

*На правах рукописи*



**Корешкова Ксения Михайловна**

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

3.1.23. Дерматовенерология

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Хисматуллина Зарема Римовна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бакиров Булат Ахатович**

**Официальные оппоненты:**

**Хлебникова Альбина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, профессор кафедры

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», отдел научно-прикладных методов исследования, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» октября 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Псориатический артрит (ПА) — хроническое воспалительное заболевание позвоночника, суставов и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов (Бадокин В.В., Трошкина И.А., 2016 г.). Распространенность ПА в общей популяции составляет 0,04-1,4%, а среди пациентов с псориазом варьирует от 6,2 до 48% (Зборовская И.А., 2016 г.). Известно, что 79-80% случаев ПА развивается вслед за псориазом (Губарь Е.Е., 2020 г.). ПА в 76-79% случаев выявляется на поздней рентгенологической стадии, чему способствует его клиническая гетерогенность, склонность (в ряде случаев) протекать скрыто. Предполагается, что задержка диагностики даже на полгода может способствовать утяжелению течения ПА (Orbai A.M. et al., 2016). У 40-60% пациентов уже в первые годы отмечается быстрое прогрессирование суставной деструкции, приводящее к ранней инвалидизации и более высокой смертности (Коротаева Т.В., 2018 г.). Несвоевременное выявление ПА связано с множеством факторов, среди которых выделяют отсутствие патогномоничных признаков и биомаркеров, вовлечение околосуставных тканей (часто – бессимптомно и до развития артрита) (Чамурлиева М.Н., 2016 г.). В связи с этим поиск новых подходов к прогнозированию развития и своевременному выявлению раннего, в т. ч. скрытого ПА, является актуальным вопросом ведения больных псориазом.

### **Степень разработанности темы исследования**

Было проведено множество исследований, посвященных ранней диагностике ПА и попыткам найти биомаркеры данного заболевания, а также выявить связь травматизации опорно-двигательного аппарата с развитием ПА. Так, Tinazzi I. (2018, 2020 г.) и Waszczykowski M. (2020 г.) объясняют связь травмы и ПА активацией иммунной системы биомеханическими факторами, приводящей к ремоделированию сухожильно-связочного аппарата под действием повторяющейся нагрузки, что может находить соответствующее отражение в результатах лабораторных исследований. Однако нет достоверных данных о том, как быстро можно визуализировать данные изменения и, тем самым, своевременно предупредить манифестацию ПА. Кроме того, известно, что при ПА не обнаружено специфичных биомаркёров, но по сравнению с больными псориазом (без артрита) наблюдаются различия в сывороточном содержании маркёров иммунного ответа, деградации коллагена, костно-хрящевого метаболизма. Так, по данным Cretu D. (2018 г.), FitzGerald O. (2021 г.), Ali M.A. (2019 г.), у больных ПА по сравнению с больными псориазом наблюдается значительное повышение сывороточного содержания металлопротеиназ, участвующих в разрушении костно-хрящевого матрикса, которое снижается в ответ на терапию. Сходное наблюдение приводит Suad H.H. (2019 г.) относительно более высокой сывороточной концентрации щелочной фосфатазы у больных ПА до лечения. По данным Pethő Z. (2021 г.) и FitzGerald O. (2019 г.), у больных ПА

наблюдается повышение сывороточной концентрации продуктов деградации хряща. Однако, данные о тех или иных биомаркерах и их значении в патогенезе ПА достаточно противоречивы, также неизвестно, как выражено меняется их концентрация у больных псориазом во время раннего, в т. ч. скрытого ПА, не сопровождающегося яркой клинической симптоматикой (Azevedo V., 2016, Bergman M., 2017, Amezcua-Guerra L.M., 2018). Вышесказанное определяет цель настоящего исследования и подчеркивает перспективность изучаемой темы.

### **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, NAPSI 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 околосуставных проявлений при псориазе;

Установлена связь между результатами специального анкетирования (опросники PsAID-12 и HAQ), сывороточной концентрацией параметров костного метаболизма и иммунного ответа с наличием околосуставных 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 околосуставных 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 околосуставных тканей на основании физической нагрузки/травматизации и определения сывороточной концентрации маркеров иммунного ответа и костного метаболизма.

#### **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 околосуставных 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, околосуставных 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 стали работы зарубежных и отечественных авторов, посвященные ранней диагностике псориатического артрита. Объектами исследования явились пациенты с установленными диагнозами «псориаз» и «псориатический артрит», а также медицинская документация (истории болезни, журналы регистрации больных за период 2012-2021 гг.). Больным были проведены: специальное анкетирование (опросники PsAID-12 и HAQ); лабораторное исследование с определением в сыворотке крови: аллеля HLA-B27, содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), остеокальцина, матриксной металлопротеиназы-3 (ММР-3) и матриксного олигомерного белка хряща (СОМР); инструментальное исследование 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 ПА: ММР-3  $\geq 30$  нг/мл (ОШ=8,63,  $p < 0,0001$ ), ЦИК  $\geq 120$  у.е. (ОШ=6,38,  $p < 0,0001$ ), остеокальцин  $\leq 20$  нг/мл (ОШ=5,42,  $p = 0,0076$ ), СОМР  $\geq 1000$  нг/мл (ОШ=2,88,  $p = 0,0223$ ), а наличие антигена HLA-B27 – с выявлением аксиального поражения при ПА (ОШ=2,38,  $p = 0,0292$ ), и может быть использовано для прогнозирования ПА и своевременной смены тактики ведения пациента.

2. Функциональные нарушения (анкетирование PsAID-12, HAQ) и выявленные маркеры (ЦИК  $\geq 120$  у.е., ММР-3  $\geq 30$  нг/мл, СОМР  $\geq 1000$  нг/мл, остеокальцин  $\leq 20$  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  $\geq 4$  баллов и

HAQ  $\geq 1,5$  баллов у больных псориазом достоверно связаны с ПА (ОШ=5,48,  $p=0,0002$  и ОШ=2,93,  $p=0,019$  соответственно), их чувствительность и специфичность  $> 70\%$  (PsAID-12  $\geq 4$  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 ( $r=0,878$ ), ММР-3 ( $r=0,869$ ), СОМР ( $r=0,768$ ) и остеокальцином ( $r=-0,688$ ). У ЦИК и ММР-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%, ММР-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 корректировать терапию для сохранения качества жизни больным.

