	1 группа (n=43),%		2 группа (n=117),%		3 группа (n=50),%		Критерий p''
ЦИК >120 у.е.	12 (27,9%)		105 (89,7%)		2 (4,0%) *		<0,001''
ММР-3 >30 нг/мл	6 (13,9%)		90 (76,9%)		2 (4,0%) **		<0,001''
СОМР >1000 нг/мл	7 (16,2%)		87 (74,3%)		6 (12,0%)**		<0,001''
Остеокальцин <20 нг/мл	8 (6,9%)		77 (65,8%)		8 (16,0%)**		<0,001''
Возраст, лет	41,32 ± 9,16		42,33 ± 7,29		38,35±9,18		>0,05'''
Пол, М/Ж	23 (53,4%)/ 20 (46,6%)		69 (58,9%)/ 48 (41,1%)		35 (70,0%)/ 15 (30,0%)		>0,05'''
Средний возраст, лет	42,17 ± 6,36	41,79 ± 7,16	42,31 ± 6,28	41,11 ± 8,32	39,65 ± 5,88	38,29 ± 7,21	>0,05'''
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	

Примечание - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА, 3 группа – контроль (здоровые), М – мужчины, Ж – женщины, * - различия статистически значимы с 1 и 2 группами (p<0,05), ** - различия статистически значимы только со 2 группой (p<0,05), '' - между 1 и 2 группами, ''' - между 1, 2 и 3 группами

Наглядно частота встречаемости различных маркеров в 1, 2 и 3 группах представлена на рисунке 8.

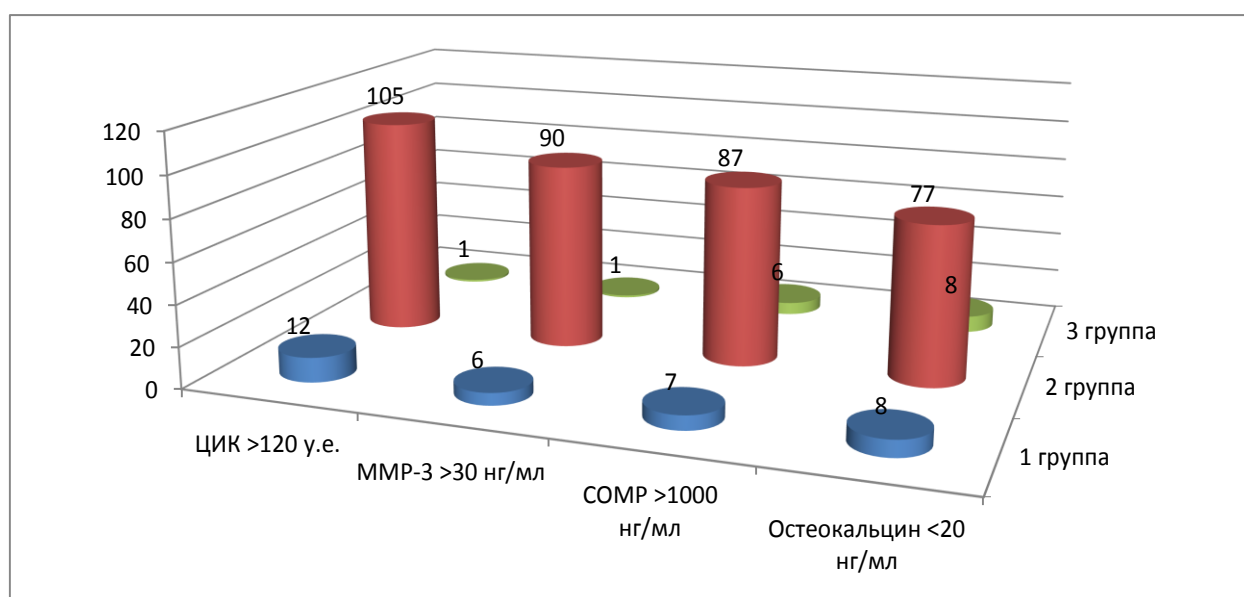


Рисунок 8 - Частота встречаемости различных маркеров у больных

Примечание - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые)

При исследовании частоты встречаемости маркеров в зависимости от пола было обнаружено отсутствие статистически значимых различий во всех группах между мужчинами и женщинами ($p>0,05$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Частота выявления биомаркеров в группах в зависимости от пола

Показатель	1 группа, n, %		2 группа, n, %		3 группа, n, %		Критерий Р *
	М (n=23)	Ж (n=20)	М (n=69)	Ж (n=48)	М (n=35)	Ж (n=15)	
Всего М/Ж							
ЦИК >120 у.е.	7 (30,4%)	5 (25,0%)	62 (89,8%)	43 (89,5%)	1 (2,8%)	1 (6,6%)	>0,05
ММР-3 >30 нг/мл	3 (13,0%)	3 (15,0%)	57 (82,6%)	33 (68,7%)	1 (2,8%)	1 (6,6%)	>0,05
СОМР >1000 нг/мл	4 (17,3%)	3 (15,0%)	51 (73,9%)	36 (75,0%)	3 (8,5%)	3 (20,0%)	>0,05
Остеокальцин <20 нг/мл	3 (13,0%)	5 (25,0%)	43 (62,3%)	34 (70,8%)	3 (8,5%)	3 (20,0%)	>0,05
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), М – мужчины, Ж – женщины, *- различия статистически не значимы между мужчинами и женщинами одной группы ($p>0,05$)							

При исследовании средних концентраций биомаркеров в зависимости от пола статистически значимые различия также отсутствовали как в 1, так и во 2 группе и группе контроля между мужчинами и женщинами ($p>0,05$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Средние концентрации биомаркеров в группах в зависимости от пола

Показатель, М±SD	1 группа, n, %		2 группа, n, %		3 группа, n, %	
	М (n=23)	Ж (n=20)	М (n=69)	Ж (n=48)	М (n=35)	Ж (n=15)
Всего						

Продолжение Таблицы 22

ЦИК *	114,33± 5,91	118,15± 6,21	151,14± 9,3	142,4±1 1,1	38,65±2,2	29,85±4,5
ММР-3 *	25,02 ± 3,78	23,23 ± 4,66	47,41 ± 5,26	42,18 ± 7,88	7,29±2,5	7,16±2,9
СОМР *	731,36 ± 147,18	768,57 ± 171,21	1289,2 ± 245,11	1499,23 ± 209,15	435,1±15 1,89	539,18±16 5,6
Остеокальцин *	32,21±6, 33	35,65±6, 89	15,18±6, 45	14,21±5, 71	39,2±6,8	30,1±8,15
<p><i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль (здоровые), М – мужчины, Ж – женщины, *- различия статистически не значимы между мужчинами и женщинами 1 группы ($p>0,05$), М - среднее, SD – стандартное отклонение</p>						

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что возраст и пол не являлись факторами, оказывающими серьезное влияние на результаты лабораторного обследования.

3.8 Корреляционный анализ связи между количественными показателями и активностью ПА

Для определения силы связи между количественными признаками (концентрация биомаркеров – ЩФ, СРБ, ЦИК, ММР-3, СОМР, остеокальцин, количество баллов PsAID-12 и HAQ) с активностью ПА был проведен корреляционный анализ (Таблица 23). ЩФ имела умеренную связь с активностью ПА и достоверно более низкую, чем СРБ ($r=0,516$ и $r=0,765$, $p=0,0067$). ЦИК имели высокую связь с активностью ПА и достоверно более высокую связь, чем СРБ и ЩФ ($r=0,878$, $p=0,026$ и $p<0,0001$ соответственно), а также ММР-3 ($r=0,869$, $p=0,046$ и $p<0,0001$ соответственно). СОМР имел также высокую связь с активностью ПА ($r=0,768$) и достоверно выше, чем ЩФ ($p=0,005$). Остеокальцин имел обратную умеренную связь с активностью ПА ($r=-0,688$), достоверно выше, чем СРБ и ЩФ ($p<0,0001$). Кроме того, количество баллов по опроснику PsAID-12

и НАQ имело сильную корреляцию с активностью ПА ($r=0,714$, $r=0,723$), достоверно выше, чем уровень ЩФ ($p=0,044$ и $p=0,033$ соответственно).

Таблица 23 - Данные корреляционного анализа связи между количественными маркерами и активностью ПА.

Корреляция, r	СРБ, Критерий p	ЩФ, Критерий p	Активность ПА (n=80)
СРБ	-	0,0067	0,765
ЩФ	0,0067	-	0,516
ЦИК	0,0260	<0,0001	0,878
ММР-3	0,046	<0,0001	0,869
СОМР	0,964	0,005	0,768
Остеокальцин	< 0,0001	< 0,0001	-0,688
PsAID-12	0,483	0,044	0,714
НАQ	0,558	0,033	0,723
<i>Примечание</i> - Сила связи: 0,01-0,29 – слабая, 0,30-0,69 – умеренная, 0,70-1,00 – сильная			

3.9 Определение чувствительности и специфичности лабораторных тестов, анкетирования для диагностики ПА

Для определения прогностической ценности ЦИК, ММР-3, СОМР, остеокальцина был проведен ROC-анализ (Рисунок 9). При изучении прогностической ценности биомаркеров площади под кривыми AUC-ROC, а также оценка уровня значимости (критерий p) различий исходов (ПА) в зависимости от наличия фактора риска (биомаркер) свидетельствовали о хорошем качестве образованных прогностических моделей (ЦИК – 0,841, ММР-3 – 0,840, СОМР – 0,762, остеокальцин – 0,772, $p<0,05$).

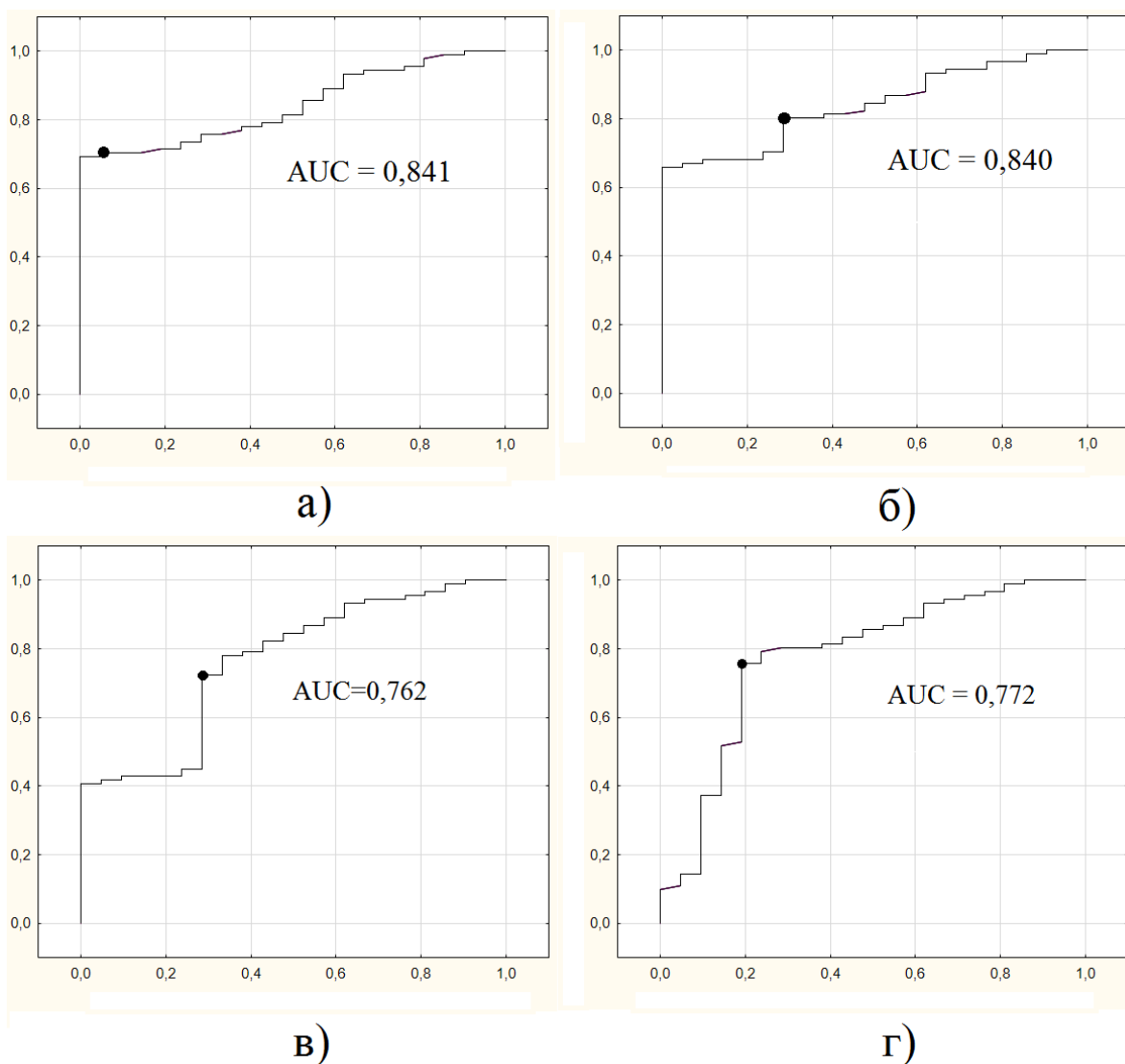


Рисунок 9 - ROC-кривая прогностической способности ЦИК, MMP-3, COMP и остеокальцина в отношении развития псориатического артрита

Примечание - а) ЦИК, б) MMP-3, в) COMP, г) Остеокальцин, по оси абсцисс – специфичность, по оси ординат – чувствительность, черным цветом отмечена выбранная точка пересечения

Таблицы координат ROC-кривых позволили выбрать следующие точки отсечения, соответствующие пересечению чувствительности и специфичности признаков: ЦИК – 0,71 (71,0%) и 0,5 (95,0%), MMP-3 – 0,8 (80,0%) и 0,28 (72,0%), COMP – 0,72 (72,0%) и 0,27 (73,0%), остеокальцин – 0,76 (76,0%) и 0,19 (81,0%) (Таблица 24).

Таблица 24 – Чувствительность и специфичность биомаркеров

Биомаркер	Значение	Чувствительность*	Специфичность**
ЦИК	120 у.е.	0,71 (71,0%)	0,05 (95,0%)
ММР-3	30 нг/мл	0,80 (80,0%)	0,28 (72,0%)
СОМР	1000 нг/мл	0,72 (72,0%)	0,27 (73,0%)
Остеокальцин	20 нг/мл	0,76 (76,0%)	0,19 (81,0%)

Примечание - * - ось Y, ** - ось X

При исследовании прогностической ценности опросников PsAID-12 и HAQ также был использован ROC-анализ. Для обоих опросников кривые AUC-ROC имели площадь более 0,7 (0,962 для PsAID-12, 0,963 для HAQ, $p < 0,05$), что свидетельствовало о хорошем качестве обученных прогностических моделей (Рисунок 10).

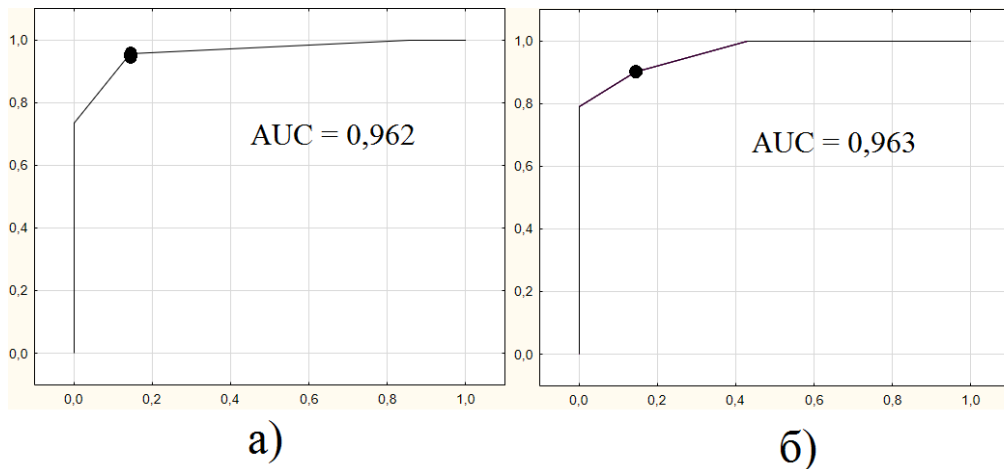


Рисунок 10 - ROC-кривая прогностической способности опросников PsAID-12 и HAQ в отношении диагностики ПА

Примечание - а) PsAID-12, б) HAQ, по оси абсцисс – специфичность, по оси ординат – чувствительность, черным цветом обозначены выбранные точки пересечения чувствительности и специфичности признаков

Точка отсечения на графике (4 балла по опроснику PsAID-12) соответствовала пересечению чувствительности и специфичности на уровне 0,95 (95,0%) и 0,14 (86,0%) соответственно, точка отсечения на графике для HAQ (1,5 баллов) находилась на уровне пересечения чувствительности 0,89 (89,0%) и специфичности 0,15 (85,0%) (Таблица 25).

