

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Переверзина Наталья Олеговна

**Эффективность раннего назначения генно-инженерных
биологических препаратов при терапии аксиальных поражений у
пациентов с псориазом кожи**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Круглова Лариса Сергеевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Коротаева Татьяна Викторовна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Псориаз	17
1.2 Псориатический артрит.....	18
1.2.1 Эпидемиология псориатического артрита	18
1.2.2 Этиология псориатического артрита.....	19
1.2.3 Патогенез псориатического артрита.....	20
1.2.4 Факторы риска, предикторы и маркеры ПсА	22
1.2.5 Ранний скрининг и диагностика аксиальных поражений при псориатическом артрите	36
1.2.6 Лечение псориатического артрита	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	62
2.1 I этап исследования	62
2.1.1 Дизайн исследования	62
2.1.2 Критерии соответствия	63
2.1.3 Методы исследования на I этапе	63
2.1.4 Этический комитет	69
2.2 II этап исследования.....	69
2.2.1 Дизайн исследования	69
2.2.2 Критерии соответствия	70
2.2.3 Методы исследования на II этапе.....	71
2.2.4 Этический комитет	73
2.2.5 Проведенное лечение	74
2.2.6 Период наблюдения	75
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	76
3.1 Результаты I этапа исследования.....	76
3.1.1 Результаты ретроспективного множественного оппортунистического скринингового исследования.....	76
3.1.2 Результаты проспективного обсервационного	

многоцентрового исследования.....	135
3.2 Результаты II этапа исследования	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
ВЫВОДЫ.....	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	165
ПРИЛОЖЕНИЕ А	190

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориазический артрит (ПсА) является гетерогенным заболеванием и может иметь широкий спектр симптомов [1]. Согласно эпидемиологическим данным за последние несколько лет наблюдается повышение заболеваемости ПсА, все чаще сообщается о случаях тяжелого течения, приводящего к функциональным нарушениям, потере трудоспособности, инвалидизации и выраженному снижению качества жизни у таких пациентов. Также отмечается увеличение смертности больных ПсА в сравнении с общей популяцией [2,3]. В среднем ПсА развивается в первые 7 лет после дебюта псориаза кожи (ПсО) [4]. Возможным предиктором ПсА могут быть аксиальные поражения, данных о распространенности которых у больных псориазом кожи практически нет [5]. Боль в спине очень распространена среди общей популяции в целом и является одной из наиболее распространенных причин обращения к врачу во всем мире. Примерно 80% людей испытывают её в той или иной форме хотя бы 1 раз в жизни [6]. Воспалительная боль в спине при аксиальных поражениях у пациентов с ПсА, как и боль в спине у населения в целом, может сильнее влиять на производительность труда, социальные и психические аспекты, а также качество жизни, чем у пациентов без аксП [7]. Изменения позвоночника при ранних формах ПсА часто протекает клинически малосимптомно [8]. Позднее распознавание ранних признаков поражений позвоночника приводит к задержке назначения лечения и развитию тяжелых необратимых повреждений суставов, инвалидизации, выраженному снижению качества жизни больных [5]. В среднем задержка диагностики АксП составляет 6 месяцев, что является фактором неблагоприятного прогноза. Несвоевременная диагностика ПсА также ассоциируется с существенным ухудшением эффективности проводимой

терапии [9]. Данный факт соответствует общепринятой в ревматологии концепции «окно возможностей» (window of opportunity) [10,11].

В связи с этим важным аспектом профилактики функциональных нарушений и эрозирования суставов, а также успешного ответа на терапию являются ранняя диагностика ПсА у больных ПсО и их своевременная консультация ревматологом [12,13]. Обычно дерматовенерологи наблюдают пациентов с ПсО до того, как у них разовьется артрит, что предоставляет уникальную возможность для выявления ПсА на самой ранней, доклинической стадии и раннего же начала терапии [14].

Характеристика аксиальных поражений при ПсА остается плохо изученной, так как в настоящее время проведено мало исследований данной патологии, нет данных о распространенности АксП у пациентов с ПсО, не сформированы алгоритмы диагностики аксПсА. Лучшее распознавание ВБС, АксПсА на доклинических стадиях может способствовать раннему началу лечения и предотвращению инвалидизации. Необходимо формирование междисциплинарных стандартизированных протоколов ведения таких пациентов. Таким образом, возрастает роль дерматовенерологов в выявлении данных поражений и своевременной маршрутизации пациентов на ревматологическое обследование.