#### **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, 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 2022 г. «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 2020 г.), 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.). Апробация проведена на совместном заседании проблемной комиссии «Проблемы инфектологии и лабораторной медицины» и кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 07 ноября 2022 г.

### **Личный вклад**

Автором сформулированы цели и задачи исследования, 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, 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.

### **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.

### **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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Группа научных специальностей 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют 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».

### **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 цитированной литературы из 22 отечественных и 135 иностранных авторов.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Было проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах больных, находящихся на стационарном наблюдении в ГБУЗ РКВД Уфа. Исследуемую группу составили 80 пациентов с псориазом, группу сравнения - 80 больных с ПА+псориазом. В анкетировании и лабораторном исследовании также участвовала 3 (контрольная) группа – здоровые лица. Пациентам были проведены: опрос и сбор анамнеза, клиническое обследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический скрининг (общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза (ЩФ)), определение в сыворотке крови концентрации С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), анкетирование по опросникам HAQ и PsAID-12, магнитно-резонансная томография (МРТ) (больным с выявленными клинически околосуставными изменениями), рентгенография (всем пациентам). Степень тяжести псориаза определялась с помощью индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Activity and Severity Index, PASI). Активность ПА оценивалась по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, степени рентгенологической деструкции и функциональных нарушений. Проводилось лабораторное обследование с определением в сыворотке крови наличия/отсутствия аллеля HLA-B27 (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) («Проба-Рапид-Генетика», Россия)), концентрации: ЦИК (методом иммунного турбодиметрического анализа («ЦИК-ХЕМА», Россия)), остеокальцина (с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) («N-MID Osteocalcin» ELISA, Великобритания)), MMP-3 (методом ИФА, «ELISA Kit DIY Materials for MMP-3», Китай)), COMP (методом ИФА, «ELISA Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein», Германия)). Рентгенографию суставов проводили с помощью комплекса «Аполло DRF» («Вилла Системы Медикали С.П.А.», Италия), МРТ – посредством МР-томографа GE Optima MR360 («General Electric», США). После обследования пациенты были консультированы ревматологом. Результаты исследования оценивались по количеству больных, которым прогнозировали, диагностировали ПА и корректировали терапию. На основании результатов был разработан алгоритм диагностики и прогнозирования течения ПА у больных псориазом.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 12.6 (Dell Software StatSoft, USA). Нормальность переменных величин определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и средней ошибки ( $m$ ). Совокупности с ненормальным распределением описывались при помощи медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей [ $Q1;Q3$ ]. При нормальном распределении для сравнения признаков использовали  $t$ -критерий Стьюдента, при ненормальном - критерий Манна-Уитни. При сравнении частот применяли

критерий  $\chi^2$  (Пирсона) и точный критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Изучение связи между признаками проводилось с помощью корреляционного анализа. Силу связи по коэффициенту Спирмана характеризовали как:  $\pm 0,01-0,29$  – слабая,  $\pm 0,30-0,69$  – умеренная,  $\pm 0,70-1,00$  – сильная. Для определения чувствительности и специфичности маркеров проводили ROC-анализ. При определении точки отсечения в таблице координат выбирали баланс между чувствительностью и специфичностью, соответствующий определённому числовому значению маркера. Оценка уровня значимости (критерий  $p$ ) различий исходов в зависимости от фактора риска проводилась с помощью отношения шансов (ОШ). Статистическая значимость выявленной связи между фактором и исходом считалась при уровне  $p < 0,05$  (95% ДИ не включает единицу).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Всего в исследовании приняли участие 160 пациентов (1 группа – 80 пациентов с псориазом, 53 мужчины и 27 женщин, 2 группа – 80 пациентов с ПА+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 ( $p=0,895$ ). У больных ПА чаще выявлялся семейный анамнез псориаза - 45 (56,2%) и 63 (78,7%) больных 1 и 2 группы соответственно ( $p=0,003$ ), индекс PASI был в среднем на 4,5 балла выше (13,14 и 17,64 баллов соответственно,  $p=0,043$ ), при этом у 21 (26,2%) и 68 (85,0%) больных 1 и 2 группы соответственно индекс PASI был  $\geq 20$  баллов ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов в выборке

Параметр, М $\pm$ m, %	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
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%)	<b>0,003</b>
PASI (баллы)	13,14 $\pm$ 1,82	17,64 $\pm$ 1,26	<b>0,043</b>
PASI $\geq 20$ баллов	21 (26,2%)	68 (85,0%)	<0,001
PEST, баллы	0,47 $\pm$ 0,69	4,58 $\pm$ 0,49	<b>&lt;0,001</b>
PEST $\geq 3$ баллов	21 (26,2%)	80 (100,0%)	<0,001
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, PEST - Psoriasis Epidemiology Screening Tool, PASI – индекс площади и тяжести поражения псориазом.			

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 ( $p=0,304$ ). Поражение  $\geq 3$  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%) больных 1 группы ( $p=0,005$ ). Поражение волосистой части головы было зарегистрировано во 2 группе в 1,67 раз чаще - 72 (90,0%) против 43 (53,7%) больных ( $p<0,001$ ). В группе сравнения индекс PSSI был в среднем в 2,27 раз выше ( $p=0,020$ ), а значение индекса  $\geq 20$  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 чаще отмечались проявления псориазической ониходистрофии, 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 (73,29 и 119,56 баллов,  $p=0,030$ ), при этом из них у 27 из 34 (79,4%) больных 1 группы и 61 из 67 (91,0%) больных 2 группы было  $\geq 40$  баллов по индексу NAPSI ( $p<0,001$ ). У больных 2 группы ( $n=41$ , 51,2%) в 2,1 раз чаще выявлялись симптомы дактилита - против 19 (23,7%) больных 1 группы ( $p<0,001$ ).