Таблица 25 - Определение прогностической ценности опросников PsAID-12 и HAQ для диагностики ПА

Опросник	Значение	Чувствительность*, %	Специфичность*, %
PsAID-12	4 балла	0,95 (95,0%)	0,14 (86,0%)
HAQ	1,5 баллов	0,89 (89,0%)	0,15 (85,0%)
<i>Примечание - * - ось Y, ** - ось X</i>			

3.10 Определение связи факторов риска (биомаркеров, опросников, поражения околоуставных тканей) с исходом (ПА)

При определении отношения шансов (ОШ) были получены следующие результаты (Таблица 26). Наиболее высокая достоверная связь была обнаружена между ПА и воспалением околоуставных тканей (ОШ=54,000, 95% ДИ — 7,1027-410,5477, $p=0,0001$). Далее в порядке убывания расположены: ММР-3 ≥ 30 нг/мл (ОШ=8,631, 95 % ДИ: 3,291-22,634, $p<0,0001$), ЦИК ≥ 120 у.е. (ОШ=6,380, 95 % ДИ: 2,744-14,839, $p<0,0001$), ≥ 4 баллов по PsAID-12 (ОШ=5,4889, 95% ДИ: 2,246-13,416, $p=0,0002$), остеокальцин ≤ 20 нг/мл (ОШ=5,422, 95% ДИ: 1,565-18,782, $p=0,0076$), $\geq 1,5$ балла по HAQ (ОШ=2,965, 95% ДИ: 1,1905-7,2432, $p=0,019$), СОМР ≥ 1000 нг/мл (ОШ=2,889, 95% ДИ: 1,162-7,182, $p=0,0223$), и аллель HLA-B27 (в отношении диагностики аксиального поражения при выявлении ПА) (ОШ=2,385, 95% ДИ: 1,092-5,209, $p=0,0292$). ЩФ продемонстрировала достоверную связь с ПА (ОШ=2,429, 95% ДИ: 1,225-4,814, $p=0,011$), как и СРБ (ОШ=2,247, 95% ДИ: 1,128-4,473, $p=0,0213$), несколько ниже, чем у остальных показателей.

Таблица 26 – Определение связи факторов риска с исходом (ПА)

Маркер	ОШ	S	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Критерий p

Продолжение Таблицы 26

ЦИК	6,380	0,431	2,744	14,839	<0,0001
ММР-3	8,631	0,492	3,291	22,634	<0,0001
СОМР	2,889	0,464	1,162	7,182	0,0223
Остеокальцин	5,422	0,634	1,565	18,782	0,0076
СРБ	2,247	0,351	1,128	4,473	0,0213
ЦФ	2,429	0,344	1,225	4,814	0,0110
HLA-B27	2,385	0,399	1,092	5,209	0,0292
PsAID-12 \geq 4 баллов	5,488	0,456	2,246	13,416	0,0002
HAQ \geq 1,5 баллов	2,936	0,461	1,1905	7,2432	0,0190
Воспаление о. т.*	54,000	1,035	7,1027	410,5477	0,0001
<i>Примечание</i> - ОШ – отношение шансов, S – стандартная ошибка отношения шансов, ДИ – доверительный интервал, о.т. – околосуставных тканей					

Воспаление околосуставных тканей продемонстрировало наиболее высокую связь с ПА (с исходом), поэтому была исследована связь каждого маркера с данным показателем (Таблица 27). Было обнаружено, что наибольшую связь с воспалением околосуставных тканей имел индекс поражения ногтевых пластин NAPSI (≥ 40 баллов, ОШ=43,255, $p<0,0001$). На 2 месте находился опросник PEST (≥ 3 баллов) (ОШ=25,835, $p<0,0001$), на 3 месте – физическая нагрузка (в т.ч. микротравматизация околосуставных тканей) (ОШ=16,4688, $p<0,0001$) и на 4 месте - индекс PASI ≥ 20 баллов (ОШ=12,849 и соответственно, $p<0,0001$). Остальные клинические проявления псориаза демонстрировали меньшую связь с поражением околосуставных тканей - псориатическая ониходистрофия (ОШ=6,1339, $p=0,0001$), распространенный псориаз (ОШ=2,9853, $p=0,0052$) и индекс PSSI ≥ 20 баллов (ОШ=4,152, $p=0,0002$), при этом само наличие псориаза волосистой части головы достоверной связи с поражением околосуставных тканей не имело (ОШ=1,137, $p=0,7152$). Опросники PsAID-12 ≥ 4 баллов и HAQ $\geq 1,5$ баллов демонстрировали достоверную связь с поражением околосуставных тканей (ОШ=2,887, $p=0,0136$, и ОШ=3,212, $p=0,0018$ соответственно), но ниже, чем PEST (что можно объяснить тем, что последний учитывает клинические проявления активного ПА и псориатической ониходистрофии). Среди биомаркеров бóльшую связь с поражением околосуставных тканей

демонстрировали: MMP-3 \geq 30 нг/мл (ОШ=7,684, $p < 0,0001$), ЦИК \geq 120 у.е. (ОШ=3,212, $p = 0,0018$) и остеокальцин \leq 20 нг/мл (ОШ=3,212, $p = 0,0018$), меньшую - COMP \geq 1000 нг/мл (ОШ=3,549, $p = 0,0003$), СРБ \geq 5 мг/л (ОШ=2,855, $p = 0,0029$) и ЩФ \geq 130 Ед/л (ОШ=2,674, $p = 0,0048$).

Таблица 27 – Определение силы связи между различными факторами риска и воспалением околоуставных тканей

Отношение шансов	ОШ	S	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Критерий p
NAPSI \geq 40 баллов	43,255	0,469	17,245	108,492	$< 0,0001$
PEST \geq 3 баллов	25,835	0,435	11,017	60,587	$< 0,0001$
Физическая нагрузка*	16,468	0,565	5,443	49,824	$< 0,0001$
PASI \geq 20 баллов	12,849	0,452	5,293	31,1921	$< 0,0001$
PSSI \geq 20 баллов	4,152	0,377	1,984	8,690	0,0002
Ониходистрофия	6,133	0,362	3,017	12,468	0,0001
Распространенный псориаз	2,985	0,391	1,386	6,426	0,0052
Псориаз в.ч.г.**	1,137	0,353	0,569	2,272	0,7152
PsAID-12 \geq 4 баллов	2,887	0,430	1,244	6,699	0,0136
HAQ \geq 1,5 балла	3,212	0,373	1,546	6,674	0,0018
ЦИК \geq 120 у.е.	5,495	0,401	2,503	12,065	$< 0,0001$
MMP-3 \geq 30 нг/мл	7,684	0,361	3,787	15,593	$< 0,0001$
COMP \geq 1000 нг/мл	3,549	0,348	1,795	7,014	0,0003
Остеокальцин \leq 20 нг/мл	6,528	0,354	3,262	13,062	$< 0,0001$
СРБ \geq 5 мг/л	2,855	0,352	1,431	5,696	0,0029
ЩФ \geq 130 Ед/л	2,674	0,349	1,349	5,298	0,0048
<i>Примечание</i> - ОШ – отношение шансов, S – стандартная ошибка ОШ, ДИ – доверительный интервал, * - в т. ч. микротравматизация околоуставных тканей, в.ч.г. – волосистой части головы					

3.11 Результаты прогнозирования ПА у больных псориазом

Из 80 больных с псориазом после диагностирования ПА оставалось 43 пациента: из них 12 имели рентгенологические проявления дегенеративного характера либо иные, недостаточные для диагностирования ПА, 31 пациент - не имели деструктивных изменений по данным рентгенографии. Однако было обнаружено, что из них 26 из 43 (60,4%) имели функциональные изменения (по

данным опросников PsAID-12/HAQ) и лабораторные маркеры ПА (Таблица 28). При повторном визите (через 3 месяца) у 8 из 26 больных (30,7%) выявились изменения со стороны околосуставных тканей, у 5 из 26 (19,2%) эти изменения подтверждались по результатам МРТ ($p < 0,05$), а только у 3 из 26 (11,5%) появились одновременно изменения в суставах по данным рентгенографии ($p > 0,05$). Во время 3 визита (еще через 3 месяца) количество больных с клиническими проявлениями воспаления околосуставных тканей увеличилось до 13 из 26 (50,0%), визуальное подтверждение по данным из МРТ - до 10 из 26 (38,4%) ($p < 0,05$), при этом эти 10 больных имели рентгенологические проявления ПА (38,4%, $p < 0,05$). Достоверное повышение числа больных с рентгенологическими признаками ПА наблюдалось в динамике полугода – 10 (38,4%) против 0 (0,0%) больных ($p < 0,05$). К концу 12-месячного наблюдения 10 из 26 (38,4%) больных имели диагностированный ПА, все они (100,0%) имели одновременные проявления воспаления околосуставных тканей по данным МРТ и соответствующие рентгенологические данные.

Таблица 28 – Результаты прогнозирования ПА у больных псориазом

Вид изменений	1 группа, n=43, %	1 группа через 3 месяца, %	1 группа через 6 месяцев, %
Функциональные ***	26 (60,4%)	26 (60,4%)	26 (60,4%)
Лабораторные	26 (60,4%)	26 (60,4%)	26 (60,4%)
Околосуставные (клинические)	0 (0,0%) →	8 из 26 (30,7%)* →	13 (50,0%)*
Околосуставные (МРТ)	0 (0,0%)	5 (19,2%)*	10 (38,4%)*
Рентгенологические	0 (0,0%)	3 (11,5%)	10 (38,4%)***
Диагностирован ПА:	10 из 43 (38,4%)		
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, * - различия статистически значимы с результатами 1 группы при первом визите ($p < 0,05$), ** - различия статистически значимы между результатами 3 и 2 визитов ($p < 0,05$), *** - PsAID-12 ≥ 4 баллов, HAQ $\geq 1,9$ баллов, о.т. – околосуставные ткани			

Кроме того, 7 (8,7%) и 16 (20,0%) больным в 1 (n=80) и 2 (n=80) группах соответственно ($\chi^2=4,113$, $p=0,043$) был проведен дополнительный

диагностический поиск, однако к концу 12-месячного наблюдения ни одному из них не был диагностирован другой артрит (Таблица 29). По результатам консультирования дополнительное лечение получили 47 больных из 1 группы (17 – НПВС + внутрисуставные ГКС, 19 больных - БПВП, 11 больных – ГИБП), а также 43 пациента из второй группы (8 больных - изменение комбинации ГКС + НПВС на комбинацию ГКС + БПВП, 21 больных начали получать ГИБП, 14 больных - изменение терапии БПВП на комбинацию БПВП + ГИБП) ($\chi^2=0,406$, $p=0,524$).

Таблица 29 – Коррекция ведения пациентов с псориазом и ПА

Коррекция ведения пациента	1 группа, n=80	2 группа, n=80	Критерий р
Дополнительный поиск*	7 (8,7%)	16 (20,0%)	0,043
Изменение схемы лечения	47 (58,7%)	43 (53,7%)	0,524
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, * - дополнительная диагностика, в т.ч. определение АЦЦП и т.д.			

3.12 Разработка алгоритма диагностики и прогнозирования течения псориатического артрита у больных псориазом

Изученные клинические и лабораторно-инструментальные параметры демонстрировали хороший прогностический потенциал в отношении раннего выявления ПА и прогнозирования его течения. На основании результатов работы был разработан диагностический алгоритм (Рисунок 11), основанный на последовательной оценке функционального статуса пациента, клинических особенностей заболевания, наличия воспаления околосуставных тканей (клинического и инструментально подтвержденного) и лабораторного исследования. Первым этапом является анкетирование (не требует большого количества времени, проводится пациентом самостоятельно). При получении результатов, свидетельствующих в пользу функциональных нарушений, проводится определение клинических особенностей псориаза*. Третьим этапом

является исследование на наличие боли/припухлости в области энтезисов/сухожилий (в т.ч. ассоциированной с физической нагрузкой/травматизацией), после чего проводится инструментальное исследование соответствующих областей, по результатам чего диагностируется ПА, и пациенту корректируется схема лечения. В случае, когда по данным инструментального обследования есть изменения только со стороны околосуставных тканей без изменения суставов, рекомендуется изменить тактику ведения пациента с целью предупреждения манифестации артрита. В случае, когда по результатам инструментального исследования изменения со стороны опорно-двигательного аппарата не выявлены, проводится определение биомаркеров, по результатам чего прогнозируется развитие ПА и корректируется схема лечения.

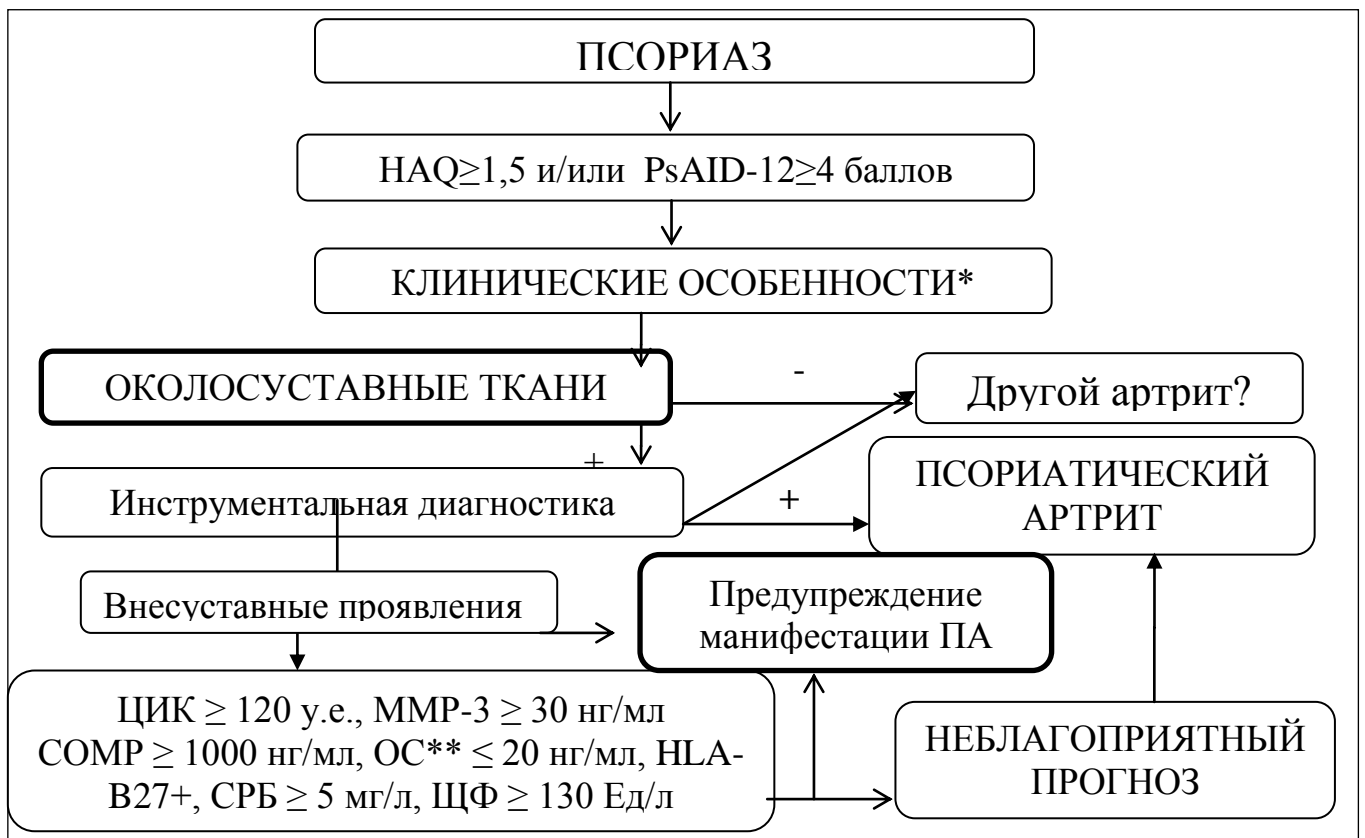


Рисунок 11 - Алгоритм диагностики и прогнозирования течения ПА у больных псориазом

Примечание - * - PASI ≥ 20 баллов, NAPSИ ≥ 40 баллов, PSSI ≥ 20 баллов, физическая нагрузка/травматизация, псориатическая ониходистрофия, распространенный псориаз, ** - остеокальцин

Клинический случай №1

Пациент А. 1970 г.р., жалобы на поражение кожи верхних и нижних конечностей, туловища, волосистой части головы, сильный зуд и шелушение. Болен псориазом с 16 лет, наследственность не отягощена, развитие заболевания ни с чем не связывает, работает строителем. Обострения наблюдались преимущественно в холодное время года (с середины осени по весну) до 3 раз в год. Во время обострений наблюдался амбулаторно (традиционные методы лечения). На протяжении последних 5 лет заболевание носило непрерывно-рецидивирующий характер, присоединились новые локализации кожного процесса (подмышечные складки, аногенитальная область, кожа ягодиц). В области локтевых суставов располагаются дежурные бляшки. Status localis: сыпь носит диссеминированный характер – элементы располагаются на коже шеи, волосистой части головы, подмышечных складок, кистей, предплечий, плеч, спины, голеней и стоп. Сыпь представлена инфильтрированными папулами и бляшками до 5-7 см, сопровождается крупнопластинчатым шелушением. Проявления ониходистрофии на пальцах кистей и стоп (симптом «наперстка», «масляного пятна», онихолизис) (Рисунок 12). Псориатическая триада и реакция Кёбнера положительные. Индекс PASI на момент поступления - 17,6 баллов. При обследовании суставов и энтезисов: объем активных и пассивных движений не ограничен, при пальпации – локальная болезненность (в области энтезисов пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых и межфаланговых суставах левой стопы, в анамнезе болезненность и припухание в области ахиллова сухожилия слева). Результаты клинико-диагностических исследований: анкетирование PsAID-12 – 4 балла, HAQ – 2 балла, ВАШ – 4 балла (сразу после пальпации), CASPAR – 7 баллов. Общий анализ крови: эритроциты - $5,11 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 131 г/л, СОЭ – 17 мм/час, лейкоциты – $9,8 \times 10^9/л$, сегментоядерные нейтрофилы - 48,2%, лимфоциты – 41,8%, моноциты – 10,0%, тромбоциты – $475 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи: прозрачная, цвет - с/ж, рН – 6,0, удельный вес – 1030. Биохимический анализ крови: общий белок – 63 г/л, мочевиная

кислота – 310 мкмоль/л, холестерин – 4,6 ммоль/л, билирубин – 4,9 мкмоль/л, АСТ – 32 Ед., АЛТ – 27 Ед., креатинин – 106,5 мкмоль/л, глюкоза – 4,82 ммоль/л, СРБ – 8 мг/л, ЩФ – 112 МЕ/л. Сывороточная концентрация ЦИК – 137 у.е., ММР-3 – 38 нг/мл, СОМР – 1365 нг/мл, остеокальцина – 14 нг/мл. РФ – отрицательно, аллель HLA-B27 – не выявлен. По данным рентгенографии: на рентгенограммах обеих кистей в прямой проекции: субхондральный склероз суставных поверхностей на фоне остеопороза, неравномерное сужение суставных щелей пястно-фаланговых и межфаланговых суставов (наиболее выражено в проксимальном межфаланговом суставе 4-го пальца правой кисти) (Рисунок 13). Субхондральный кистовидный очаг в головке 3-ей пястной кости справа, размерами до 5x5 мм. Краевой остеофит по наружной поверхности дистальной фаланги 3-го пальца слева. На рентгенограммах левого голеностопного сустава с захватом нижней трети голени в 2-х проекциях неравномерное сужение суставной щели, субхондральный склероз и уплощение суставных поверхностей. Фрагментарные обызвествления в проекции пяточного сухожилия (см. рисунок 13). Признаки полиартроза суставов обеих кистей 2-3 стадии и левого голеностопного сустава 2 ст.