Степень разработанности темы исследования

Распространенность аксиальных поражений на ранних стадиях ПсА практически не изучена. Также практически нет данных о распространенности поражений позвоночника у пациентов с псориазом кожи и без диагноза ПсА [5]. По данным литературы частота аксиальных поражений при уже установленном диагнозе ПсА 25-70% [15,16]. Большинство пациентов с ПсА и аксиальными поражениями имеют предшествующий псориаз кожи. Однако есть исследования, где около 15% пациентов не имели ПсО на момент диагностирования АксП [17]. Считается, что аксиальные поражения могут быть при любых клинических формах ПсА. Несмотря на то, что АксП чаще всего сочетаются с периферическими поражениями, изолированный

спондилит, отмечают в 0,7–17% случаев пациентов с ПсА, что связано с малосимптомным течением заболевания [16,18]. Поэтому истинная распространенность изолированных форм поражений позвоночника может быть также значительно выше [19]. Кроме того, это подтверждается фактом того, что рентгенологические признаки аксиальных поражений при ПсА появляются спустя годы от начала заболевания, поэтому отмечается несвоевременная диагностика ранних проявлений спондилита или сакроилеита. Чаще всего пациенты обращаются к ревматологам, когда уже имеется выраженная клиническая картина и активный сакроилеит при МРТ [19].

Одним из основных проявлений ПсА на ранней стадии является спондилит, характеризующийся наличием воспалительной боли в спине (ВБС) и сакроилиита (СИ). По данным литературы ВБС при ПсА обычно менее выражена, чем при анкилозирующем спондилите. По характеру ВБС при ПсА чаще носит непостоянный, эпизодический и кратковременный характер [19, 20]. С целью минимизации диагностических ошибок необходимо учитывать клинико-инструментальные характеристики боли в спине у пациентов с псориазом гладкой кожи [21].

В шведском исследовании частота ВБС у пациентов с уже установленным диагнозом ПсА отмечалась у 14% больных [22]. В исследовании российских ученых ВБС встречалась гораздо чаще – в 55% случаев, а МРТ-признаки активного СИ – в 40,5% [19]. В другом исследовании ВБС была обнаружена у 65% пациентов, а МРТ-признаки активного СИ у 35% пациентов [23]. В дерматовенерологической практике выявляемость боли в спине у пациентов с уже установленным диагнозом ПсА составляла 49,2%, из которых у 70% ревматолог диагностировал ВБС (34% всех пациентов ПсА) [24]. АксП при ПсА по данным литературы проявляются в основном в возрасте 30-40 лет. Клиническими факторами риска аксиальных поражений являются: тяжелые формы псориаза кожи, молодой возраст начала псориаза, поражения ногтевых пластин, рентгенологически поврежденные суставы, периостит,

повышенные острофазовые реагенты, длительная продолжительность заболевания. Согласно исследованиям, эрозии периферических суставов чаще встречались у пациентов с осевыми поражениями [3,25,26].

Остается пока недостаточно изученной роль HLA-B27 [19]. Считается, что фактором риска аксиальных поражений при ПсА является наличие HLA-B27. Распространенность осевых поражений у пациентов с HLA-B27 значительно выше, чем без HLA-B27 [19]. Однако пациенты с аксиальным поражением могут и не иметь данный генетический маркер.

Также фактором риска аксиальных поражений некоторые авторы считают тяжелый периферический артрит. Однако в других исследованиях степень активности периферического артрита, оцененная по DAS и DAS28, не оказывала влияния на частоту выявления активного сакроилеита на МРТ у больных ПсА [19].