Наглядное изображение частоты встречаемости различных клинических особенностей у больных представлено на Рисунке 1.

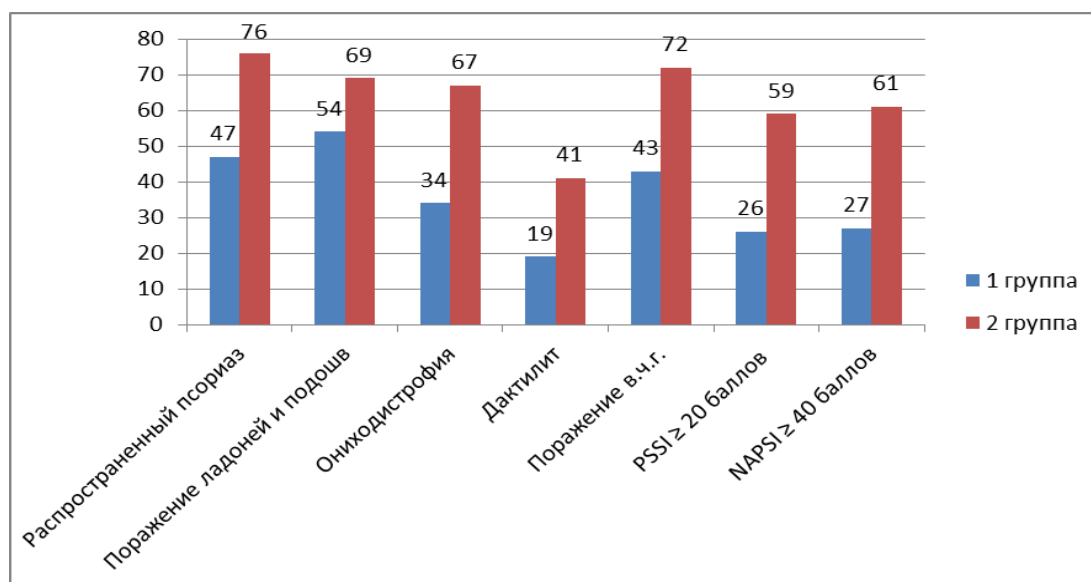


Рисунок 1 – Частота различных клинических особенностей у больных 1 и 2 групп

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

**Лабораторный скрининг.** 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 ( $p<0,05$ ), как и средняя концентрация: холестерина (6,4, 4,5, 4,1 ммоль/л соответственно,  $p<0,05$ ), ЩФ – (152,11, 115,02 и 101,34 Ед/л соответственно,  $p<0,05$ ) и СРБ (16,60, 5,76 и 1,1 мг/л соответственно,  $p<0,05$ ). Наиболее высокая частота встречаемости серопозитивности по РФ также была во 2 группе (20,0% ( $n=16$ ), 8,7% ( $n=7$ ) и 2,0% ( $n=1$ ) больных соответственно ( $p<0,05$ ). Во 2 группе антиген HLA-B27 был выявлен чаще, чем в 1 группе и группе контроля (у 58,7% ( $n=47$ ), 26,2% ( $n=21$ ), 20,0% ( $n=5$ ) больных соответственно ( $p<0,001$ )).

**Анкетирование по Ps-AID-12 и HAQ.** Большинство пациентов 1 и 2 групп имели  $\geq 4$  баллов из 10 возможных (85,0% и 95,0% пациентов соответственно,  $p=0,036$ ) (Таблица 2). У пациентов 2 группы средний балл был выше, чем в 1 группе (7,75 и 4,97 баллов соответственно,  $p=0,018$ ). Среднее значение по HAQ у больных 2 группы было более высоким и находилось в пределах выраженных функциональных нарушений, а в 1 группе – умеренных (2,33 и 1,52 балла соответственно,  $p<0,05$ ).

Таблица 2 - Результаты анкетирования больных по опросникам PsAID-12 и HAQ

Опросник, $M \pm m, \%$	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 <sup>'''</sup>	0,018
4 и более баллов*	68 (85,0%)	76 (95,0%)	0 (0,0%) <sup>'''</sup>	0,036
HAQ, баллы	1,52 $\pm$ 0,20	2,33 $\pm$ 0,28	0,5 $\pm$ 0,20 <sup>'''</sup>	0,019
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом, 3 группа – контроль, * - выраженное влияние на качество жизни, ''' - различия статистически значимы с 1 и 2 группами ( $p<0,05$ )				

В 1 и 2 группах пациентами наиболее часто были отмечены: боль - 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 ( $p=0,005$ ). 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 ( $p<0,05$ ).

**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 эти проявления. Пальпаторно исследовали околосуставные ткани в парных точках: ахиллово сухожилие, медиальный мышцелок бедра, латеральный надмышцелок плечевой кости, остистые отростки и энтезисы кистей/стоп, после чего выяснялся род деятельности/физическая нагрузка и травматизация (по данным анамнеза) в данных областях (Таблица 3). Клинические проявления воспаления в околосуставных тканях были выявлены у 35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) больных 1 и 2 групп ( $p<0,001$ ). Из них наиболее часто были поражены: латеральный надмышцелок плеча - у 89,2% (n=25) и у 95,0% (n=58) больных 1 и 2 группы ( $p=0,312$ ), энтезисы кистей - 78,5% (n=22) и 72,1% (n=44) больных ( $p=0,520$ ), остистые отростки - 75,0% (n=21) и 70,4% (n=43) больных соответственно ( $p=0,661$ ). Статистически значимых различий по частоте выявления данных изменений не было.