Рисунок 12 – псориазные высыпания и проявления ониходистрофии у пациента А.



Рисунок 13 – Рентгенограммы кистей и левой стопы пациента А.

Диагноз: псориатический артрит, впервые выявленный, дистальная форма, без системных проявлений, низкая активность, стадия II, функциональная недостаточность I-II степени. Диссеминированный псориаз, прогрессирующая стадия, смешанная форма.

У данного пациента локальная болезненность энтезисов кистей была выявлена только пальпаторно (пациент не предъявлял активных жалоб), однако в анамнезе – припухание и боль со стороны ахиллова сухожилия слева. Данные анкетирования свидетельствовали в пользу функциональных нарушений (PsAID-12 – 4 балла, HAQ – 2 балла, ВАШ – 4 балла), результаты обследования на биомаркеры (ЦИК – 137 у.е., MMP-3 – 38 нг/мл, СОМР – 1365 нг/мл, остеокальцин – 14 нг/мл) согласовались с результатами рентгенографии, выявившими признаки артрита 2-3 стадии.

Клинический случай №2

Пациентка Н. 1972 г.р., жалобы на поражение кожи кистей и стоп, волосистой части головы, сильный зуд. Болеет псориазом с 24 лет, развитие заболевания связывает с эмоциональной перегрузкой, отягощенная наследственность – у отца заболевание суставов (не обследовался). Работает бухгалтером, много работает за клавиатурой. Обострения вне сезона, наблюдается амбулаторно и стационарно (традиционные методы лечения, НПВП, короткие

курсы системных ГКС). На протяжении последних 10 лет беспокоили ограничение подвижности в суставах кистей и стоп, утренняя скованность до 30 минут. Status localis: сыпь располагается на коже волосистой части головы, кистей, предплечий, голеней, стоп, представлена инфильтрированными шелушащимися папулами и бляшками до 4-6-8 см в диаметре (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Псориазные высыпания пациентки Н.

Псориазная триада и реакция Кёбнера положительные. Индекс PASI - 15 баллов. При обследовании суставов и энтезисов: объем движений ограничен в суставах кистей, стоп, шейном отделе позвоночника, при пальпации – локальная болезненность в области энтезисов кистей. Результаты клинко-диагностических исследований: анкетирование PsAID-12 – 6 баллов, HAQ – 1,7 балла, ВАШ – 3 балла (сразу после пальпации), CASPAR – 6 баллов. Общий анализ крови: эритроциты - $3,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 122 г/л, СОЭ – 14 мм/час, лейкоциты – $7,8 \times 10^9/л$, лимфоциты – 36,5%, сегментоядерные нейтрофилы - 56,3%, палочкоядерные – 1%, моноциты – 6,2%, тромбоциты – $125 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи: прозрачная, цвет - с/ж, pH – 5,0, удельный вес – 1010. Биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, мочевая кислота – 275 мкмоль/л, холестерин – 5,5 ммоль/л, билирубин – 8,3 мкмоль/л, АСТ – 16 Ед., АЛТ – 17 Ед., креатинин – 87,7 мкмоль/л, глюкоза – 5,02 ммоль/л, СРБ – 3 мг/л, ЩФ – 115 МЕ/л, ЦИК – 131

у.е., MMP-3 – 32 нг/мл, COMP – 1201 нг/мл, остеокальцин – 4 нг/мл, РФ – отрицательно, аллель HLA-B27 – выявлен (впервые).

На серии МР-томограмм кистей в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях по T1, T2 ВИ, ИП MERGE, в режиме жироподавления, с применением внутривенного контрастирования (Рисунок 15): соотношение в сочленениях не нарушено, суставные поверхности конгруэнтны, сухожилия и связки без нарушения целостности. Скопление жидкостного содержимого в полостях проксимальных межфаланговых суставов, по ходу синовиальных оболочек сгибателей II-V пальцев обеих кистей. Прилежащие мягкие ткани увеличены в объеме. Баллы PsAMRIS правой кисти: синовит – 1, околосуставное воспаление – 1, теносиновит – 1, костные эрозии – 0, костная пролиферация – 0, отек костного мозга - 0. Баллы PsAMRIS левой кисти: синовит – 1, околосуставное воспаление – 1, теносиновит – 1, костные эрозии – 0, костная пролиферация – 0, отек костного мозга - 0.

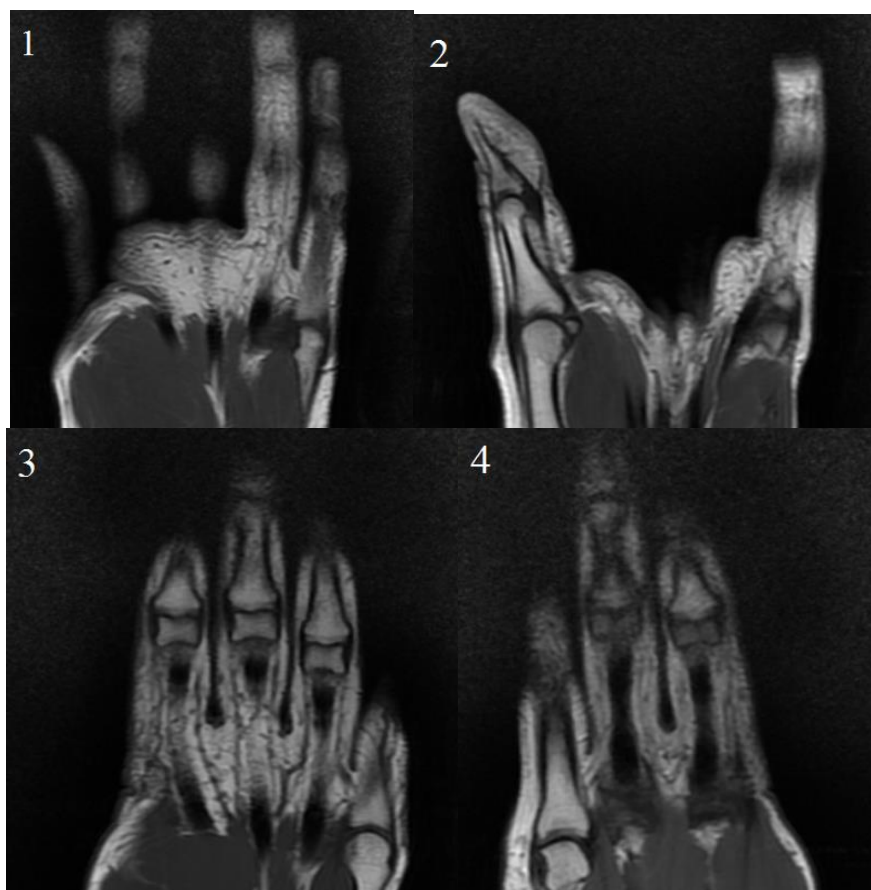


Рисунок 15 – МР-томограммы кистей пациентки Н.

Примечание - 1,2 – левая кисть, 3,4 – правая кисть

По данным рентгенографии, проведенной при повторном визите через 6 месяцев: на спондилограммах шейного отдела позвоночника тела позвонков порозно разрежены, краевые остеофиты, обызвествление передней продольной связки (Рисунок 16). На рентгенограммах кистей - деформация кистей, выраженная в проксимально-фаланговых суставах 2 пальцев обеих кистей на фоне остеопороза (см. рисунок 16). Сужение щелей лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставов с деформацией конгруэнтных поверхностей. Кистозные перестройки. Признаки анкилозирующего спондилита в шейном отделе позвоночника, полиартрита суставов кистей 3 ст.

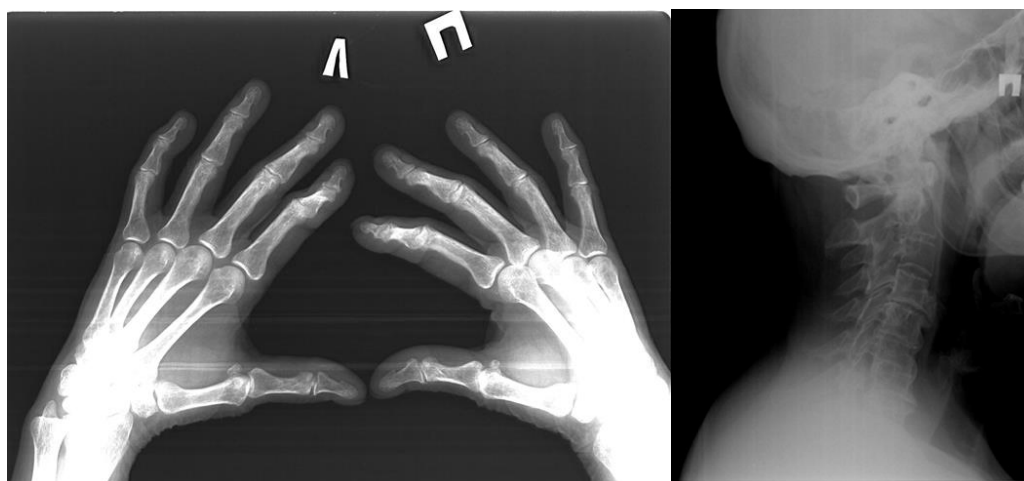


Рисунок 16 – Рентгенограммы кистей и ШОП пациентки Н.

Диагноз: псориатический артрит впервые выявленный, спондилоартритический вариант с периферическим артритом, без системных проявлений, умеренная активность, стадия II, функциональная недостаточность II степени. Диссеминированный псориаз, прогрессирующая стадия, смешанная форма.

Пациентке было скорректировано лечение (добавлены БПВП), через 12 месяцев было выяснено, что пациентке был назначен препарат из группы ГИБП.

Обращают на себя внимание отсутствие активных жалоб на боль в шейном отделе позвоночника (при обследовании было выявлено только ограничение подвижности), наличие аллеля HLA-B27, анамнестические данные (многолетняя работа с клавиатурой), а также результаты обследования на биомаркеры и анкетирования (ЦИК – 131 у.е., MMP-3 – 32 нг/мл, COMP – 1201 нг/мл, остеокальцин – 4 нг/мл, PsAID-12 – 6 баллов, HAQ – 1,7 балла, ВАШ – 3 балла), которые согласовались с данными МРТ (признаки теносиновита и воспаления околоуставных тканей), появившимися до соответствующих результатов рентгенографии (через 6 месяцев - периферический артрит 3 стадии, остеопороз).

Клинический случай №3

Пациент Д., 1974 г.р., жалобы на поражение кожи верхних и нижних конечностей и туловища, зуд. Болеет псориазом с 35 лет, развитие заболевания связывает с профессией (дворник), отягощенная наследственность – псориаз у отца. Обострения 1-2 раз в год осенью и весной. Во время обострений наблюдается амбулаторно, периодически проходил госпитализацию (традиционные методы лечения, системные ГКС + метотрексат 15-20 мг/нед). На протяжении последних 1,5 лет беспокоило периодическое отекание и болезненность 1 пальца правой стопы (на момент осмотра отсутствует), ограничение подвижности и утренняя скованность в позвоночнике, о чем ранее не сообщал и самостоятельно не обследовался. Status localis: сыпь располагается на коже груди, спины, живота, верхних и нижних конечностей, представлена инфильтрированными папулами и бляшками до 4-5-8 см в диаметре с выраженным шелушением (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Псориазная сыпь у пациента Д.

Псориазная триада и реакция Кёбнера положительные. Индекс PASI - 19 баллов. При обследовании суставов и энтезисов: объем активных и пассивных движений ограничен в шейном и поясничном отделах позвоночника, при пальпации незначительная болезненность в области 1 пальца правой стопы. Результаты клинико-диагностических исследований: анкетирование PsAID-12 – 5 баллов, HAQ – 2,1 балла, ВАШ – 2 балла (сразу после пальпации), CASPAR – 6 баллов. Общий анализ крови: эритроциты - $5,14 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 134 г/л, СОЭ – 13 мм/час, лейкоциты – $8,0 \times 10^9/л$, сегментоядерные - 54,5%, лимфоциты – 38,5%, палочкоядерные – 3%, моноциты – 4%, тромбоциты – $377 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи: прозрачная, цвет - с/ж, рН – 5,5, удельный вес – 1025. Биохимический анализ крови: общий белок – 80 г/л, мочевая кислота – 386 мкмоль/л, холестерин – 5,9 ммоль/л, билирубин – 9,1 мкмоль/л, АСТ – 32 Ед., АЛТ – 40 Ед., креатинин – 92,4 мкмоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, СРБ – 4 мг/л, ЩФ – 138 МЕ/л. Сывороточный уровень ЦИК – 127 у.е., MMP-3 – 31 нг/мл, COMP – 1020 нг/мл, остеокальцин – 21 нг/мл. РФ – отрицательно, аллель HLA-B27 – не выявлен. На обзорной рентгенограмме костей правой стопы: сужение суставной щели 1 плюснефалангового сустава до 1 мм, умеренный субхондральный остеосклероз суставных поверхностей. На спондилограммах: дуга шейного лордоза и поясничного лордоза сглажена, субхондральный

остеосклероз, нервно контуров замыкательных пластин тел позвонков со снижением высоты межпозвонковых пространств, заостренность передних углов тел позвонков, небольшие краевые остеофиты по передним углам тел позвонков (Рисунок 18). Рентген-признаки псориатического спондилита в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника. Артрит 1 плюснефалангового сустава правой стопы, 1-2 ст.

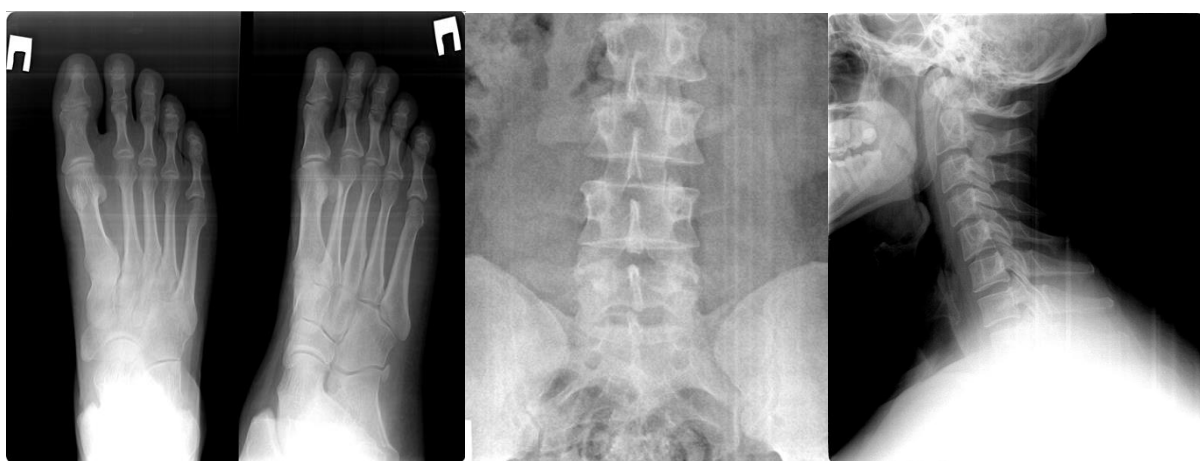


Рисунок 18 – Рентгенограммы правой стопы, шейного и поясничного отделов позвоночника пациента Д.

Диагноз: псориатический артрит впервые выявленный, спондилоартритический вариант с периферическим артритом, без системных проявлений, умеренная активность, стадия II, функциональная недостаточность I степени. Диссеминированный псориаз, прогрессирующая стадия, смешанная форма.

У данного пациента обращают на себя внимание наследственная отягощенность по псориазу, отсутствие аллеля HLA-B27, высокая концентрация ЦИК – 127 у.е., MMP-3 – 31 нг/мл и COMP – 1020 нг/мл, и результаты анкетирования (PsAID-12 – 5 баллов, HAQ – 2,1 балла, ВАШ – 2 балла), свидетельствующие о функциональных нарушениях. При этом концентрация остеокальцина была выше определенного прогностического значения – 21 нг/мл, что согласуется с данными рентгенографии, по результатам которой не было указаний на остеопоротические явления.