В настоящее время проблема ранней диагностики псориатического артрита все еще остается актуальной. Несмотря на то, что в настоящее время все еще отсутствуют утвержденные критерии термина «аксиальный псориатический артрит», данный диагноз ПсА может быть установлен при наличии у пациента сакроилеита (рентгенологически подтвержденного) и воспалительной боли в области шеи/спины или ограничение подвижности позвоночника [24, 26]. Так как несвоевременная диагностика и позднее начало терапии может способствовать развитию тяжелых форм ПсА и инвалидизации, многие исследователи акцентируют роль именно дерматологов в ранней диагностике ПсА у пациентов с ПсО [24, 27]. Кроме клинического осмотра существенная роль в диагностике аксиальных поражений должна принадлежать скрининговым опросникам и МРТ-визуализации [19,28]. Однако имеющиеся скрининговые опросники не позволяют комплексно оценивать все формы псориатического артрита с учетом их ранних проявлений и возможных аксиальных поражений. Ранее существующий и наиболее часто используемый в РФ опросник для выявления псориатического артрита mPEST включает в себя графическую схему, где

пациенты могут отмечать область болезненных суставов [29]. В реальной клинической практике пациенты редко связывают боль в спине/шее именно с псориатическим процессом без дополнительных уточняющих вопросов, поэтому зачастую не делают отметок на графической схеме. Кроме того, для диагностики ПсА у больных псориазом кожи недостаточно использовать только mPEST по причине высокого процента случаев гипо- и гипердиагностики заболевания [24]. Другой опросник SiPAS не включает в себя вопрос о наличии псориатического поражения ногтей, а ToPAS/ ToPAS 2 содержит большое количество вопросов и несколько сложнее для понимания пациентами и использования в реальной клинической практике [30-32]. Таким образом, окончательного и однозначного суждения о наиболее подходящей скрининговой анкете до сих пор не найдено. Так же необходима разработка новых скрининговых опросников, в которых учитывался бы не только сам факт наличия боли в спине, но и ее характер.

Члены экспертной группы GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) в настоящее время не выделяют определенные рекомендации по лечению аксиального поражения при ПсА. Чаще всего используются схемы терапии как при аксиальном спондилоартрите и анкилозирующем спондилите [33]. Вопросы раннего назначения ГИБП все чаще поднимают в исследованиях и на международных экспертных собраниях [12]. В 2015 году в рекомендациях GRAPPA уже указывают, что ГИБП могут быть использованы в качестве препаратов первой линии при периферическом артрите и аксиальных поражениях [34]. В 2018 году в согласительных документах подтверждается целесообразность раннего назначения ГИБП [35]. Также вопросы раннего назначения ГИБП поднимаются и в других работах [12, 36, 37]. Согласно исследованию Pantano I и соавт. все пациенты с аксиальным поражением, получавшие гуселькумаб, сообщили об уменьшении воспалительной боли в пояснице на 24-й неделе со средним значением BASDAI 2,98 [38]. Считается, что ключевую роль в развитии поражений костно-суставной системы при ПсА энтезитов играет

именно интерлейкин-17А (ИЛ-17А). О высокой эффективности именно раннего применения ингибиторов ИЛ-17А в терапии псориатического артрита сообщают в крупных клинических исследованиях FUTURE и PSARTROS. У 80% пациентов на фоне терапии ингибиторами ИЛ-17А, отмечается полное разрешение дактилитов, более чем у 70% пациентов наблюдается полное разрешение энтезитов, а также клиническая ремиссия синовитов, остановка катаболических и анаболических изменений костей. Кроме того, при терапии ингибиторами ИЛ-17А у 60% пациентов с ПсА и аксиальными поражениями ASAS20 достигали уже на 12 неделе [12, 39].

Таким образом, в настоящее время все еще недостаточно данных о распространенности, клинико-инструментальной характеристике воспалительной боли в спине, способах диагностики ранних проявлений ПсА с учетом факторов риска/предикторов, а также об эффективности и безопасности раннего назначения ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-17А в терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи без установленного диагноза ПсА.

Цель исследования

Научное обоснование и разработка алгоритма диагностики и лечения пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями как ранними проявлениями псориатического артрита с учетом факторов риска и предикторов развития псориатического артрита.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и клинико-инструментальную характеристику аксиальных поражений у больных псориазом гладкой кожи с учетом ретроспективного исследования по данным опросников, шкал и диагностических критериев (ASAS).
2. Определить факторы риска и предикторы развития псориатического артрита у пациентов с псориазом гладкой кожи на основании анализа клинических данных, шкалы и специальных методов исследования (mPEST, SiPAS).