Таблица 3 – Частота воспалительной реакции со стороны околосуставных тканей

Локализация	1 группа (n=80), %	2 группа (n=80), %	Критерий P
Всего *	28 (35,0%)	61 (76,2%)	<0,001
<b>Из них:</b>			
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 плечевой кости	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 данным пациентам была проведена магнитно-резонансная томография соответствующей локализации (Таблица 4). Все пациенты имели визуальное подтверждение околосуставных изменений по результатам МРТ (35,0% (n=28) и 76,2% (n=61) соответственно,  $p < 0,001$ ). Было выполнено сопоставление локализации околосуставных проявлений с клиникой псориаза: среди больных 1 и 2 группы 89,2% (n=25) и 83,6% (n=51) имели одновременно распространенный псориаз ( $p=0,482$ ), 96,4% (n=27) и 73,7% (n=45) больных - ониходистрофию ( $p=0,012$ ), 46,4% (n=13) и 85,2% (n=52) больных – поражение волосистой части головы ( $p < 0,001$ ), 85,7% (n=24) и 75,4% (n=46) больных – поражение кожи ладоней и подошв ( $p=0,271$ ), 67,8% (n=19) и 67,2% (n=41) больных - дактилит ( $p=0,952$ ), и 24 (85,7%) и 61 (100,0%) больных соответственно указывали на повторяющуюся физическую нагрузку/травму энтезисов ( $p=0,003$ ).

Таблица 4 – Сочетание околосуставных изменений с клиникой псориаза у больных 1 и 2 групп

Признак, %	1 группа (n=80)	2 группа (n=80)	Критерий P
Воспалительная реакция в околосуставных тканях (клиническое выявление)	28 (35,0%)	61 (76,2%)	<0,001
<b>Из них:</b>			
Визуальное подтверждение (МРТ)*	28 (100,0%)	61 (100,0%)	1,000
Физическая нагрузка/травма в анамнезе*	24 (85,7%)	61 (100,0%)	0,003
Распространенный псориаз	25 (89,2%)	51 (83,6%)	0,482
Псориатическая ониходистрофия	27 (96,4%)	45 (73,7%)	0,012
Поражение в. ч. г. **	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
<i>Примечание</i> - 1 группа – больные псориазом, 2 группа – больные ПА+псориазом,* - в области выявленных изменений, ** - волосистая часть головы			

**Рентгенография суставов.** 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 ( $p < 0,001$ ). 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,  $p < 0,001$ ).

У 20,0% (n=16) больных 1 группы выявленные изменения были представлены также сужением/расширением суставной щели, кистовидными просветлениями кости (46,2% (n=37) больных 2 группы,  $p<0,001$ ). Значительно реже в 1 группе выявлялись изменения, представленные в том числе узурами (6,2% (n=5) против 51,3% (n=41) в группе сравнения,  $p<0,001$ ). Все больные с рентгенологическими проявлениями включали в свое число лиц с околосуставными проявлениями (57,1% (n=28 из 49) и 76,2% (n=61 из 80) больных,  $p=0,023$ ).

**Диагностирование ПА.** В 1 группе ПА был диагностирован 37 пациентам (46,2%) (Таблица 5). Из них у 100,0% имелись рентгенологические и функциональные изменения (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 5 – Результаты диагностирования ПА у больных псориазом

Признак,%	1 группа, n=80, (%)	2 группа, n=80, (%)	Критерий Р
CASPAR, $\geq 3$ баллов:	80 (100,0%)	80 (100,0%)	1,000
Средний балл, $M\pm m$ :	5,77 $\pm$ 0,67	7,95 $\pm$ 0,80	0,038
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
<b>Из числа больных, которым диагностировали ПА (n=37/n=80):</b>			
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, * - $\geq 4$ баллов по опроснику PsAID-12 и/или $\geq 1,1$ баллов по анкете HAQ, о.т. – околосуставные ткани			

Рентгенография позвоночника была проведена всем больным с обнаруженным аллелем HLA-B27 (21 и 47 больных 1 и 2 группы соответственно,  $p<0,001$ ), а также при наличии боли/скованности в позвоночнике (ещё 4 и 3 больных соответственно). Поражение позвоночника было обнаружено у 12 из 25 (48,0%) и 26 из 50 (52,0%) больных 1 и 2 групп, т.е. почти одинаково часто ( $p=0,744$ ). Однако псориатический спондилит был диагностирован только 11 из 25 (44,0%) и 20 из 50 (40,0%) больных 1 и 2 групп ( $p=0,453$ ). 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 ( $p=0,453$ ).

**Специальное лабораторное исследование.** Пациенты были заново поделены на две группы – больные псориазом (1 группа, n=43) и больные с диагностированным ПА+псориазом (группа 2, n=117). В 3 группе остались 50 здоровых лиц (Таблица 6). У больных 2 группы оказалась несколько выше средняя концентрация ЦИК, чем в 1 и 3 группах – 146,74, 117,14 и 34,35 у.е./л соответственно ( $p<0,05$ ), а также ММР-3 - 43,39, 24,03 и 7,31 нг/мл соответственно ( $p<0,05$ ), и СОМР – 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 3 группе (14,73, 34,27 и 36,8 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 ( $p < 0,05$ ), а в 1 группе - чаще, чем в 3 группе ( $p < 0,05$ ). MMP-3 в концентрации  $>30$  нг/мл во 2 группе также выявлялась чаще по сравнению с 1 и 3 группой ( $p < 0,05$ ). COMP  $>1000$  нг/мл и остеокальцин  $<20$  нг/мл во 2 группе также выявлялись чаще по сравнению с 1 и 3 группами ( $p < 0,05$ ). Статистически значимая разница в показателе среднего возраста в 1, 2 и 3 группах отсутствовала ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что в каждой группе преобладало абсолютное число мужчин, их процентное соотношение между группами не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ), а также отсутствовала достоверная разница при определении среднего возраста в зависимости от пола ( $p > 0,05$ ). При исследовании частоты встречаемости и средних концентраций маркеров статистически значимая разница между мужчинами и женщинами также отсутствовала ( $p > 0,05$ ). Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что возраст и пол не являлись факторами, оказывающими влияние на результаты лабораторного обследования.