Клинический случай №4

Пациент К., 1980 г.р., жалобы на поражение кожи верхних и нижних конечностей, туловища, зуд. Болеет псориазом с 30 лет, ни с чем не связывает, наследственность не отягощена, работает водителем. Обострения 1-2 раз в год независимо от времени года, наблюдается амбулаторно, периодически проходил госпитализацию (традиционные методы лечения, системные ГКС+метотрексат 5-10 мг/нед). На протяжении последних 5 месяцев отмечал боль и затрудненное сгибание пальцев кистей, о чем сообщал терапевту без дополнительного обследования. Status localis: сыпь располагается на коже туловища, верхних и нижних конечностей, представлена папулами и бляшками до 3-5 см в диаметре с крупнопластинчатым шелушением (Рисунок 19). Псориатическая триада и реакция Кёбнера положительные. Ониходистрофия пальцев кистей и стоп (симптом «наперстка», симптом «масляного пятна»). Индекс PASI - 16 баллов. При обследовании суставов и энтезисов: объем активных и пассивных движений ограничен в шейном и поясничном отделах позвоночника, суставах пальцев кистей, при пальпации - болезненность и отечность пальцев кистей.



Рисунок 19 – Псориатические высыпания у пациента К.

Результаты клинико-диагностических исследований: PsAID-12 – 8 баллов, HAQ – 1,6 балла, ВАШ – 6 баллов (сразу после пальпации), CASPAR – 8 баллов. Общий анализ крови: эритроциты - $4,65 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 119 г/л, СОЭ – 19 мм/час, лейкоциты – $8,0 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные - 54,5%, лимфоциты – 38,5%, палочкоядерные – 3%, моноциты – 4%, тромбоциты – $377 \times 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи: прозрачная, цвет - с/ж, рН – 5,5, удельный вес – 1025. Биохимический анализ крови: общий белок – 58 г/л, мочевиная кислота – 257 мкмоль/л, холестерин – 4,8 ммоль/л, билирубин – 8,7 мкмоль/л, АСТ – 29 Ед., АЛТ – 33 Ед., креатинин – 86,5 мкмоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, СРБ – 5 мг/л, ЩФ – 131 МЕ/л, ЦИК – 139 у.е., MMP-3 – 42 нг/мл, COMP – 1357 нг/мл, остеокальцин – 7 нг/мл, РФ – отрицательно, аллель HLA-B27 – выявлен (определялся впервые).

На серии МР-томограмм кистей в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях, в режиме жироподавления, с применением внутривенного контрастирования (Рисунок 20): соотношение в межфаланговых, пястно-фаланговых сочленениях не нарушено, суставные щели нерезко сужены, суставные хрящи прослеживаются обычно. Небольшое скопление жидкостного содержимого в полостях проксимальных межфаланговых суставов кистей. Параартикулярно прилежащие мягкие ткани увеличены в объеме. Баллы PsAMRIS правой кисти: синовит – 1, околосуставное воспаление – 1, теносиновит – 1, костные эрозии – 0, костная пролиферация – 0, отек костного мозга - 0. Баллы PsAMRIS левой кисти: синовит – 1, околосуставное воспаление – 1, теносиновит – 1, костные эрозии – 0, костная пролиферация – 0, отек костного мозга - 0.

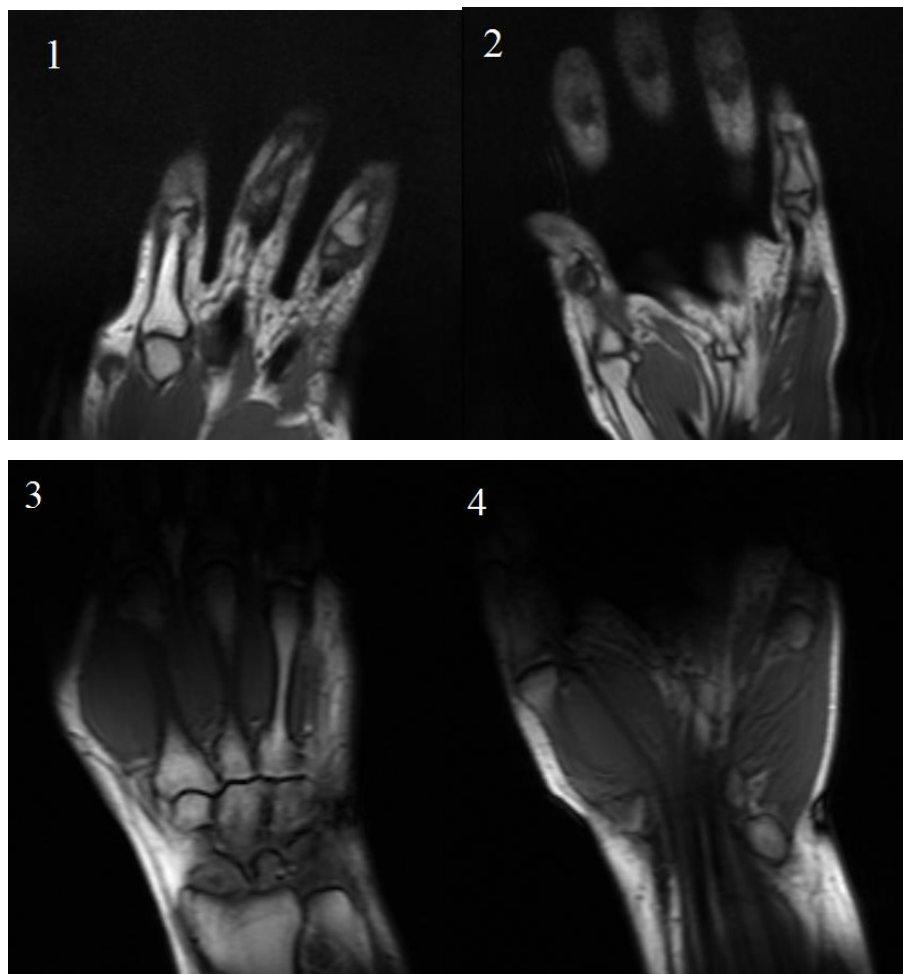


Рисунок 20 – МР-томограммы кистей пациента К.
Примечание - 1,2 – левая кисть, 3,4 – правая кисть

По данным рентгенографии, проведенной через 3 месяца после первого визита: на рентгенограммах обеих кистей в 2-х проекциях определяется сужение щелей межфаланговых суставов обеих кистей, остеопороз суставных концов проксимальных фаланг 2-5 пальцев и средних фаланг 4-5 пальцев слева (Рисунок 21). На боковой спондилограмме ШОП и ПКОП - субхондральный склероз и неровность контуров замыкательных пластин тел позвонков с неравномерным снижением высоты межпозвонковых пространств, заостренность углов тел С3-С4, С5-С6, Th12-L1 с формированием синдесмофитов по передней поверхности, фрагментарное обызвествление передней продольной связки. Признаки псориатического анкилозирующего спондилита в ШОП и ПКОП, артрозо-артрита межфаланговых суставов обеих кистей.



Рисунок 21 – Рентгенограммы ШОП и ПКОП пациента К.

Диагноз: псориатический артрит, спондилоартритический вариант с периферическим артритом, без системных проявлений, умеренная активность, стадия II, функциональная недостаточность I-II степени. Диссеминированный псориаз, прогрессирующая стадия, смешанная форма. Пациенту было скорректировано лечение (добавлен ингибитор ФНО-альфа, к концу 12-месячного исследования - ГИБП).

У данного пациента обращают на себя внимание результаты анкетирования (PsAID-12 – 8 баллов, HAQ – 1.6 балла, ВАШ – 6 баллов), свидетельствующие о функциональных нарушениях, выявление аллеля HLA-B27 и результаты лабораторного исследования - ЦИК – 139 у.е., MMP-3 – 42 нг/мл, COMP – 1357 нг/мл, остеокальцин – 7 нг/мл, согласующиеся с результатами рентгенографии (синдесмофиты, остеопороз, анкилозирующий спондилит). При этом пациент предъявлял активные жалобы на боль и ограничение подвижности суставов кистей, а не позвоночника, и на серии МР-томограмм были выявлены околосуставное воспаление и теносиновит за 3 месяца до появления соответствующих результатов рентгенографии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость проблемы своевременного выявления псориатического артрита и прогнозирования его быстрого прогрессирования обусловлена рядом причин: высокой частотой развития ПА у больных псориазом, наличием риска осложнений, отсутствием скрининговой программы для больных псориазом, особенно – на начальных стадиях, когда многие пациенты еще не имеют жалоб [7,12,81,153]. Основной современным направлением своевременной диагностики ПА является поиск наиболее доступных маркеров, которые должны отвечать нескольким требованиям: отражать звенья патогенеза ПА, быть высокочувствительными к ранним изменениям опорно-двигательного аппарата, доступными для определения в сыворотке крови, коррелировать с данными визуализирующих методов диагностики и т.д.[12,72,81,103].

В настоящее время прослеживается низкая настороженность со стороны дерматовенерологов в отношении раннего выявления ПА. При изучении функционального статуса пациентов (анкетирование по PsAID-12 и HAQ) 85,0% (n=68) больных 1 группы (больные псориазом без диагностированного ПА) и 95,0% (n=76) больных 2 группы (больные псориазом с ранее диагностированным ПА) имели ≥ 4 баллов по опроснику PsAID-12 (хотя во 2 группе средний балл был значительно выше (8,00 и 5,00 баллов, $p=0,042$)), что отражало различные функциональные изменения, разнообразие жалоб и аспектов влияния болезни на качество жизни больных. Ожидаемым результатом анкетирования было то, что больными 1 и 2 групп соответственно часто выделялись не только проблемы с кожей (100,0% (n=80) и 85,0% (n=68), $p<0,001$), но и боль (42,5% (n=34) и 100,0% (n=80), $p<0,001$), дискомфорт (85,0% (n=68) и 92,5% (n=74), $p=0,134$), снижение функциональных возможностей (55,0% (n=44) и 90,0% (n=72), $p<0,001$), отсутствие контроля над заболеванием (68,7% (n=55) и 87,5% (n=70), $p=0,005$). Все определяемые показатели по данному опроснику были достоверно чаще отмечены не только больными 2 группы, но и в 1 группе по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$). По результатам анкетирования HAQ среднее

значение у больных 1 группы соответствовало умеренным функциональным нарушениям (1,52 баллов, в группе сравнения – 2,33 балла, $p=0,019$), в обеих группах данное значение было достоверно выше, чем в группе контроля (0,5 баллов, $p<0,05$). Множество совпадающих аспектов влияния на качество жизни в обеих группах свидетельствует, вероятно, в пользу общих звеньев патогенеза псориаза и ПА, а также в пользу многолетнего бессимптомного течения ПА, что было отмечено в некоторых исследованиях [3,7,12,67,81,153]. В нашем исследовании часть больных не предъявляли активных жалоб на боли в суставах (см. клинические случаи 1-4), однако результаты анкетирования выявляли пороговые значения, свидетельствующие о тех или иных функциональных нарушениях ($PsAID \geq 4$ баллов, $HAQ \geq 1,5$ баллов). По различным данным, анкетирование больных псориазом позволяет выявить моторные нарушения при псориазе еще до манифестации ПА, кроме того, к преимуществам опросников PsAID-12 и HAQ по сравнению с опросником PEST можно отнести их корреляцию с активностью ПА ($r=0,714$, $r=0,723$, достоверно выше, чем уровень ЩФ ($r=0,516$, $p=0,044$ и $p=0,033$ соответственно), и примерно на одном уровне с СРБ ($r=0,765$, $p=0,483$, $p=0,558$ соответственно), а также то, что они ориентированы не на клинические проявления манифестного ПА, а различные аспекты качества жизни, что может использоваться для контроля лечения и динамики прогрессирования [7,44,52,102]. Связь данных опросников с исходом (ПА) оказалась достоверной (ОШ для $PsAID \geq 4$ баллов - 5,48, $p=0,0002$, для $HAQ \geq 1,5$ баллов - ОШ=2,93, $p=0,019$). $PsAID-12 \geq 4$ баллов и $HAQ \geq 1,5$ баллов также демонстрировали достоверную связь с поражением околосуставных тканей (ОШ=2,887, $p=0,0136$, и ОШ=3,212, $p=0,0018$ соответственно), но ниже, чем PEST (что можно объяснить тем, что последний учитывает клинические проявления активного ПА и псориатической ониходистрофии). Их чувствительность и специфичность для диагностики ПА составили 95,0% и 86,0%, 89% и 85% соответственно.

По различным данным, поражение околосуставных тканей в 78-90% случаев оказывается предвестником ПА [21,57,65,82,115]. По другим данным, проявления

со стороны околосуставных тканей являются предвестниками ПА примерно у 50-70% больных [9,42,56,68,85]. Особый интерес в изучении прогностических возможностей ранних околосуставных проявлений при ПА представляет то, что они чаще встречаются именно при ПА, а не при других артритах [79,98]. Нами было установлено наличие данных проявлений у 35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) больных 1 и 2 групп соответственно ($p<0,001$). Из них в области латерального надмыщелка плечевой кости болезненность была выявлена у 89,2% (n=25) больных 1 группы и у 95,0% (n=58) больных 2 группы ($p=0,312$), в области энтезисов кистей - 78,5% (n=22) и 72,1% (n=44) больных соответственно ($p=0,520$), остистых отростков тел позвонков - 75,0% (n=21) и 70,4% (n=43) больных 1 и 2 группы соответственно ($p=0,661$), в области ахиллова сухожилия – у 42,8% (n=12) и 42,6% (n=26) ($p=0,984$). Отсутствие статистически значимых различий по частоте данных проявлений разной локализации позволяет предположить, что поражение околосуставных тканей в целом является частым при псориазе и ПА [9]. Кроме того, при сопоставлении данных результатов с анамнезом было выяснено, что среди больных 1 группы 24 (85,7%) и 61 (100,0%) больных 2 группы указывали на имеющуюся высокую или повторяющуюся физическую нагрузку низкой интенсивности или травму в данных околосуставных тканях ($p=0,003$). Физическая нагрузка была достоверно связана с воспалением околосуставных тканей (ОШ=16,4688, $p<0,0001$). Все пациенты с клиническими проявлениями воспалительной реакции со стороны околосуставных тканей имели визуальное подтверждение по результатам проведенной МРТ (35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) соответственно, $p<0,001$).

Псориаз и ПА характеризуются выраженным клиническим разнообразием [24,93]. Нами было изучено, насколько те или иные клинические проявления при псориазе и ПА сочетались с наличием проявлений со стороны околосуставных тканей. Так, согласно литературным данным, поражение волосистой части головы наблюдается у 60-75% больных ПА, а вовлечение в процесс ≥ 3 областей кожи - у 76% больных ПА [10,54,84,93,103]. Распространенный псориаз в 1,61 раз чаще наблюдался во 2 группе - у 76 (95,0%) против 47 (58,7%) больных из 1 группы

($p < 0,001$). Среди больных с околосуставными проявлениями большинство имели также и распространенный псориаз - 89,2% ($n=25$) и 83,6% ($n=51$) больных 2 группы соответственно ($p=0,482$). Распространенный псориаз был достоверно связан с поражением околосуставных тканей (ОШ= 2,9853, $p=0,0052$). Поражение волосистой части головы было зарегистрировано у больных 2 группы в 1,67 раз чаще, чем у больных 1 группы - 72 (90,0%) и 43 (53,7%) больных соответственно ($p < 0,001$), а индекс PSSI был в среднем в 2,27 раз выше ($p=0,020$). Среди этих больных PSSI ≥ 20 баллов был выявлен у 26 из 43 (60,4%) и 59 из 72 (81,9%) больных 1 и 2 групп соответственно ($p=0,012$). Среди больных с околосуставными проявлениями у 46,4% ($n=13$) и 85,2% ($n=52$) больных 1 и 2 группы соответственно имелось поражение волосистой части головы ($p < 0,001$). Но лишь индекс PSSI ≥ 20 баллов был достоверно связан с данным симптомом (ОШ=4,152, $p=0,0002$), в отличие от самого факта поражения данной области (ОШ=1,1375, $p=0,7152$).

Псориатическая ониходистрофия, по данным различных источников, при ПА встречается в 55-64% случаев [6,55,72]. У больных 2 группы данные проявления были отмечены чаще, чем в 1 группе - у 67 (83,7%) и 34 (42,5%) больных соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, индекс NAPSI во 2 группе был более высоким, чем в 1 группе (в среднем 119,56 и 73,29 баллов, $p=0,030$), при этом у 27 из 34 (79,4%) больных 1 группы и 61 из 67 (91,0%) больного 2 группы индекс NAPSI был ≥ 40 баллов ($p < 0,001$). У 96,4% ($n=27$) и 73,7% ($n=45$) больных 1 и 2 групп с поражением околосуставных тканей имелись проявления ониходистрофии ($p=0,012$), которая имела с данным симптомом достоверную связь (ОШ=6,1339, $p=0,0001$), однако для индекса NAPSI ≥ 40 баллов данная связь была более высокой (ОШ=43,255, $p < 0,0001$), что указывает на важность определения индекса NAPSI (на всех ногтевых пластинках, 0-160 баллов), а не только наличия ониходистрофии.

По некоторым данным, поражение ногтевых пластин при псориазе ассоциировано с дактилитом [6,41,116,123]. Дактилит рассматривается как один из признаков раннего ПА у 29-48% больных и, в свою очередь, считается

ассоциированным с энтезитами кистей и стоп [36,38,68,78,157]. У больных 2 группы симптомы дактилита при объективном обследовании выявлялись в 2,1 раз чаще - 51,2% (n=41) против 23,7% (n=19) больных 1 группы ($p<0,001$). При этом пациенты с околосуставными изменениями включали в свое число всех лиц с проявлениями дактилитов, так, что их частота была примерно одинаковой - 67,8% (n=19 из 28) и 67,2% (n=41 из 61) больных 1 и 2 групп соответственно ($p=0,952$).

Отмечено, что в ряде случаев у больных ПА, кроме неспецифических маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) определяются РФ (примерно у 13% пациентов), а также аллель HLA-B27 (примерно у 20-40% больных ПА с аксиальными проявлениями) [3,5,18,36,67]. У больных 2 группы по сравнению с больными 1 группы и здоровыми была более высокой средняя концентрация ЩФ – (152,11, 115,02 и 101,34 Ед/л соответственно, $p<0,05$), и средняя концентрация СРБ (16,60, 5,76 и 1,1 мг/л, $p<0,05$). При этом, концентрация СРБ выше 5 мг/л у них обнаруживалась чаще, чем в 1 группе и в группе контроля (87,5% (n=70), 52,5% (n=42) и 0,0% (n=0), $p<0,05$), но была таковой не у всех 80 больных с диагностированным ПА. Это согласуется с литературными данными, согласно которым до 50% больных могут иметь нормальную концентрацию СРБ [5,74,128]. Однако, возможно, высокую частоту уровня СРБ > 5 мг/л в 1 группе можно объяснить как участием в исследовании только больных круглосуточного стационара, так и критериями включения/невключения в исследование. Наиболее высокая частота встречаемости РФ также была во 2 группе по сравнению с 1 группой и контрольной (20,0% (n=16), 8,7% (n=7) и 2,0% (n=1) ($p<0,05$). Во 2 группе антиген HLA-B27 был выявлен в 2,23 раза чаще, чем в 1 группе (у 58,7% (n=47) и 26,2% (n=21) больных соответственно ($p<0,001$)). Среди 68 больных обеих групп, у которых выявлялся аллель HLA-B27 (всего было 75 больных, кому проводилась рентгенография позвоночника), псориатический спондилит с HLA-B27+ был выявлен у 7 из 11 (63,6%) и 13 из 20 (65,0%) больных с аксиальными проявлениями ПА, т.е. с примерно одинаковой частотой ($p=0,941$). Аллель HLA B-27 показал хорошую прогностическую значимость для аксиального ПА (ОШ=2,385, $p=0,0292$). В нашем исследовании не было больных с изолированным

спондилитом, что согласуется со многими литературными данными – изолированный спондилит диагностируется лишь в 2-5% случаев ПА [67,104,107,115,132,144].

Биомаркеры иммунного ответа и костного метаболизма представляют особый интерес для ранней диагностики ПА, так как отражают процесс подавления остеобластов и активации остеокластов [5,76,117,149,151]. После проведения инструментального обследования и диагностики ПА больные 1 и 2 группы (n=80) были переклассифицированы на больных 1 группы (больные псориазом, n=43) и 2 группы (больные псориазом и диагностированным ПА, n=117). В нашем исследовании не было статистически значимой разницы по полу и среднему возрасту между 1, 2 и 3 группами, а также при сравнении частоты встречаемости определенных маркеров и их средней концентрации в зависимости от пола ($p>0,05$). У больных 2 группы (n=117) оказалась несколько выше средняя концентрация ЦИК, чем у больных 1 группы (n=43) и группы контроля (n=50) – 146,74, 117,14 и 34,35 у.е./л соответственно ($p<0,05$). Средняя концентрация ММР-3 у больных 2 группы была выше, чем у больных 1 группы и в группе контроля - 43,39, 24,03 и 7,31 нг/мл соответственно ($p<0,05$). ЦИК в концентрации >120 у.е. выявлялись во 2 группе достоверно чаще по сравнению с 1 и 3 группами ($p<0,05$), при этом в 1 группе данный маркер также выявлялся чаще, чем в группе контроля ($p<0,05$). ММР-3 в концентрации >30 нг/мл во 2 группе также выявлялись чаще по сравнению с 1 и 3 группами ($p<0,05$), между 1 и 3 группами статистически значимых различий не было ($p>0,05$). Данные маркеры (ЦИК ≥ 120 у.е. и ММР-3 ≥ 30 нг/мл) показали наиболее высокую связь с ПА (для ЦИК ОШ=6,38, $p<0,0001$, для ММР-3 ОШ=8,63, $p<0,0001$).

Отмечено, что у больных ПА отмечается повышение и сывороточной концентрации СОМР, а также снижение концентрации остеокальцина на 60% по сравнению с больными псориазом [5,48,93,111,140]. Средняя сывороточная концентрация СОМР у больных 2 группы было более высокой, чем в 1 группе и в группе контроля – 1352,22, 757,39 и 484,29 нг/мл соответственно ($p<0,05$). Средняя сывороточная концентрация остеокальцина во всех группах находилась в

пределах нормы, однако у пациентов 2 группы она была ниже, чем в 1 и 3 группах (14,73, 34,27 и 36,8 нг/мл соответственно, $p < 0,05$). СОМР > 1000 нг/мл и остеокальцин < 20 нг/мл во 2 группе также выявлялись чаще по сравнению с 1 и 3 группами ($p < 0,05$). Вероятно, снижение средней концентрации остеокальцина ниже 20 нг/мл можно объяснить не только активацией остеокластов, но и влиянием системной, в т. ч. гормональной терапии на угнетение остеобластов. Данные маркеры показали хорошую прогностическую значимость в отношении диагностики ПА (для СОМР ОШ=2,889, $p=0,0223$, для остеокальцина ОШ=5,422, $p=0,0076$). ОШ вышеперечисленных биомаркеров были несколько более высокими, чем для СРБ ≥ 5 мг/л (ОШ=2,247, $p=0,0213$) и ЩФ общей ≥ 130 Ед/л (ОШ=2,429, $p=0,011$). Среди биомаркеров бóльшую связь с поражением околосуставных тканей демонстрировали: ММР-3 ≥ 30 нг/мл (ОШ=7,684, $p < 0,0001$), ЦИК ≥ 120 у.е. (ОШ=3,212, $p=0,0018$) и остеокальцин ≤ 20 нг/мл (ОШ=3,212, $p=0,0018$), мёньшую - СОМР ≥ 1000 нг/мл (ОШ=3,549, $p=0,0003$), СРБ ≥ 5 мг/л (ОШ=2,855, $p=0,0029$) и ЩФ ≥ 130 Ед/л (ОШ=2,674, $p=0,0048$). Это согласуется с данными литературных источников, где продукты деградации коллагена и ММР (особенно ММР-3 и СОМР) связаны с активностью ПА сильнее, чем только СРБ, и могут быть полезны для мониторинга прогрессирования ПА и ответа на терапию [5,45,104,128,140].

При изучении корреляционных связей между уровнями лабораторных параметров нами было обнаружено, что ЩФ имела умеренную связь с активностью ПА и достоверно более низкую, чем СРБ ($r=0,516$ и $r=0,765$, $p=0,0067$), ЦИК имели достоверно более высокую связь с активностью ПА, чем СРБ и ЩФ ($r=0,878$, $p=0,026$ и $p < 0,0001$ соответственно), как и ММР-3 ($r=0,869$, $p=0,046$ и $p < 0,0001$ соответственно). СОМР имел также высокую связь с активностью ПА ($r=0,768$) и достоверно выше, чем ЩФ ($p=0,005$). Остеокальцин имел обратную умеренную связь с активностью ПА ($r=-0,688$), достоверно выше, чем СРБ и ЩФ ($p < 0,0001$).

Клиническое обследование позволило сопоставить проявления воспаления околосуставных тканей с результатами инструментальной диагностики, что

открывает хорошие перспективы для прогнозирования ПА, так как в 89-99% случаев симптомы артрита при псориазе могут проявляться не сразу, а следовать за рентгенологическими изменениями в сроки от 3 месяцев до 2 лет [12,93,115]. Рентгенография - стандартный метод визуализации суставов при ПА, однако для исследования мягких тканей более чувствительным методом является МРТ [25,46,70,84]. ПА был диагностирован 37 больным 1 группы, из них у 100,0% имелись как рентгенологические, так и функциональные изменения (также 100,0% больных 2 группы, $p=1,000$). Проявления со стороны околосуставных тканей имелись у 70,2% ($n=26$) и 76,2% ($n=61$) больных 1 и 2 групп соответственно ($p=0,491$). Таким образом, после первоначального диагностирования ПА в 1 группе оставалось 2 пациента с МРТ-проявлениями околосуставных изменений. Через 3 и 6 месяцев у них проявились соответствующие рентгенологические данные (см. клинические случаи №2 и №4).

Из 80 больных 1 группы после диагностирования ПА на основании критериев CASPAR, а также инструментального исследования, оставалось 43 пациента с псориазом (всего в данной группе было 49 больных с рентгенологическими изменениями, 37 из них после диагностирования ПА были перенесены во 2 группу (больные ПА+псориазом)), 12 оставшихся имели дегенеративные рентгенологические проявления либо иные, недостаточные для диагностирования ПА. Также оставалось 31 больных, не имеющих деструктивных изменений по данным рентгенографии. Но было обнаружено, что из них 26 (60,4%) имели функциональные изменения (по данным опросников PsAID-12/HAQ) и лабораторные маркеры ПА. При повторном визите (через 3 месяца) у 8 из 26 больных (30,7%) выявились изменения со стороны околосуставных тканей, однако только у 5 из 26 (19,2%) эти изменения подтверждались по результатам МРТ ($p<0,05$), и лишь у 3 из 26 (11,5%) появились одновременно рентгенологические данные. Во время 3 визита (еще через 3 месяца) количество больных с клиническими околосуставными проявлениями увеличилось до 13 из 26 (50,0%), визуальное подтверждение (МРТ) - до 10 из 26 (38,4%), эти 10 больных имели и рентгенологические проявления ПА (38,4%, $p<0,05$).

Достоверное повышение числа больных с рентгенологическими признаками ПА наблюдалось в динамике полугода – 10 (38,4%) против 0 (0,0%) больных ($p < 0,05$). К концу 12-месячного наблюдения 10 из 26 (38,4%) больных имели диагностированный ПА, все они (100,0%) имели одновременные околосуставные проявления (МРТ) и рентгенологические данные. Данные результаты могут представлять интерес, поскольку может быть трудным обоснование показаний к проведению рентгенографии у больных псориазом, не имеющих жалоб, которые часто остаются без внимания [5,9,79,98]. Обнаружение воспалительных изменений со стороны околосуставных тканей может служить обоснованием для углубленного обследования даже в отсутствие ярко выраженных жалоб, что было продемонстрировано результатами нашего исследования: пациенты с диагностированным ПА включали в свое число лиц с околосуставными проявлениями, но не все имели соответствующие жалобы. Воспаление околосуставных тканей имело наибольшую ценность для диагностики ПА (ОШ=54,00, $p=0,0001$). Далее в порядке убывания расположены: ММР-3 ≥ 30 нг/мл (ОШ=8,6310, $p < 0,0001$), ЦИК ≥ 120 у.е. (ОШ=6,38, $p < 0,0001$), PsAID-12 ≥ 4 баллов (ОШ=5,4889, $p=0,0002$), остеокальцин ≤ 20 нг/мл (ОШ=5,4228, $p=0,0076$), HAQ $\geq 1,5$ балла (ОШ=2,9365, $p=0,019$), СОМР ≥ 1000 нг/мл (ОШ=2,8898, $p=0,0223$), HLA-B27 (ОШ=2,3853, $p=0,0292$), СРБ ≥ 5 мг/л (ОШ=2,247, $p=0,0213$), ЩФ общая ≥ 130 Ед/л (ОШ=2,429, $p=0,0110$).

Последним этапом нашего исследования была проверка прогностического потенциала изученных нами параметров в отношении диагностирования ПА. На основании полученных данных из 80 больных псориазом, 47 (58,7%) больным был диагностирован ПА. Все они имели функциональные нарушения (по данным анкетирования по PsAID-12 и HAQ), рентгенологические и лабораторные проявления (однако ЦИК в пределах нормы имели 5 из 47 (10,6%) больных, ММР-3 – 11 (23,4%), СОМР - 10 (21,2%), остеокальцина - 28 (59,5%)), 36 (76,5%) – проявления со стороны околосуставных тканей (из них 8 больных - при повторном визите).

В группе сравнения все больные ПА имели соответствующие функциональные нарушения (по данным анкетирования PsAID-12 и HAQ), рентгенологические и лабораторные изменения (69 (86,2%) - имели все биомаркеры, 11 (13,7%) – имели нормальный уровень MMP-3, 4 (5,0%) – ЦИК, 3 (3,7%) – СОМР и 5 (6,2%) – остеокальцина), и 61 (76,2%) – околосуставные проявления. Результаты нашего исследования привели к организации диспансерного наблюдения и корректированию лечения у 47 (58,7%) больных в 1 группе (17 – НПВС + внутрисуставные ГКС, 19 больных - БПВП, 11 больных – ГИБП), а также 43 пациента из второй группы (8 больных - изменение комбинации ГКС + НПВС на комбинацию ГКС + БПВП, 21 больных начали получать ГИБП, 14 больных - изменение терапии БПВП на комбинацию БПВП + ГИБП) ($\chi^2=0,406$, $p=0,524$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установленные нами изменения лабораторных параметров воспаления и костной деструкции при ПА (повышение уровня ЦИК, ММР-3, СОМР и снижение уровня остеокальцина), а также околосуставные проявления могут быть использованы для оценки ремоделирования опорно-двигательного аппарата при псориазе. Данные изменения могут развиваться до развернутых клинических и рентгенологических проявлений артрита, поэтому эффективны для скрининга и прогнозирования ПА при псориазе. Представленный нами алгоритм является первым, который учитывает роль валидизированных опросников для выявления функциональных нарушений при ПА, физической нагрузки и микротравматизации опорно-двигательного аппарата, а также воспалительные проявления со стороны околосуставных тканей в отсутствие яркой клиники артрита.

У исследования были определенные ограничения: обследование только стационарных больных; исключение лиц старше 70 лет, а также пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями (обострения хронических заболеваний, острые заболевания, беременность, лактация, другие диагностированные артриты), что привело к уменьшению выборок; отсутствие долгосрочного периода наблюдения, что привело бы к дополнительному усложнению анализа в подгруппах; отсутствие в выборках больных без псориатического поражения кожи.

Изучение проблемы прогнозирования ПА у больных псориазом открывает новые перспективы для превентивного ведения пациентов и разработки новой патогенетической терапии данного заболевания. Выраженность аутоиммунного ответа и повреждение соединительной ткани во многом зависят от уровня циркулирующих иммунных комплексов, сбалансированной работы матриксных металлопротеиназ, синтеза компонентов костной и хрящевой тканей. В связи с этим в будущем могут стать возможными новые методы лечения псориаза, где ЦИК, ММР-3, СОМР и остеокальцин станут мишенями таргентной терапии,

предупреждающей манифестацию ПА. Разработанный алгоритм является отражением превентивного подхода к ведению больных псориазом, учитывающим риск развития ПА на основе функционального статуса пациента (HAQ, PsAID-12), уровня сывороточных биомаркеров (HLA-B27, ЦИК, MMP-3, COMP, остеокальцин) и околосуставных проявлений. Он дополняет диагностические критерии CASPAR, поскольку включает пациентов без ониходистрофии или признаков дактилита, позволяет спрогнозировать развитие ПА на основании функциональных нарушений и биомаркеров и своевременно задействовать различные методы лечения, чтобы сохранить качество жизни больных, поэтому может быть использован в клинической практике.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Проведенное комплексное анкетирование, определение околосуставных проявлений независимо от наличия соответствующих жалоб, определение сывороточных концентраций MMP-3, остеокальцина, COMP, ЦИК, антигена HLA-B27 в обследовании пациентов с псориазом создает основу для своевременной диагностики и прогноза течения псориатического артрита. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит определить темпы и характер прогрессирования суставного повреждения с учетом исходных клинических и лабораторных показателей. Увеличение количества наблюдений пациентов с псориазом позволит уточнить клиническую и прогностическую ценность околосуставных проявлений и биомаркеров в предупреждении манифестации псориатического артрита.

ВЫВОДЫ

1. Физическая нагрузка и повторяющаяся микротравматизация низкой интенсивности имеют большое значение в воспалении околосуставных тканей при ПА. Среди больных 1 и 2 групп с данным симптомом (35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) соответственно, $p < 0,001$) имели физическое перенапряжение/травматизацию пораженных областей (85,7% (n=24) и 100,0% (n=61) больных соответственно, $p = 0,003$), при этом изменения околосуставных тканей выявлялись независимо от наличия жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата и были подтверждены по данным МРТ (100,0% (n=28) и 100,0% (n=61), $p = 1,000$). Околосуставные проявления имеют наибольшую связь с выявлением ПА (ОШ=54,00, $p = 0,0001$).

2. Некоторые клинические особенности псориаза достоверно связаны с воспалением околосуставных тканей: индекс NAPSI (≥ 40 баллов, ОШ=43,255, $p < 0,0001$), физическая нагрузка (ОШ=16,4688, $p < 0,0001$), индекс PASI ≥ 20 баллов (ОШ=12,849 и соответственно, $p < 0,0001$), псориазная ониходистрофия (ОШ=6,1339, $p = 0,0001$), распространенный псориаз (ОШ=2,9853, $p = 0,0052$) и индекс PSSI ≥ 20 баллов (ОШ=4,152, $p = 0,0002$). Их обнаружение может служить показанием к клиническому обследованию околосуставных тканей даже в отсутствие жалоб у пациента с псориазом.