Частота встречаемости различных маркеров в определённой концентрации представлена на Рисунке 2.

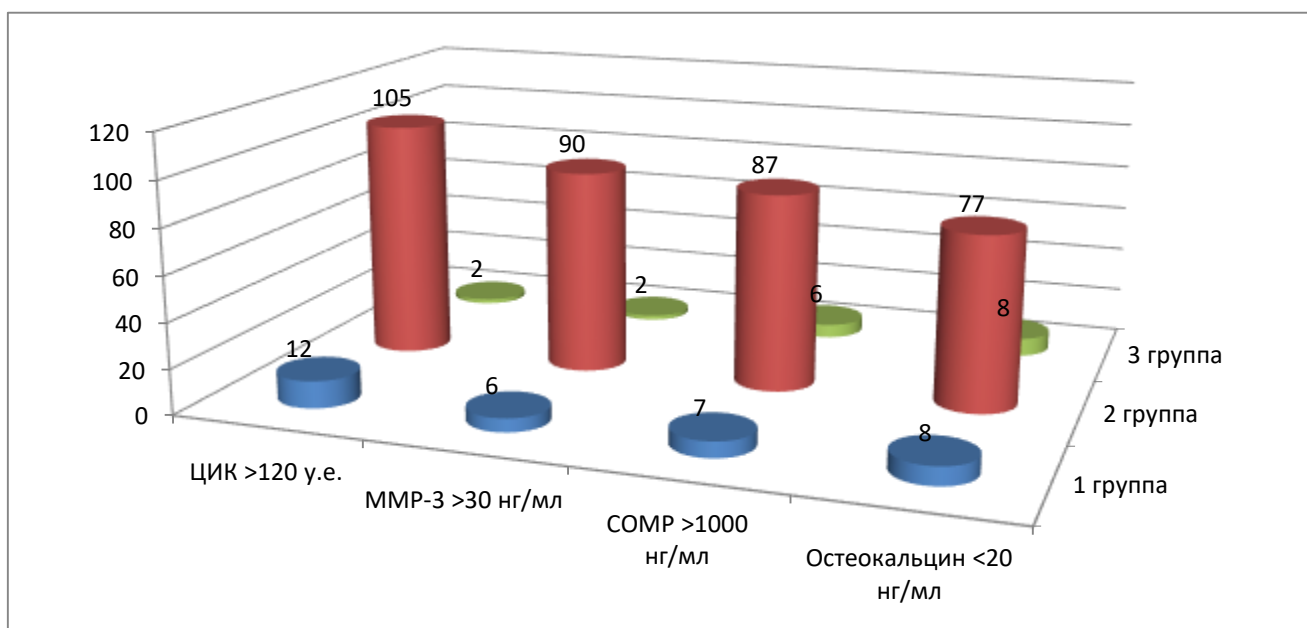


Рисунок 2 – Частота встречаемости различных маркеров у больных

*Примечание* - 1 группа – больные псориазом ( $n=43$ ), 2 группа – больные ПА+псориазом ( $n=117$ ), 3 группа – контроль ( $n=50$ ).

**Корреляционный анализ связи между количественными показателями и активностью ПА.** 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), как и MMP-3 ( $r=0,869$ ,

$p=0,046$  и  $p<0,0001$  соответственно) (Таблица 6). 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 ( $p<0,0001$ ). Количество баллов по опроснику PsAID-12 и HAQ имело сильную корреляцию с активностью ПА ( $r=0,714$ ,  $r=0,723$  соответственно), достоверно выше, чем уровень ЩФ ( $p=0,044$  и  $p=0,033$  соответственно).

Таблица 6 – 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	<b>0,878</b>
ММР-3	0,046	<0,0001	<b>0,869</b>
СОМР	0,964	0,005	<b>0,768</b>
Остеокальцин	< 0,0001	< 0,0001	-0,688
PsAID-12	0,483	0,044	<b>0,714</b>
HAQ	0,558	0,033	<b>0,723</b>

*Примечание* - Сила связи: 0,01-0,29 – слабая, 0,30-0,69 – умеренная, 0,70-1,00 – сильная

**Определение чувствительности и специфичности лабораторных тестов, анкетирования для диагностики ПА.** Для этой цели был проведен ROC-анализ. При изучении прогностической ценности показателей площади под кривыми AUC-ROC свидетельствовали о хорошем качестве прогностических моделей (ЦИК – 0,841, ММР-3 – 0,840, СОМР – 0,762, остеокальцин – 0,772, PsAID-12 - 0,962, HAQ - 0,963,  $p<0,05$ ). На таблицах координат были выбраны числовые значения маркёров с оптимальным пересечением чувствительности и специфичности: ЦИК 120 у.е. – 0,71 (71,0%) и 0,5 (95,0%), ММР-3 30 нг/мл – 0,8 (80,0%) и 0,28 (72,0%), СОМР 1000 нг/мл – 0,72 (72,0%) и 0,27 (73,0%), остеокальцин 20 нг/мл – 0,76 (76,0%) и 0,19 (81,0%), PsAID-12 4 балла - 0,95 (95,0%) и 0,14 (86,0%), HAQ 1,5 балла - 0,89 (89,0%) и 0,15 (85,0%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность маркеров

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%)
PsAID-12	4 балла	0,95 (95,0%)	0,14 (86,0%)
HAQ	1,5 баллов	0,89 (89,0%)	0,15 (85,0%)

*Примечание* - \* - ось Y, \*\* - ось X

Поскольку все полученные значения чувствительности и специфичности были удовлетворительными (более 70%), для отобранных значений маркёров далее было подсчитано отношение шансов.



**Определение связи факторов риска (биомаркеров, опросников, поражения околоуставных тканей) с исходом (ПА).** Наиболее высокая достоверная связь была обнаружена между ПА и воспалением околоуставных тканей (ОШ=54,00,  $p=0,0001$ ) (Таблица 8), а также ММР-3  $\geq 30$  нг/мл (ОШ=8,63,  $p<0,0001$ ), ЦИК  $\geq 120$  у.е. (ОШ=6,38,  $p<0,0001$ ),  $\geq 4$  баллов по PsAID-12 (ОШ=5,48,  $p=0,0002$ ) и остеокальцином  $\leq 20$  нг/мл (ОШ=5,42,  $p=0,0076$ ). Остальные маркёры находились примерно на одном уровне -  $\geq 1,5$  балла по HAQ (ОШ=2,93,  $p=0,019$ ), СОМР $\geq 1000$  нг/мл (ОШ=2,88,  $p=0,0223$ ), и аллель HLA-B27 (в отношении диагностики аксиального поражения) (ОШ=2,38,  $p=0,0292$ ).

Таблица 8 – Определение связи факторов риска с исходом (ПА)

Маркер	ОШ	S	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Критерий p
ЦИК $\geq 120$ у.е.	6,380	0,431	2,744	14,839	<0,0001
ММР-3 $\geq 30$ нг/мл	8,631	0,492	3,291	22,634	<0,0001
СОМР $\geq 1000$ нг/мл	2,889	0,464	1,162	7,182	0,0223
Остеокальцин $\leq 20$ нг/мл	5,422	0,634	1,565	18,782	0,0076
СРБ $\geq 5$ мг/л	2,247	0,351	1,128	4,473	0,0213
ЩФ $\geq 130$ Ед/л	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. – околоуставных тканей					

Воспаление околоуставных тканей продемонстрировало наиболее высокую связь с ПА (с исходом), поэтому была исследована связь каждого маркера с данным показателем (Таблица 9). Наибольшую связь с ним имел индекс NAPSI ( $\geq 40$  баллов, ОШ=43,25,  $p<0,0001$ ) (однако само наличие ониходистрофии - ОШ=6,13,  $p=0,0001$ ). На 2 месте находился опросник PEST ( $\geq 3$  баллов) (ОШ=25,83,  $p<0,0001$ ), на 3 месте – физическая нагрузка (в т. ч. микротравматизация околоуставных тканей) (ОШ=16,46,  $p<0,0001$ ) и на 4 месте - индекс PASI $\geq 20$  баллов (ОШ=12,84,  $p<0,0001$ ) (однако только распространённый псориаз - ОШ=2,98,  $p=0,005$ ). Остальные клинические проявления псориаза демонстрировали меньшую связь с поражением околоуставных тканей - индекс PSSI  $\geq 20$  баллов (ОШ=4,15,  $p=0,0002$ ) (при этом само наличие псориаза волосистой части головы достоверной связи с поражением околоуставных тканей не имело (ОШ=1,13,  $p=0,715$ )); и опросники PsAID-12  $\geq 4$  баллов и HAQ  $\geq 1,5$  баллов (ОШ=2,88,  $p=0,013$ , и ОШ=3,21,  $p=0,0018$  соответственно).

Таблица 9 – Определение силы связи между факторами риска и исходом (воспалением околоуставных тканей)

Признак	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 волосистой части головы	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
<i>Примечание</i> - * - в том числе микротравматизация околоуставных тканей, ОШ – отношение шансов, S – стандартная ошибка ОШ, ДИ – доверительный интервал					

**Прогнозирование ПА.** Из 80 больных 1 группы после диагностирования ПА оставалось 43 пациента с отсутствующими (либо недостаточными для диагностики ПА) данными. Из них 26 из 43 (60,4%) имели функциональные (PsAID-12/HAQ) и лабораторные изменения (Таблица 10). При повторном визите (через 3 месяца) у 8 из 26 больных (30,7%) выявились клинические изменения со стороны околоуставных тканей, у 5 из 26 (19,2%) они подтверждались по результатам МРТ ( $p < 0,05$ ), но только у 3 из 26 (11,5%) - по данным рентгенографии ( $p > 0,05$ ). Во время 3 визита (еще через 3 месяца) количество больных с клиническими проявлениями воспаления околоуставных тканей увеличилось до 13 из 26 (50,0%), визуальное подтверждение по данным МРТ - до 10 из 26 (38,4%) ( $p < 0,05$ ), по данным рентгенографии – у тех же 10 из 26 (38,4%,  $p < 0,05$ ). К концу 12-месячного наблюдения 10 из 26 (38,4%) больных имели диагностированный ПА после прогнозирования его развития.

Таблица 10 – Результаты прогнозирования ПА у больных псориазом

Прогностический фактор	1 группа, n=43, %	1 группа через 3 месяца, %	1 группа через 6 месяцев, %
Функциональные нарушения***	26 (60,4%)	26 (60,4%)	26 (60,4%)
Лабораторные изменения	26 (60,4%)	26 (60,4%)	26 (60,4%)
Изменения о. т. (клинические)	<b>0 (0,0%)</b>	8 из 26 (30,7%)*	13 (50,0%)*
Изменения о. т. (МРТ)	<b>0 (0,0%)</b>	5 (19,2%)*	10 (38,4%)*
Рентгенологические изменения	0 (0,0%)	3 (11,5%)	10 (38,4%)****
Диагностирован ПА:	10 из 26 (38,4%)		

*Примечание* - 1 группа – больные псориазом, \* - различия статистически значимы с результатами при первом визите ( $p < 0,05$ ), \*\* - различия статистически значимы между результатами 3 и 2 визитов ( $p < 0,05$ ), \*\*\* - PsAID-12  $\geq$  4 баллов, HAQ  $\geq$  1,5 баллов, о.т. – околоуставные ткани

На основании результатов работы был разработан диагностический алгоритм (Рисунок 4). Первым этапом является анкетирование: 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), выполняется инструментальное исследование соответствующих областей, по результатам чего диагностируется ПА и пациенту корректируется схема лечения. Когда по данным инструментального обследования есть изменения только со стороны околосуставных тканей, рекомендуется изменить тактику лечения с целью предупреждения манифестации артрита. Когда по результатам инструментального исследования не выявлено изменений со стороны опорно-двигательного аппарата, проводится определение биомаркеров, по результатам чего прогнозируется развитие ПА и корректируется схема лечения.