3. Функциональные нарушения и снижение качества жизни по опросникам PsAID-12 и HAQ достоверно связаны с выявлением ПА при псориазе PsAID-12 ≥ 4 баллов (ОШ=5,4889, $p = 0,0002$), HAQ $\geq 1,5$ балла (ОШ=2,9365, $p = 0,019$). Выявление изученных биомаркеров достоверно связано с выявлением ПА: MMP-3 ≥ 30 нг/мл (ОШ=8,6310, $p < 0,0001$), ЦИК ≥ 120 у.е. (ОШ=6,38, $p < 0,0001$), остеокальцин ≤ 20 нг/мл (ОШ=5,4228, $p = 0,0076$), COMP ≥ 1000 нг/мл (ОШ=2,8898, $p = 0,0223$), а наличие антигена HLA-B27 – с выявлением аксиального поражения при ПА (ОШ=2,3853, $p = 0,0292$).

4. Активность ПА имеет сильную корреляционную связь с концентрацией ЦИК ($r = 0,878$) и MMP-3 ($r = 0,869$), COMP ($r = 0,768$) и

остеокальцином ($r=-0,688$), а также с количеством баллов по опросникам PsAID-12 ($r=0,714$) и HAQ ($r=0,723$). Данные показатели имеют чувствительность и специфичность для диагностики ПА более 70%: ЦИК – 71,0% и 95,0%, MMP-3 – 80,0% и 72,0%, COMP – 72,0% и 73,0%, остеокальцин – 76,0% и 81,0%, PsAID-12 ≥ 4 баллов - 95,0% и 86,0%, HAQ $\geq 1,5$ баллов - 89,0% и 85,0% соответственно. Их использование может быть эффективным для контроля эффективности лечения ПА.

5. Разработанный диагностический алгоритм позволяет прогнозировать развитие и течение ПА в практике дерматовенеролога и своевременно корректировать схему лечения у больных псориазом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с проявлениями псориаза волосистой части головы измерять площадь и тяжесть поражения по индексу PSSI, при проявлениях псориазической ониходистрофии - площадь и тяжесть поражения ногтей по индексу NAPSI, при распространенном псориазе – определять площадь и тяжесть поражения индекс PASI.

2. У больных псориазом, имеющих неблагоприятные прогностические факторы (NAPSI \geq 40 баллов, PASI \geq 20 баллов, PSSI \geq 20 баллов, PsAID-12 \geq 4 баллов, HAQ и \geq 1,5 баллов, распространенный псориаз, травматизация/ высокая физическая нагрузка) необходимо определять наличие околоуставных изменений (даже в отсутствие жалоб) для формирования однородной группы больных, у которых вероятно развитие ПА.

3. При наличии околоуставных проявлений у больных псориазом осуществлять целенаправленную инструментальную диагностику раннего ПА – магнитно-резонансную томографию 1 раз в 3 месяца, рентгенографию – 1 раз в 6 месяцев. При визуализации околоуставных проявлений при МРТ - корректировать лечение с целью предупреждения манифестации артрита.

4. Измерять сывороточную концентрацию биомаркеров для прогнозирования развития ПА у больных псориазом с функциональными нарушениями и/или отсутствием околоуставных проявлений. При выявлении ЦИК \geq 120 у.е. и/или ММР-3 \geq 30 нг/мл и/или СОМР \geq 1000 нг/мл и/или остеокальцина \leq 20 нг/мл проводить целенаправленную инструментальную диагностику ПА.

5. Больным псориазом определять наличие аллеля HLA-B27 независимо от наличия соответствующих жалоб с целью прогнозирования аксиального артрита и своевременной смены схемы лечения.

6. Использовать разработанный диагностический алгоритм для превентивного ведения больных, раннего выявления ПА и контроля его течения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (Классификационные критерии псориатического артрита)

CD8 - Cluster of differentiation 8 (кластер дифференцировки 8)

DAS - Disease activity score (шкала активности заболевания)

EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейская противоревматическая лига)

GRAPPA PsA - Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (группа по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита)

HAQ - Health Assessment Questionnaire (опросник оценки состояния здоровья)

HLA-B27 – Human Leukocyte Antigen B27 (человеческий лейкоцитарный антиген B27)

HRQol - Health-related quality of life (качество жизни, связанное с заболеванием)

NF- κ B - Nuclear Factor Каппа В (нуклеарный фактор каппа-Би)

OMERACT - Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (оценка исходов ревматоидного артрита в клинических исследованиях)

PASI - Psoriasis Activity and Severity Index (индекс активности и тяжести псориаза)

PsAID-12 - Psoriatic Arthritis: Impact of Disease 12-item questionnaire (опросник «Псориатический артрит: влияние болезни-12»)

RANKL - Receptor activator of nuclear factor каппа-В ligand (рецептор активатора нуклеарного фактора каппа-Би)

ROC – receiver operating characteristic (операционная характеристика приемника)

Th-17 – T-helpers-17 (Т-хелперы-17)

TNF- α – Tumor Necrosis Factor α (фактор некроза опухоли- α , ФНО- α)

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала юоли

BCP – Вариабельность сердечного ритма

ГФК – Глубокий феномен Кёбнера

ДИ – доверительный интервал

ДМФС – дистальные межфаланговые суставы

ИЛ – Интерлейкин

ИФА – Иммуноферментный анализ

КТ – Компьютерная томография

М – Средняя арифметическая величина

SD – Стандартное отклонение

Me – Медиана

ММР – Matrix metalloproteinase (матриксная металлопротеиназа)

МРТ – Магнитно-резонансная томография

Нг/мл – нанограммов на миллилитр

ОШ – Отношение шансов

ПА – Псориатический артрит

ПКОП – Пояснично-крестцовый отдел позвоночника

ПМФС – Проксимальные межфаланговые суставы

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

РФ – Ревматоидный фактор

СОМР - Cartilage Oligomeric Matrix Protein (матриксный олигомерный белок хряща)

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТМВ - Тетраметилбензидин

УЗИ – Ультразвуковое исследование

У. е. – условная единица

ЦИК – Циркулирующие иммунные комплексы

ЧБС - Число болезненных суставов

ЧПС - Число припухших суставов

ШОП – Шейный отдел позвоночника

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадочкин, В.В. Клиническая гетерогенность раннего псориатического артрита / В.В. Бадочкин, И.А. Трошкина // Современная ревматология. – 2016. – Т.10. - №4. – С. 51-56.
2. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите / Е.Е. Губарь, Е.Ю. Логинова, Ю.Л. Корсакова, С.И. Глухова, Т.В. Коротаева // Современная ревматология. – 2020. – Т.14. - №3. – С. 34-38.
3. Зборовская, И. А. Псориатический артрит. Подходы к диагностике и лечению / И. А. Зборовская, Е. А. Капустина // Лекарственный вестник. – 2016. - Т.10. - №3 (63).
4. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.К. Томилова, А.В. Гилельс, В.И. Демидов // Российский медицинский журнал. - 2016. - № 15. - С. 1009-1017.
5. Корешкова, К.М. Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом / К.М. Корешкова, З.Р. Хисматуллина // Альманах клинической медицины. – 2021. - № 49. – С. 1-10.
6. Корешкова, К.М. Качество жизни у больных псориатическим артритом / К.М. Корешкова, З.Р. Хисматуллина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т.97. - № 3. – С. 56–65.
7. Корешкова, К.М. Опыт применения препарата нетакимаба в лечении больных псориазом и псориатическим артритом / К.М. Корешкова, З.Р. Хисматуллина, А.С. Юламанов // Клиническая дерматология и венерология. - 2021. – Т.20. - № 6. – С. 72-80.
8. Корешкова, К.М. Предикторы псориатического артрита / З.Р. Хисматуллина, К.М. Корешкова // Клиническая дерматология и венерология. - 2021. – Т.20. - № 5. – С. 7-15.

9. Корешкова, К.М. Роль травматического фактора и изоморфной реакции в ранней диагностике псориатического артрита» / К.М. Корешкова, З.Р. Хисматуллина // Альманах клинической медицины. – 2022. - №50. – С.1-8.
10. Корешкова, К.М. Частота поражения волосистой части головы у пациентов с псориатическим артритом / К.М. Корешкова, З.Р. Хисматуллина, Б.А. Бакиров // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. - № 2. - С. 68-78.
11. Коротаева, Т.В. Дактилит при псориатическом артритe: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение / Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова // Современная ревматология. – 2018. – Т.12. - №1. – С. 5–12
12. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56. - № 1. – С. 60-69.
13. Коротаева, Т.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориатическим артритом / Т.В. Коротаева, Д.С. Новикова, Е.Ю. Логинова // Терапевтический архив. – 2016. - №5. - С. 102-106.
14. Круглова, Л.С. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием / Л.С. Круглова, А.Н. Львов // Медицинский алфавит. - 2019. – Т.2 - №26. – С. 44-48.
15. Круглова, Л.С. Риски и предикторы развития псориатического артрита 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.
16. Ли́ла, А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А.М. Ли́ла, Р.О. Древаль, В.В. Шипицын // Современная ревматология. - 2018. – Т.12. № 3. – С. 112-119.
17. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1) / А. В. Платонова, А. С. Жуков, В. Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2018. – Т.94. - № 6. – С. 7–14.

18. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, Е.Е. Губарь, М.Н. Чамурлиева // Современная ревматология. – 2018. – Т.12. - №. 2. – С. 22–35.
19. Рудой, А.С. Роль трансформирующего ростового фактора в иммунопатогенезе заболеваний соединительной ткани / А.С. Рудой, А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т.61. - № 2. – С. 103-106.
20. Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы / О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т.55. - №5. – С. 566-571.
21. Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом) / Е.Е. Губарь, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, С.И. Глухова, Е.Л. Наносов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т.57.- №6. – С. 636-641.
22. Чамурлиева, М.Н. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике / М.Н. Чамурлиева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Современная ревматология. – 2016. – Т.10. - №4. – С. 47-50.
23. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis / D. van der Heijde, S. Ramiro, R. Landewé, X. Baraliakos, F. V. den Bosch, A. Sepriano, A. Regel, A. Ciurea, H. Dagfinrud, M. Dougados, F. van Gaalen, P. Géher, I. van der Horst-Bruinsma, R.D. Inman, M. Jongkees, U. Kiltz, T.K. Kvien, P.M. Machado, H. Marzo-Ortega, A. Molto, V. Navarro-Compán, S. Ozgocmen, F.M. Pimentel-Santos, J. Reveille, M. Rudwaleit, J. Sieper, P. Sampaio-Barros, D. Wiek, J. Braun // Annals of Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76. – No. 6. – P. 978-991.
24. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis / J.A. Singh, G. Guyatt, A. Ogdie, D.D. Gladman, Ch. Deal, A. Deodhar, M. Dubreuil, J. Dunham, M.E. Husni, S. Kenny,

J. Kwan-Morley, J. Lin, P. Marchetta, P.J. Mease, J.F. Merola, J. Miner, Ch.T. Ritchlin, B. Siaton, B.J. Smith, A.S.V. Voorhees, A.H. Jonsson, A.A. Shah, N. Sullivan, M. Turgunbaev, L.C. Coates, A. Gottlieb, M. Magrey, W.B. Nowell, A.-M. Orbai, S.M. Reddy, J.U. Scher, E. Siegel, M. Siegel, J.A. Walsh, A.S. Turner, J. Reston // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2019. – Vol. 71. – No. 1. – P. 2-29.

25. Accuracy of Physical Examination to Detect Synovial and Extra-Synovial Pathologies in Psoriatic Arthritis in Comparison to Ultrasonography / U. Gazel, D. Solmaz, G. Ayan, C. Ivory, J. Karsh, S.Z. Aydin // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10. – No. 9(9). – P.1-10.

26. Amezcua-Guerra, L. M. Serum of patients with psoriasis modulates the production of MMP-9 and TIMP-1 in cells of monocytic line age / L. M. Amezcua-Guerra, R. Bojalil, J. Espinoza-Hernandez // *Immunological Investigations*. – 2018. - Vol. 47. - No. 7. - P. 725–734.

27. Assessment of Selected Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Correlation with Cytokines in Psoriatic Patients / A. Michalak-Stoma, J. Bartosińska, D. Raczkiwicz, M. Kowal, D. Krasowska, G. Chodorowska // *Mediators of Inflammation*. - 2021. Vol.6. – P. 1-8.

28. Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases / M. Svanteson, S. Rollefstad, N.E. Klow, J. Hisdal, E. Ikdahl, A.G. Semb, Y. Haig // *RMD Open*. – 2017. – Vol. 3. – No. 2.

29. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis / D.R. Jadon, R. Sengupta, A. Nightingale, M. Lindsay, E. Korendowych, G. Robinson, A. Jobling, G. Shaddick, J. Bi, R. Winchester, J.T. Giles, N.J. McHugh // *The Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol.76. – No.4. – P. 701-707.

30. Azevedo, V. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis / V. Azevedo, P. Buiar // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2016. – Vol. 87. - № 3. – P. 256–266.

31. Barbarash, O.L. Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks

- of Ischemic Events? / O.L. Barbarash, V.V. Kashtalap, I.A. Shibanova // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2020. – Vol.4. – No. 16. – P.607-613.
32. Bergman, M. Mitigation of disease - and treatment-related risks in patients with psoriatic arthritis / M. Bergman, A. Lundholm // *Arthritis Research & Therapy*. – 2017. – Vol.1. – No. 19. P. 63.
33. Brief Report: CXCL10 Is a Possible Biomarker for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients With Psoriasis / F. Abji, R.A. Pollock, K. Liang, V. Chandran, D.D. Gladman // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. - Vol. 68. - No. 12. – P. 2911–2916.
34. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity / J. Inciarte-Mundo, J. Ramirez, M.V. Hernández, V. Ruiz-Esquide, A. Cuervo, S. R. Cabrera-Villalba, M. Pascal, J. Yagüe, J.D. Cañete, R. Sanmarti // *Arthritis Research & Therapy*. – 2016. - Vol.8. – No. 18(1). – P. 160.
35. Calprotectin strongly and independently predicts relapse in rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors: a 1-year prospective cohort study / J. Inciarte-Mundo, J. Ramirez, M.V. Hernández, V. Ruiz-Esquide, A. Cuervo, S. R. Cabrera-Villalba, M. Pascal, J. Yagüe, J.D. Cañete, R. Sanmarti // *Arthritis Research & Therapy*. – 2018. – Vol.13. – No. 20(1). – P. 275.
36. Cardiovascular diseases in psoriasis and psoriatic arthritis / L. Eder, A. Dey, A.A. Joshi, W.-H. Boehncke, N.N. Mehta, A. Szentpetery // *Journal of Rheumatology Supplement*. – 2019. – No.95. – P.20-27.
37. Carvalho, P.D. Axial involvement according to ASAS criteria in an observational psoriatic arthritis cohort // *Acta Reumatologica Portuguesa*. – 2017. – No. 42. – P. 176-182.
38. 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, E. Heffernan, O. Fitzgerald // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2016. – No. 75. – P.161–162.

39. Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: a case-control study / Z. Pethő, E. Kalina, Z. Pap, K. Hodosi, R. Falcsik, Á. Balogh, Z. Szekanecz, H.P. Bhattoa // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2021. – Vol.22. – No. 1. – P. 70.
40. Chitinases and immunity: Ancestral molecules with new functions / D. M. Rosa, G. Distefano, K. Zorena, L. Malaguarnera [et al.] // *Immunobiology*. - 2016. – No. 221. – P. 399–411.
41. Choosing the right treatment for patients with psoriatic arthritis / M. Noviani, M. Feletar, P. Nash, Y.Y. Leung // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. – 2020. - Vol.13. – No. 12.
42. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17–mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts / Ö. Uluçkan, M. Jimenez, S. Karbach, A. Jeschke, O. Graña, J. Keller, B. Busse, A.L. Croxford, S. Finzel, M. Koenders, W. van den Berg, Th. Schinke, M. Amling, A. Waisman, G. Schett, E.F. Wagner // *Science Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 8. – P. 330-337.
43. 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, C.J. Etzel, A. Kavanaugh, Ch.T. Ritchlin, W. Malley, V. Herrera, M. Tran, J.D. Greenberg // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017. – Vol. 69. – No. 11. – P. 1692-1699.
44. Clinical outcomes and feasibility of the multidisciplinary management of patients with psoriatic arthritis: two-year clinical experience of a dermo-rheumatologic clinic / M.M. Luchetti, D. Benfaremo, A. Campanati, E. Molinelli, M. Ciferri, S. Cataldi, W. Capeci, M.D. Carlo, A.M. Offidani, F. Salaffi, A. Gabrielli // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 37. – No. 10. – P. 2741–2749.
45. Comparative microscopic analysis of nail clippings from patients with cutaneous psoriasis and psoriatic arthritis / G. Fonseca, B. Werner, G. Seidel, H. Staub [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2017. - Vol. 92. - No. 1. - P. 21–25.
46. Correlation of clinical diagnosis of dactylitis by the dermatologist and ultrasonographic diagnosis by the rheumatologist in patients with psoriasis arthritis:

Experience of a single clinic / L. Yang, W. Ting-Shun, K.J. Li, T.-F. Tsai // *Dermatologica Sinica*. - 2021. – Vol. 39. – No. 1. – P. 27.

47. Defining Pre-Clinical Psoriatic Arthritis in an Integrated Dermato-Rheumatology Environment / L. Savage, I. Tinazzi, A. Zabotti, P.M. Laws, M. Wittmann, D. McGonagle// *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – No. 10. – P. 3262.

48. Dermoscopy of nail fold and elbow in the differential diagnosis of early psoriatic arthritis sine psoriasis and early rheumatoid arthritis / E. Errichetti, A. Zabotti, G. Stinco, L. Quartuccio, S. Sacco, G.D. Marchi, A.Piccirillo, S.D. Vita// *International Journal of Dermatology*. – 2016. – No.43. – P.1217-1220.