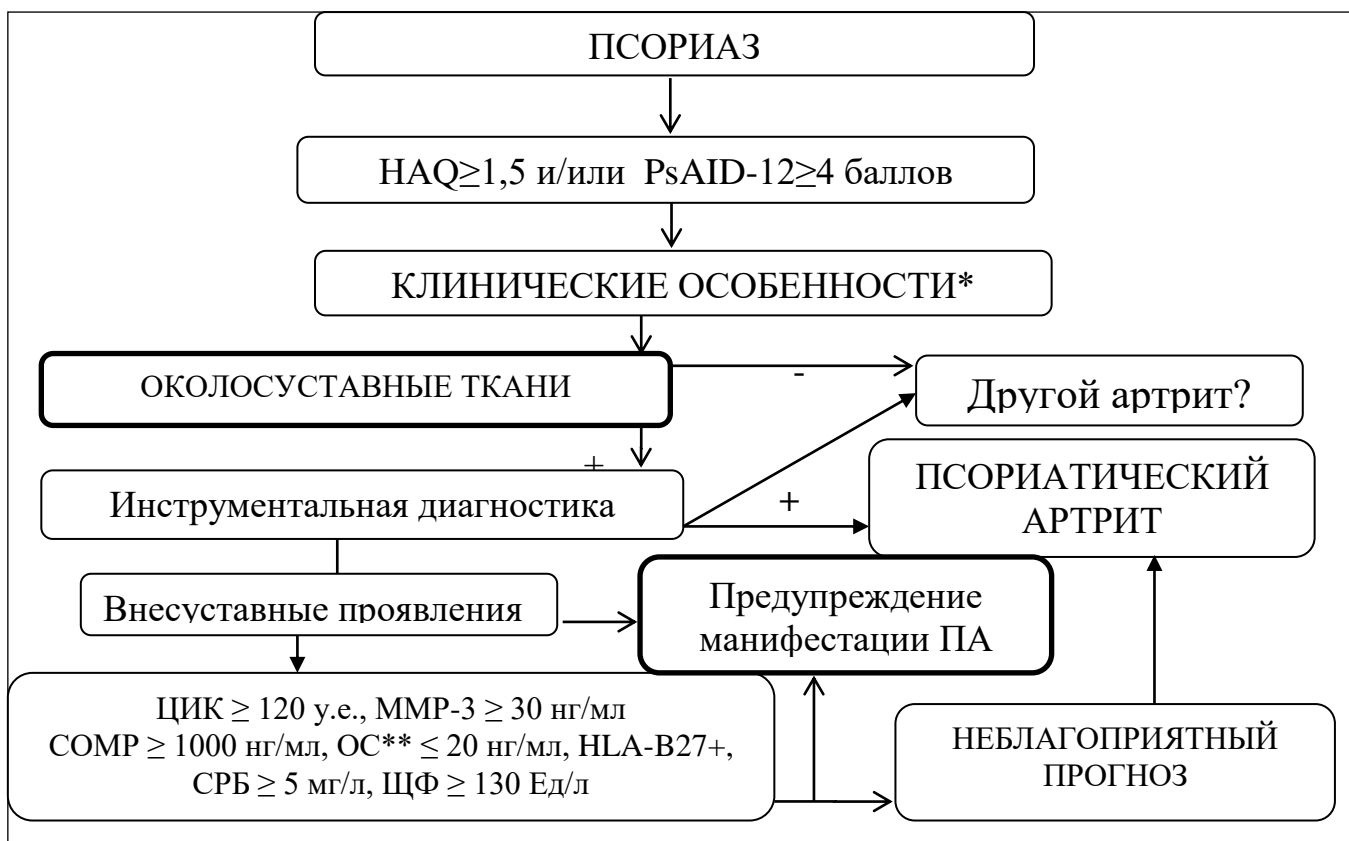


Рисунок 4 – Алгоритм диагностики и прогнозирования течения ПА у больных псориазом  
Примечание - \* - PASI ≥ 20 баллов, NAPSI ≥ 40 баллов, PSSI ≥ 20 баллов, физическая нагрузка/травматизация, распространённый псориаз, ониходистрофия, \*\* - остеокальцин

На основании полученных данных из 80 больных псориазом, 47 (58,7%) больным был диагностирован ПА. Все они имели функциональные нарушения (PsAID-12 и HAQ), рентгенологические и лабораторные проявления, 36 (76,5%) – проявления со стороны околосуставных тканей (из них 10 больных - при повторном визите). В группе сравнения все

больные имели соответствующие функциональные, лабораторные и рентгенологические данные, и 61 (76,2%) – околосуставные проявления. Результаты 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 пациентов из 2 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).

Ограничения исследования: обследование только стационарных больных; исключение лиц старше 70 лет, а также пациентов с сопутствующими заболеваниями, отсутствие долгосрочного периода наблюдения; отсутствие в выборках больных без поражения кожи.

Таким образом, установленные нами изменения лабораторных параметров воспаления и костной деструкции (повышение уровня ЦИК, MMP-3, COMP и снижение уровня остеокальцина), а также околосуставные проявления могут развиваться до развернутых клинических и рентгенологических проявлений ПА, поэтому эффективны для скрининга и прогнозирования данного заболевания у больных псориазом. Представленный алгоритм является первым, который учитывает роль валидизированных опросников в выявлении функциональных нарушений, а также физической нагрузки и травматизации опорно-двигательного аппарата, он дополняет диагностические критерии CASPAR, поскольку включает пациентов без ониходистрофии или признаков дактилита, позволяет спрогнозировать развитие ПА и своевременно задействовать различные методы лечения, чтобы сохранить качество жизни больных, поэтому может быть использован в клинической практике.