49. Determinants of patient-physician discordance in global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter European study / C. Desthieux, B. Granger, A.R. Balanescu, P. Balint, J. Braun, J.D. Canete, T. Heiberg, P.S. Helliwell, U. Kalyoncu, T.K. Kvien, U. Kiltz, D. Niedermayer, K. Otsa, R. Scrivo, J. Smolen, T.A. Stamm, D. J. Veale, K. de Vlam, M. de Wit, L. Gossec // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017. – Vol.69. – No.10. – P.1606–11.

50. Di Carlo, M. The 12-item psoriatic arthritis impact of disease questionnaire: construct validity, reliability, and interpretability in a clinical setting / M. D. Carlo, A. Becciolini, V. Lato // *The Journal of Rheumatology*. – 2017. – No.44. – P.279–285.

51. Differences in osteoimmunological biomarkers predictive of psoriatic arthritis among a large Italian cohort of psoriatic patients / M. Diani, S. Perego, V. Sansoni, L. Bertino, M. Gomarasca, M. Faraldi, P.D.M. Pigatto, G. Damiani, G. Banfi, G. Altomare, G. Lombardi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. - Vol. 20. - No. 22. P. 561-567.

52. Differentiating Psoriatic Arthritis From Psoriasis Without Psoriatic Arthritis Using Novel Serum Biomarkers / D. Cretu, L. Gao, K. Liang, A. Soosaipillai, E.P. Diamandis, V. Chandran // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2018. - Vol.70. - No.3. – P.454–461.

53. Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the synovio-entheseal complex of the small joints of the

hands / A. Zabotti, S. Salvin, L. Quartuccio, S.D. Vita // *Clinical and Experimental Rheumatology*. - 2016. – Vol. 34. – P. 459-465.

54. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score / M.M. Schoels, D. Aletaha, F. Alasti, J.S. Smolen // *The Annals of the Rheumatic*. – 2016. – Vol. 75. – P. 811–818.

55. Early recognition and treatment heralds optimal outcomes: the benefits of combined rheumatology–dermatology clinics and integrative Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients / T. Soleymani, S.M. Reddy, J.M. Cohen, A.L. Neimann // *Current Rheumatology Reports*. – 2018. – Vol. 20. – No. 1. – P. 1.

56. Effectiveness and safety of ustekinumab in naive or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study / M.S. Chimenti, A. Ortolan, M. Lorenzin, P. Triggianese, M. Talamonti, L. Costa, F. Caso, M. Favero, M. Teoli, M. Galluzzo, R. Scarpa, L. Punzi, R. Perricone, R. Ramonda // *Clinical Rheumatology*. 2018. - Vol.37. – No. 2. P.397-405.

57. Enthesitis in Psoriatic Arthritis, the Sonographic Perspective / G. Smerilli, A.D. Matteo, E. Cipolletta, W. Grassi, E. Filippucci// *Current Rheumatology Reports*. – 2021. – Vol. 24. – No. 23(9). – P.75.

58. Enthesitis of the hands in psoriatic arthritis: an ultrasonographic perspective / A. Zabotti, L. Idolazzi, A. Batticciotto, O. D. Lucia, C. A. Scirè, I. Tinazzi, A. Iagnocco // *Medical Ultrasonography*. – 2017. – Vol.4. – No. 19. – P. 438-443.

59. Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis / E.Z. Zusman, A.M. Howren, J.Y.E. Park, J. Dutz, M.A.D. Vera // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2020. – Vol. 50. – No. 6. – P. 1481-1488.

60. Fassio, A. Recent Advances in Imaging for Diagnosis, Monitoring, and Prognosis of Psoriatic Arthritis / A. Fassio, P. Matzneller, L. Idolazzi // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol.29. – No.7. – P. 551-684.

61. FitzGerald O. Oxford textbook of psoriatic arthritis / O. FitzGerald, D. Gladman. - Oxford.: Oxford University Press, 2018. - 336 p.

62. Furlan, A. The thickening of flexor tendons pulleys: a useful ultrasonographical sign in the diagnosis of psoriatic arthritis / A. Furlan, R. Stramare // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2018. – Vol.21. – No.4. – P. 309-314.
63. Genetics, Epigenetics, and Gender Impact in Axial-Spondyloarthritis Susceptibility: An Update on Genetic Polymorphisms and Their Sex Related Associations / M.S. Chimenti, C. Perricone, A. D'Antonio, M. Ferraioli, P. Conigliaro, P. Triggianese, C. Ciccacci, P. Borgiani, R. Perricone // *Frontiers in Genetics*. – 2021. – No. 12. – P.671-976.
64. Głazewska, E. K. Influence of narrowband ultraviolet-B phototherapy on plasma concentration of matrix metalloproteinase-12 in psoriatic patients / E.K. Głazewska, M. Niczyporuk, A. Przylipek // *Advances in Dermatology and Allergology*. – 2017. - Vol. 4. - No. 4. - P. 328–333.
65. Greater magnitude of enthesal microdamage and repair in psoriatic arthritis compared with ankylosing spondylitis on ultrasound / F.A. Alhussain, E.K. Gunal, E. Kurum, S. Bakirci, A. B. Ozturk, D. McGonagle, S. Z. Aydin // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – Vol.1. – No. 58. – P. 299-303.
66. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis / L.C. Coates, A. Kavanaugh, P.J. Mease, E.R. Soriano, M.L.A. Felquer, A.W. Armstrong, W.B. Molano, W.H. Boehncke, W. Campbell, A. Cauli, L.R. Espinoza, O. FitzGerald, D.D. Gladman, A. Gottlieb, P.S. Helliwell, M.E. Husni, Th.J. Love, E. Lubrano, N. McHugh, P. Nash, A. Ogdie, A.M. Orbai, A. Parkinson, D. O'Sullivan, Ch.F. Rosen, S. Schwartzman, E.L. Siegel, S. Toloza, W. Tuong, Ch.T. Ritchlin // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. – Vol.68. – No. 5. – P.1060-71.
67. Haberman, R. Bridging the gaps in the Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: the role of combined clinics / R. Haberman, L.M. Perez-Chada, J.F. Merola, J. Scher, A. Ogdie, S.M. Reddy // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2018. – Vol. 20. – No.12. – P.76.
68. Haroon, M. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis / M. Haroon, R. Winchester, J.T. Giles, E.

Heffernan, O. Fitzgerald // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2017. - No. 35. – P.270–276.

69. Health care utilization for musculoskeletal issues during the pre-diagnosis period in psoriatic arthritis - a population-based study / L. Eder, K. Tu, Ch.F. Rosen, R. Alhusayen, S.Y. Cheng, J. Young, W. Campbell, S. Bernatsky, D.D. Gladman, J.M. Paterson, J. Widdifield // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2021. – Vol. 73. – No. 5. – P. 680-686.

70. High-resolution MRI of flexor tendon pulleys using a 16-channel hand coil: disease detection and differentiation of psoriatic and rheumatoid arthritis / B. D. Abrar, Ch. Schleich, N. Nebelung, M. Frenken, K.L. Radke, S. Vordenbäumen, R. Brinks, M. Schneider, B. Ostendorf, D. McGonagle, P. Sewerin // *Arthritis Research & Therapy*. – 2020. – V.2. – No. 22(1). – P. 40.

71. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis / N. Dand, M. Duckworth, D. Baudry, A. Russell, Ch. J. Curtis, S. H. Lee, I. Evans, K.J. Mason, A. Alsharqi, G. Becher, A.D. Burden, R.G. Goodwin, K. McKenna, R. Murphy, G.K. Perera, R. Rotarescu, Sh. Wahie, A.Wright, N.J. Reynolds, R.B. Warren, Ch.E.M. Griffiths, C.H. Smith, M.A. Simpson, J.N. Barker // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2019. – No.143. – P.2120–30.

72. Hong, K. M. Characteristics of post-traumatic spondyloarthritis: a cross-sectional study from a single tertiary hospital / K.M. Hong, Ch. Hyonjoung, P. Sung-Hye // *Journal of Rheumatic Diseases*. – 2021. – Vol.28. – No.1. – P.25-30.

73. How does the joint dermatology–rheumatology clinic benefit both patients and dermatologists? / E. Theodorakopoulou, M. Dalamaga, P. Katsimbri, D.T. Boumpas, E. Papadavid // *Dermatologic Therapy*. – 2020. – Vol.33. – No. 3.

74. In Patients with Early Peripheral Psoriatic Arthritis Baseline C-Reactive Protein, Pain and Ultrasound-Detected Synovitis Predict Subsequent Treatment with ts/bDMARDs. A Retrospective Analysis. / G. Sakellariou, S. Quaglini, S. Bugatti, F. Bobbio-Pallavicini, V. Gabba, C. Montecucco // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. - Vol.10. - No.13. – P.28-34.

75. Incidence and predictive factors for orthopedic surgery in patients with psoriatic arthritis / T.W. Nystad, Y.S. Husum, O.N. Furnes, B.T.-S. Fevang // *The Journal of Rheumatology*. - 2018. – Vol. 45. – No. 11. – P. 1532–40.
76. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis / L. Eder, Y. Wu, V. Chandran, R. Cook, D.D. Gladman // *The Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol.75. – No.9. – P.1680–1686.
77. Inflammation some signaling and impaired vascular health in psoriasis / M.S. Garshick , T.J. Barrett, T. Wechter, S. Azarchi, J.U. Scher, A. Neimann, S. Katz, J. Fuentes-Duculan, M.V. Cannizzaro, S. Jelic, E.A. Fisher, J.G. Krueger, J.S. Berger // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. - 2019. – Vol.39. – No.4. – P.787–798.
78. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/ Spondyloarthritis Registry / P.J. Mease, J.B. Palmer, M. Liu, A. Kavanaugh, R. Pandurengan, Ch.T. Ritchlin, Ch. Karki, J.D. Greenberg // *The Journal of Rheumatology*. – 2018. - Vol.45. – No. 10. – P. 1389-1396.
79. Inhibition of collagen synthesis by select calcium and sodium channel blockers can be mitigated by ascorbic acid and ascorbyl palmitate / V. Ivanov, S. Ivanova, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath // *American Journal of Cardiovascular Disease*. - 2016. - Vol. 6. – No.2. - P. 26-35.
80. Kaeley, G.S. Use of ultrasound in psoriatic arthritis In: FitzGerald O, Gladman D, eds. *Oxford textbook of psoriatic arthritis*. – Oxford.: Oxford University Press. - 2018. – P.161.
81. Kalyoncu, U. Systematic literature review of domains assessed in psoriatic arthritis to inform the update of the psoriatic arthritis core domain set / U. Kalyoncu, A. Ogdie, W. Campbell // *RMD Open*. – 2016. – Vol. 2. – No.1.
82. Kampylafka, E. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation - data from the prospective IVEPSA study / E. Kampylafka, D. Simon, I. d'Oliveira // *Arthritis Research & Therapy*. – 2019. – No.21. – P.178.

83. Kavanaugh, A. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) survey / A. Kavanaugh, P. Helliwell, C.T. Ritchlin // *Rheumatology and Therapy*. - 2016. - Vol.3. - No.1. - P.91-102.
84. Kehl, A.S. Review: enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment / A.S. Kehl, M. Corr, M.H. Weisman // *Arthritis & Rheumatology*. - 2016. - No.68. - P.312-322.
85. Kristensen, L.E. Societal costs and patients experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study / L.E. Kristensen, T.D. Jorgensen, R. Christensen // *Annals of Rheumatic Diseases*. - 2017. - Vol. 76. - No.9. - P.1495-1501.
86. Longitudinal analysis of the patient pathways to diagnosis of psoriatic arthritis / A. Ogdie, M. Rozycki, Th. Arndt, Ch. Shi, N. Kim, P. Hur // *Arthritis Research & Therapy*. - 2021. - No. 23. - P. 252.
87. Mahendran, S. Exploring the psoriatic arthritis proteome in search of novel biomarkers / S. Mahendran, V. Chandran // *Proteomes*. - 2018. - Vol. 6. - No. 1. - P. 5.
88. Management of psoriatic arthritis: early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies / S.P. Raychaudhuri, R. Wilken, A.C. Sukhov, S.K. Raychaudhuri, E. Maverakis // *Journal of Autoimmunity*. - 2017. - Vol. 76. - P. 21-37.
89. Mapping the effect of psoriatic arthritis using the International Classification of Functioning, Disability and Health / T. Gudu, U. Kiltz, M. de Wit, T.K. Kvien, L. Gossec // *The Journal of Rheumatology*. - 2017. - No.44. - P.193.
90. Mease, Ph. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 3): clinical assessment and management / *British Journal of Rheumatology*. - 2020. - No. 59. - P. 21-28.
91. Measurement Properties of Radiographic Outcome Measures in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review from the GRAPPA-OMERACT Initiative / A. Antony, R. Holland, M.A. D'Agostino, W.P. Maksymowych, H. Bertheussen, L. Schick, N. Goel, A. Ogdie, A.-M. Orbai, P. Højgaard, L.C. Coates, V. Strand, D.D. Gladman, R. Christensen, Y.Y. Leung, P. Mease, W. Tillett // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2021. - Vol.10. - No. 51.

92. Measuring Physical Function in Psoriatic Arthritis: Comparing the Multidimensional Health Assessment Questionnaire to the Health Assessment Questionnaire–Disability Index / W. Ye, S. Hackett, C. Vandeveld, S. Twigg, P.S. Helliwell, L.C. Coates // *The Journal of Rheumatology* November. – 2021. – Vol. 48. – No. 11. – P. 1686-1691.
93. Michelsen, B. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study / B. Michelsen, E.K. Kristianslund, J. Sexton // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76. – P. 1906–1910.
94. Modifiable lifestyle and environmental factors associated with onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies / W. Xie, H. Huang, X. Deng, D. Gao, Zh. Zhang // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. - Vol.84. – No. 3. – P. 701-711.
95. Modifications of cardiovascular risk scores, but not standard risk scores, improve identification of asymptomatic coronary artery disease in psoriatic arthritis / M. Haroon, A. Szentpetery, J.D. Dodd, O. Fitzgerald // *The Journal of Rheumatology*. – 2018. – Vol. 45. – No.9. – P.1329–1330.
96. Multidisciplinary dermatology–rheumatology management for patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review / T. Cobo-Ibáñez, V. Villaverde, D. Seoane-Mato, S. Muñoz-Fernández, M. Guerra, P. D. del Campo, J.D. Cañete // *Rheumatology International*. – 2016. – Vol.36. – No.2. – P.221-9.
97. Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: a systematic literature review / A. Zabotti, F. Bandinelli, A. Batticciotto, C.A. Scirè, A. Iagnocco, G. Sakellariou // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. –Vol. 56. – No. 9 – P. 1518-1532.
98. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves / Yu. Zenke, Yu. Ohara, D. Kobayashi, S. Arai, M. Kishimoto, M. Okada, H. Eto// *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 77. – No. 5. – P. 863-867.

99. Orbai, A.M. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials / A.M. Orbai, M. de Wit, P. Mease // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol.76. – P. 673–680.
100. Pain mechanisms and ultrasonic inflammatory activity as prognostic factors in patients with psoriatic arthritis: a prospective cohort study / P. Højgaard, K. Ellegaard, S.M. Nielsen, R. Christensen, J. Guldberg-Møller, C. Ballegaard, L. Dreyer, P. Mease, M. de Wit, L. Skov, B. Glintborg, H. Bliddal, E.M. Bartels, K. Amris, L.E. Kristensen // *Arthritis Care & Research*. – 2018. – No.71. – P. 798–810.
101. Pasch, M. C., Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options // *Drugs*. – 2016. - Vol. 76. - No. 6. - P. 675–705.
102. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis / D. McGonagle, A.L. Tan, A. Watad, P. Helliwell // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2019. – Vol. 15. – No.2. – P. 113-122.
103. Patient perspectives on the pathway to psoriatic arthritis diagnosis: results from a web-based survey of patients in the United States / A. Ogdie, W.B. Nowell, E. Applegate, K. Gavigan, Sh. Venkatachalam, M. de la Cruz , E. Flood, E.J. Schwartz, B. Romero, P. Hur // *BMC Rheumatology*. – 2020. – Vol. 4. – No. 1. – P. 2.
104. Polachek, A. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome / A. Polachek, S. Li, V. Chandran // *Arthritis Care and Research*. – 2017. – Vol. 69. – P. 1685–1691.
105. Power Doppler Enhancement of Accessory Pulleys Confirming Disease Localization in Psoriatic Dactylitis / I. Tinazzi, D. McGonagle, P. Macchioni, S.Z. Aydin // *Rheumatology*. – 2020. – Vol. 59. – P. 2030–2034.
106. 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, D.D. Gladman, L.C. Coates, D. Jullien, A.B. Gottlieb, P. Gisondi, J.J. Wu, J.P. Thyssen, A. Egeberg // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. - Vol.80. – No. 1. – P. 251-265.

107. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature Reviews / J.U. Scher, A. Ogdie, J.F. Merola, Ch. Ritchlin // Rheumatology.* – 2019. - Vol. 15. - P.153-166.
108. Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience / N. Betteridge, W. Boehncke, C. Bundy, L. Gossec, J. Gratacós, M. Augustin // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*– 2016. – Vol.4. – No. 30. – P.576–85.
109. Proteomic biomarkers for psoriasis and psoriasis arthritis / J. Reindl, J. Pesek, T. Krüger, S. Wendler, S. Nemitz, P. Muckova, R. Büchler, S. Opitz, N. Krieg, J. Norgauer, H. Rhode // *Journal of proteomics.* – 2016. – Vol. 17. – No.140. – P. 55–61.
110. PsAID-12 Provisionally Endorsed at OMERACT 2018 as Core Outcome Measure to Assess Psoriatic Arthritis-specific Health-related Quality of Life in Clinical Trials / A.M. Orbai, R. Holland, Y.Y. Leung, W. Tillett, N. Goel, R. Christensen, N. McHugh, L. Gossec, M. de Wit, P. Højgaard, L.C. Coates, P.J. Mease, J. Birt, L. Fallon, O. FitzGerald, A. Ogdie, B. Shea, V. Strand, D. K. Callis, P. Tugwell, D. Beaton, D.D. Gladman // *The Journal of Rheumatology.* - 2019. – Vol.8. – No. 46. – P.990-995.
111. Psoriatic arthritis / O. FitzGerald, A. Ogdie, V. Chandran, L.C. Coates, A. Kavanaugh, W. Tillett, Y.Y. Leung, M. de Wit, J.U. Scher, P.J. Mease // *Nature Reviews Disease Primers.*- 2021. – Vol. 7. – No. 59.
112. Psoriatic Arthritis and Psoriasis. Pathology and Clinical Aspects / A. Adebajo, W.H. Boehncke, D.D. Gladman, P.J. Mease // *L.: Springer, 2016.* – 308 p.
113. Psoriatic Dactylitis: Current Perspectives and New Insights in Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging / N. Girolimetto, I. Giovannini, G. Crepaldi, G.D. Marco, I. Tinazzi, N. Possemato, P. Macchioni, R. McConnell, D. McGonagle, A. Lagnocco, A. Zabotti // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol.10. – No.12. - P. 2604.
114. Psoriatic dactylitis: Koebner phenomenon of the pulleys - comment on “Ultrasound assessment in psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis vulgaris (non-PsA): which sites are most commonly involved and what features are more important in PsA?

/ R. Terlemez, D. Palamar, T.O. Misirlioglu, K. Akgun // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2021. – Vol. 11. – No. 11.

115. Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease / T.L. Lai, H.T. Pang, Y.Y. Cheuk, M.L. Yip // *Clinical Rheumatology*. – 2016. – Vol. 35. – No. 8. – P.2031-2037.

116. Putrik, P. In wealthier countries, patients perceive worse impact of the disease although they have lower objectively assessed disease activity: results from the cross-sectional COMORA study / P. Putrik, S. Ramiro, M. Hifinger // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – P. 715–720.

117. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naive patients treated with ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a fifty-two-week, prospective, open-label feasibility study / L. Savage, M. Goodfield, L. Horton, A. Watad, E. Hensor, P. Emery, R. Wakefield, M. Wittmann, D. McGonagle // *Arthritis & Rheumatology*. – 2019. - Vol.71. – P. 626–631.

118. Reliability of sonographic peritendon, extensor tendon inflammation pattern in psoriatic arthritis. Abstract EULAR 2017 / C. Macia, H.B. Hammer, S. Falcao, J. Medina, M. Gutierrez, E.D. Miguel // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2017. – No. 76 (Suppl 2).

119. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies / A. Polachek, Z. Touma, M. Anderson, L. Eder // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017. – Vol.69. – No. 1. – P. 67–74.

120. Ritchlin, C.T. Psoriatic Arthritis / C.T. Ritchlin, R.A. Colbert, D.D. Gladman // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – No. 376. – P. 957-970.

121. Role of trauma in psoriatic arthritis / I. Olivieri, A. Padula, S. D'Angelo, R. Scarpa // *The Journal of Rheumatology*. – 2016. – Vol.43. - No. 11. – P.2085-2087.

122. Sapundzhieva, T. Hand ultrasound patterns in rheumatoid and psoriatic arthritis: the role of ultrasound in the differential diagnosis / T. Sapundzhieva, R. Karalilova, A. Batalov // *Rheumatology International*. – 2020. – Vol. 40. – No. 6. – P. 837-848.

123. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study / I.B. McInnes, P.J. Mease, C.T.

Ritchlin, P. Rahman, A.B. Gottlieb, B. Kirkham, R. Kajekar, E.-M. Delicha, L. Pricop, Sh. Mpofo // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol.56. – No. 11. – P. 1993-2003.

124. Sensitivity of the GEPARD patient questionnaire to identify psoriatic arthritis in patients with psoriasis in daily practice: the GEPARD-life study / P. Härle, K. Letschert, B. Wittig, U. Mrowietz // *Dermatology*. – 2016. – Vol.232. – No.5. – P.597–605.

125. Seonad, K. M. How lifestyle factors and their associated pathogenetic mechanisms impact psoriasis / K.M. Seonad, L.F. Katie, J. Graeme // *Clinical Nutrition*. – 2019. - Vol. 39. – No. 4. – P. 1026-1040.

126. Serum bone-turnover biomarkers are associated with the occurrence of peripheral and axial arthritis in psoriatic disease: a prospective cross-sectional comparative study / D.R. Jadon, R. Sengupta, A. Nightingale, H. Lu, J. Dunphy, A. Green, J.T. Elder, R.P. Nair, E. Korendowych, M.A. Lindsay, N.J. McHugh // *Arthritis Research & Therapy*. – 2017. – Vol.21. No19 (1). – P.210.

127. Serum calprotectin as a marker of ultrasound-detected synovitis in early psoriatic and rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional retrospective study / G. Sakellariou, G. Lombardi, B. Vitolo, M. Gomasasca, M. Faraldi, R. Caporali, G. Banfi, C. Montecucco // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2019. – Vol.37. – No.3. – P. 429-436.

128. Serum levels of Osteoprotegerin, Matrix Metalloproteinase-III and C-reactive protein in patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis and their correlation with Radiological findings / M.A. Ali, H.M. Raslan, M.F. Abdelhamid, M.M. Fawzy, H.A. Shehata // *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. – 2019. - Vol 9. – Issue 1. - P. 88-92.

129. Singapore Chapter of Rheumatologists consensus statement on the eligibility for government subsidy of biologic disease modifying anti-rheumatic agents for the treatment of psoriatic arthritis / M. Lahiri, G.G. Teng, P.P. Cheung, E. Suresh, F.L. Chia, N.-L. Lui, D.-Rh. Koh, W.-H. Koh, K.-P. Leong, A.Y.N. Lim, S.-Ch. Ng, J. Thumboo, T.-Ch. Lau, K.-H. Leong // *International journal of rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 20. – No. 10. – P. 1527-1540.

130. Skin inflammation associated with arthritis, synovitis and enthesitis. Part 1: psoriatic arthritis, SAPHO syndrome, Still's disease, Behçet's disease / Ch.K. Huhn, F. Schauer, Ch.M. Schempp, N. Venhoff, S. Finzel // Deutsche Dermatologische Gesellschaft. – 2019. – Vol.17. – No. 1. – P.43-64.
131. Sobolewski, P. Nail involvement in psoriatic arthritis / P. Sobolewski, I. Walecka, K. Dopytalska // Rheumatology. – 2017. - Vol. 3. – No. 3. – P. 131-135.
132. Specialized dermatological-rheumatological patient management improves diagnostic outcome and patient journey in psoriasis and psoriatic arthritis: a four-year analysis / J. Ziob, C. Behning, P. Brossart, Th. Bieber, D. Wilsmann-Theis, V.S. Schäfer// BMC Rheumatology. – 2021. – Vol. 5. – P. 45.
133. Spirig, A. Correlation Between Sonographic and In Vivo Measurement of A1 Pulleys in Trigger Fingers / A. Spirig, B. Juon, Y. Banz, R. Rieben, E. Vögelin // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2016. – Vol. 42. – P. 1482-1490.
134. Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics / Ch. Bridgwood, A. Watad, R.J. Cuthbert, D. McGonagle // Current Opinion in Rheumatology. – 2018. – Vol.5. – No. 30. – P. 526-532.
135. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) / Ch.E. Antoni, A. Kavanaugh, B. Kirkham, Z. Tutuncu, G.R. Burmester, U. Schneider, D.E. Furst, J. Molitor, E. Keystone, D. Gladman, B. Manger, S. Wassenberg, R. Weier, D.J. Wallace, M.H. Weisman, J.R. Kalden, J. Smolen // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol.9. – No.20. – P. 1227-1236.
136. Synovial fluid proteomics in the pursuit of arthritis mediators: An evolving field of novel biomarker discovery / S.M. Mahendran, K. Oikonomopoulou, E.P. Diamandis, V. Chandran // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2017. – Vol.54. – No. 7. – P. 495-505.
137. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis / N. Kamalaraj, C. El-Haddad, P. Hay, K. Pile // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2019. – Vol.22. – No. 9. – P. 967-973.

138. Szentpetery, A. Cardiovascular Comorbidities in Psoriatic Disease / A. Szentpetery, M. Haroon, O. FitzGerald // *Rheumatology and Therapy*. – 2020. – Vol. 7. – P. 5–17.
139. Tania, G. Quality of life in psoriatic arthritis / G. Tania, G. Laure // *Expert Review of Clinical Immunology*. - 2018. – Vol. 14. – No. 5. – P. 1-13.
140. The effect of the presence of fibromyalgia on common clinical disease activity indices in patients with psoriatic arthritis: across-sectional study / Sh. Brikman, V. Furer, J. Wollman, S. Borok, H. Matz, Ar. Polachek, O. Elalouf, A. Sharabi, Il. Kaufman, D. Paran, O. Elkayam // *The Journal of Rheumatology*. - 2016. – Vol.43. – No. 17. – P.1749–1754.
141. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis / M. Lucke, W. Messner, E.S. Kim, M.E. Husni // *Arthritis Research & Therapy*. – 2016. – No. 18. – P. 178.
142. The Impact of Intermittent Fasting (Ramadan Fasting) on Psoriatic Arthritis Disease Activity, Enthesitis, and Dactylitis: A Multicentre Study / M. Adawi, G. Damiani, N.L. Bragazzi, Ch. Bridgewood, A. Pacifico, R. R. Z. Conic, A. Morrone, P. Malagoli, P. D. M. Pigatto, H. Amital, D. McGonagle, A. Watad // *Nutrients*. – 2019. – No. 11. – P. 601.
143. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study / L. Eder, A. Haddad, Ch.F. Rosen, K.-A. Lee, V. Chandran, R. Cook, D.D. Gladman // *Arthritis & Rheumatology*. – 2016. – No.68. – P.915-923.
144. The influence of tumor necrosis factor α inhibitors treatment – etanercept on serum concentration of biomarkers of inflammation and cartilage turnover in psoriatic arthritis patients / M. Waszczykowski, I. IBednarski, A. Lesiak, E. Waszczykowska, J. Narbutt, J. Fabiś // *Advances in Dermatology and Allergology*. – 2020. - Vol. 37. - No. 6. - P. 995–1000.
145. The performance of classification criteria for juvenile spondyloarthropathies / A. Adrovic, M. Sezen, K. Barut, S. Sahin, C. Acikel, E. Demirkaya, O. Kasapcopur // *Rheumatology International*. – 2017. - Vol.37. - P. 2013–2018.

146. The relationship between vitamin D, vertebral deformity and quality of life in psoriatic arthritis / B. Baskan, E. Oten, F. Sivas, F. Eser, F. G. Yurdakul, S. Duran, H. Bodur // *Acta Reumatologica Portuguesa*. - 2016. – Vol.4. - No. 41. – P.350–358.
147. The transition from enthesis physiological responses in health to aberrant responses that underpin spondyloarthritis mechanisms / S.Z. Aydina, Ch. Bridgewoodb, A. Zabotti, N. Girolimetto, D. McGonagle // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2021. – Vol.1. – No. 33. – P.64-73.
148. Tinazzi, I. Deep Koebner phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis / *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77. – P. 922–925.
149. Treatment of Extensive Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthropathy Using Methotrexate in a Patient with High Serum Alkaline Phosphatase / H.H. Suad, M.E.A. Muna, M. Gadallah, E. Osman // *Sudan Journal of Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 14. – No.1. – P. 1.
150. Ultrasound Imaging in Psoriatic Arthritis: What Have We Learnt in the Last Five Years? / S.R. Dubash, G.D. Marco, R.J. Wakefield, A.L. Tan, D. McGonagle, H. Marzo-Ortega // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 487.
151. Updating the Psoriatic Arthritis (PA) Core Domain Set: A Report from the PA Workshop at OMERACT 2016 / A.-M. Orbai, J. Hopkins, M. de Wit, Ph. Mease, K. C. Duffin, M. Elmamoun, W. Tillett, O. FitzGerald, D. Gladman, N.Goel, L. Gossec, P. Hoejgaard, Y. Y. Leung, V. Strand, D. van der Heijde, B. Shea, R. Christensen, L. Coates, L. Eder, N. McHugh, U. Kalyoncu, I. Steinkoenig, A. Odgie // *The Journal of Rheumatology*. – 2017. –No. 44(10). – P. 1-17.
152. Urinary Orosomucoid A Potential Marker Of Inflammation In Psoriasis / P. Kustán, T. Kőszegi, A. Miseta, I. Péter, Z. Ajtay, I. Kiss, B. Németh// *International Journal of Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 15. – No. 11. – P. 1113–1117.
153. Validation and clinical interpretability of PsAID - psoriatic arthritis impact of disease / E. da C.R.E. Souza, S. C. da S. Carneiro, M.A. Yazbek, R. de C. Menin, C.B. Campanholo, J. N. Carneiro, C.H.M. da Silva, R. Ranza // *Advances in Rheumatology*. – 2020. - Vol.60. – No. 49.

154. Value of carotid ultrasound in cardiovascular risk stratification in patients with psoriatic disease / C. Sobchak, S. Akhtari, P. Harvey, D. Gladman, V. Chandran, R. Cook, L. Eder // *Arthritis & Rheumatology*. – 2019. – Vol. 71. – No. 10. – P. 1651–9.
155. What is the location of dactylitis in ankylosingspondylitis and psoriatic arthritis patients and how do they respond to anti-TNF treatment? / R. Arendse, P. Rahman, A. Avina-Zubieta, D. Choquette, M. Zumner, M. Baker, J. Stewart, I. Fortin, M. Teo, E. Rampakakis, E. Psaradellis, B. Osborne, C. Tkaczyk, K. Maslova, F. Nantel, A.J. Lehman // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2016. – No. 75. – P. 591.
156. Winchester, R. Genetics of psoriatic arthritis In: FitzGerald O, Gladman D, eds / R. Winchester, P. Rahman // *Oxford textbook of psoriatic arthritis*. Oxford.: Oxford University Press, 2018. – 68 p.
157. Yong-Zhi, J. Koebner Phenomenon leading to formation of new psoriatic lesions: Evidences and mechanisms / J. Yong-Zhi, L. Shi-Rui // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 20. – No. 39. – P. 12.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник PsAID-12

Таблица А.1 - Опросник PsAID-12

Показатель воздействия болезни	Отметьте значение, которое наиболее полно отражает уровень каждого из нижеследующих показателей за прошлую неделю:	Оценка
1.Боль	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*3
2.Усталость	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*2
3.Проблемы с кожей	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*2
4.Работа/досуг	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*2
5.Функциональные возможности	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*2
6.Дискомфорт	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*2
7.Нарушения сна	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*2
8.Контроль над заболеванием	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*1
9.Тревога, страх и неуверенность	0(нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*1
10.Смущение и/или стыд	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*1
11.Участие в социальной жизни	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*1
12.Депрессия	0 (нет) 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	*1
<p><i>Примечание</i> - Каждый показатель (от 0 до 10 баллов) умножается на коэффициент (последний столбец этой таблицы). Результаты суммируют и делят на 20. Оценка ниже 4 баллов отражает минимальное влияние ПА на качество жизни, от 4 до 10 баллов – выраженное влияние</p>		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник НАQ

Таблица Б.1 - Опросник НАQ

Ф.И.О. _____ Визит _____ Дата заполнения _____				
В этом разделе мы хотим выяснить, как Ваше заболевание сказывается на вашей способности выполнять повседневные действия. Вы можете прокомментировать свои ответы на обратной стороне этого листа.				
Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ, который наиболее точно отражает Вашу способность выполнять повседневные действия за прошедшую неделю:				
Без труда – 0, с некоторым трудом – 1, с большим трудом – 2, не в состоянии - 3	0	1	2	3
Одевание и уход за собой. Вы были в состоянии: - одеться, зашнуровать ботинки, застегнуть пуговицы? - Вымыть себе голову?				
Вставание. Вы были в состоянии: - Встать с обычного стула (без подлокотников)? - Лечь в кровать и встать с кровати?				
Прием пищи. Вы были в состоянии: - Нарезать мясо на куски? - Поднести ко рту полную чашку? - Вскрыть упаковку молока?				
Ходьба. Вы были в состоянии: - Ходить по ровной местности - Подняться на 5 ступенек				
Пожалуйста, отметьте, используете ли Вы обычно какие-либо из указанных вспомогательных средств или приспособлений для выполнения перечисленных выше действий (поставьте крестик):				
Палка	Приспособления для одевания (для застегивания пуговиц, рожок для обуви с длинной ручкой, и т.п.)			
Ходунок	Специальная кухонная утварь (с толстыми ручками)			
Костыли	Специальный стул			
Инвалидная коляска	Другие (укажите какие)			
<i>Оценка пациентом боли по ВАШ</i>				
Пожалуйста, укажите силу боли, которую Вы испытывали за <u>последнюю неделю</u> в связи с Вашим заболеванием, сделав отметку на линии:				
0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10				
Боли нет			Невыносимая боль	
<i>Примечание</i> - 0 - 1,0 баллов – минимальные, 1,1 до 2,0 – умеренные, 2,1 до 3,0 баллов - выраженные нарушения жизнедеятельности				