## 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,  $p < 0,001$ ) 85,7% (n=24) и 100,0% (n=61) больных имели физическое перенапряжение/травматизацию пораженных областей ( $p = 0,003$ ), при этом изменения околосуставных тканей выявлялись независимо от наличия жалоб и были подтверждены по данным МРТ (100,0% (n=28) и 100,0% (n=61) больных,  $p = 1,000$ ). 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 ( $\geq 40$  баллов, ОШ=43,25,  $p < 0,0001$ ), физическая нагрузка (ОШ=16,46,  $p < 0,0001$ ), индекс PASI  $\geq 20$  баллов (ОШ=12,84,  $p < 0,0001$ ), псориазная ониходистрофия (ОШ=6,13,  $p = 0,0001$ ), распространенный псориаз (ОШ=2,98,  $p = 0,005$ ) и индекс

PSSI  $\geq$  20 баллов (ОШ=4,15,  $p=0,0002$ ). Их обнаружение может служить показанием к клиническому обследованию околоуставных тканей даже в отсутствие жалоб у пациента с псориазом.

3. Не только выявление изученных биомаркеров в указанной концентрации достоверно связано с ПА (MMP-3  $\geq$  30 нг/мл - ОШ=8,63,  $p<0,0001$ , ЦИК  $\geq$  120 у.е. - ОШ=6,38,  $p<0,0001$ , остеокальцин  $\leq$  20 нг/мл - ОШ=5,42,  $p=0,007$ , COMP  $\geq$  1000 нг/мл - ОШ=2,88,  $p=0,022$ , антиген HLA-B27 (выявление аксиального поражения) - ОШ=2,38,  $p=0,029$ ), но и функциональные нарушения и снижение качества жизни по опросникам PsAID-12 и HAQ: PsAID-12  $\geq$  4 баллов - ОШ=5,48,  $p=0,0002$ , HAQ  $\geq$  1,5 балла - ОШ=2,93,  $p=0,019$ .

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  $\geq$  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 по индексу 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, при невозможности проведения МРТ – рентгенографию). 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 околосуставных проявлений. При выявлении ЦИК  $\geq 120$  у.е. и/или MMP-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 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 ПУБЛИКАЦИЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Предикторы псориазического артрита / З.Р. Хисматуллина, **К.М. Корешкова** // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т.20. – № 5. – С. 7–15;

2. Частота поражения волосистой части головы у пациентов с псориазическим артритом / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина, Б.А. Бакиров // **Южно-Уральский медицинский журнал**. – 2021. – № 2. – С. 68–78;

3. Качество жизни у больных псориазическим артритом / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2021. – Т.97. – № 3. – С. 56–65;

4. Опыт применения препарата нетакимаба в лечении больных псориазом и псориазическим артритом / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина, А.С. Юламанов // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2021. – Т.20. – № 6. – С. 72–80 [Scopus];

5. Clinical Features of Psoriatic Arthritis in Children / Z.R. Khismatullina, **К. М. Koreshkova** // HSOA Journal of Clinical Dermatology and Therapy. – 2021. – Vol. 7 (Iss. 1). – P.1–3;

6. Клиническая гетерогенность и трудности диагностики псориазического артрита / З.Р. Хисматуллина, **К.М. Корешкова**, И.М. Ялмурзина, Р.В. Башарова, Л.Р. Баймышева, С.Д. Хамидуллина // Современные проблемы науки и образования. (сетевое издание) – 2021. – № 3;

7. Роль поражения эндотелия и дислипидемий в развитии сердечно-сосудистой патологии при псориазическом артрите / З.Р. Хисматуллина, **К.М. Корешкова** // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т.97. – №2. – С. 16–22;

8. Сравнение эффективности и безопасности базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов при псориазическом артрите / З.Р. Хисматуллина, **К.М. Корешкова**, Г.А. Зацепилова, Л.А. Дорожко, Л.М. Глимнурова // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – С.1–11;

9. 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;

10. **Патент на изобретение № 2762105**, Российская Федерация. Способ оценки эффективности лечения псориатического артрита с помощью параметров антиоксидантной системы / Хисматуллина Зарема Римовна, Корешкова Ксения Михайловна; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2021114914, заявл. 25.05.2021 г., **опубл. 15.12.2021 г., Бюл. №35**;

11. **Патент на изобретение № 2762104**, Российская Федерация. Способ оценки эффективности лечения псориатического артрита с помощью параметров окислительного стресса / Хисматуллина Зарема Римовна, Корешкова Ксения Михайловна; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2021114913, заявл. 25.05.2021 г., **опубл. 15.12.2021 г., Бюл. №35**;

12. **Патент на изобретение № 2765111**, Российская Федерация. Способ прогнозирования течения псориатического артрита / Хисматуллина Зарема Римовна, Корешкова Ксения Михайловна, Бакиров Булат Ахатович; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2021106986, заявл. 16.03.2021 г., **опубл. 25.01.2022 г., Бюл. №3**;

13. «Роль травматического фактора с изоморфной реакции в ранней диагностике псориатического артрита» / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина // Альманах клинической медицины. – 2022. – №50. – С. 420–427;

14. Современные представления о патогенезе псориатического артрита / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т.21. – №5. – С.583–588;

15. Роль травмы и изоморфной реакции в патогенезе псориатического артрита» / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т.98. – №4. – С.17–22;

16. Качество жизни при псориатическом артрите: обзор отдельных методик и их результатов / **К.М. Корешкова**, З.Р. Хисматуллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т.21. – № 1. – С. 15–20.

## 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)
- HRQoI - Health-related quality of life (качество жизни, связанное с заболеванием)
- NF-kb - Nuclear Factor Kappa B (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 kappa-B ligand (рецептор активатора нуклеарного фактора каппа-Би)
- ROC – receiver operating characteristic (операционная характеристика приемника)
- Th-17 – T-helpers-17 (Т-хелперы-17)
- TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (фактор некроза опухоли-  $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ )
- ВАШ – Визуальная аналоговая шкала юоли
- BCR – 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
- Ме – Медиана
- ММП – 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