3. Разработать универсальный скрининговый опросник, позволяющий комплексно оценивать все формы псориатического артрита, в том числе и аксиальные поражения, с учетом их ранних проявлений.
4. Изучить эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов из группы блокаторов ИЛ-17А у пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями как ранними проявлениями псориатического артрита на основании индексов тяжести и активности патологического процесса (PASI, NAPSI, BASDAI, ASDAS, ACR20, DAPSA.)
5. Оценить влияние применения генно-инженерных биологических препаратов из группы блокаторов ИЛ-17А на качество жизни пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями как ранними проявлениями псориатического артрита с учетом дерматологического индекса качества жизни.

Научная новизна

1. Впервые проведен систематический обзор и мета-анализ факторов риска и предикторов псориатического артрита, что позволило выделить наиболее значимые критерии ранних проявлений псориатического артрита.
2. Впервые в реальной клинической практике были оценены факторы риска и предикторы псориатического артрита у пациентов с псориазом гладкой кожи на основании клинических данных, шкал и диагностических критериев (ASAS).
3. Впервые дана клинико-инструментальная характеристика аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи, определена распространенность и характер боли в спине/шее у данной категории пациентов.
4. Впервые разработан универсальный опросник, позволяющий комплексно оценивать все формы псориатического артрита с учетом их ранних проявлений.
5. Доказана эффективность и безопасность генно-инженерных биологических

препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А в отношении купирования симптомов псориаза гладкой кожи и аксиальных поражений как ранних проявлений псориатического артрита, что подтверждалось клиническими данными, динамикой индексов и результатами инструментальных методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о факторах риска, предикторах и клинико-инструментальной характеристике аксиальных поражений как ранних проявлений псориатического артрита. Кроме того, предложен универсальный скрининг для выявления всех проявлений псориатического артрита с учетом ранних признаков аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи. Доказана эффективность и безопасность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А в лечении пациентов с аксиальными поражениями и псориазом гладкой кожи. Продемонстрировано значимое улучшение качества жизни у пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями при псориатическом артрите, получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами из группы ингибиторов ИЛ17А.

Практическая значимость работы заключается в разработке диагностического алгоритма, который поможет расширить возможности врача в ведении пациентов с псориазом гладкой кожи и наличием факторов риска, предикторов и ранних проявлений аксиальных поражений при псориатическом артрите. Кроме того, практическому здравоохранению предложен терапевтический и диагностический подход ведения пациентов с псориазом гладкой кожи при наличии предикторов или ранних проявлений псориатического артрита с учетом аксиальных поражений. Полученные данные об эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов из группы ИЛ17А могут также использоваться при составлении

программ восстановительного лечения у пациентов с ранними аксиальными проявлениями псориатического артрита.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из 2 этапов, которые проводили с сентября 2019 года по август 2022 года. Первый этап исследования состоял из ретроспективной части в виде проведения множественного (с использованием двух или более скрининг-тестов) оппортунистического (выявление заболевания или факторов риска) скрининга по изучению клинко-инструментальной характеристики аксиального поражения у больных псориазом кожи и проспективной части (проспективное наблюдательное многоцентровое исследование) с использованием специально созданного опросника. На втором этапе нами было проведено открытое проспективное неинтервенционное сравнительное многоцентровое исследование в параллельных группах в период с февраля 2021 года по июль 2022 года. В исследование были включены 87 пациентов с псориазом гладкой кожи. Для изучения эффективности разработанного метода терапии дизайном данного исследования предусмотрено формирование групп сравнения. Анализу были подвергнуты 3 варианта терапии. Распределение по группам проводилось с учетом степени тяжести, распространенности кожного процесса (согласно PASI, BSA), качества жизни пациента (по ДИКЖ), пожеланий пациента и возможности пациента приобрести ГИБП.

В настоящей работе использовались следующие методы исследования: клинические (физикальное обследование, визуально-аналоговые шкалы, опросники, индексы - PASI, BSA, ДИКЖ, NAPSИ, BASDAI, ASDAS, ACR20, DAPSA), лабораторные (биохимический анализ крови, общий анализ крови, общий анализ мочи во всех группах, СОЭ, СРБ, РФ), инструментальные (рентгенографию шейного отдела позвоночника и МРТ крестцово-подвздошных сочленений), специальные (опросники), статистические (сравнительный анализ, регрессионный анализ, ROC-анализ), динамические (проспективное наблюдение).

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА», выписка из протокола 04.02.2021 года.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У 46,3% пациентов с псориазом гладкой кожи и без установленного диагноза псориатического артрита выявлялись жалобы со стороны спины или шеи. После целенаправленного дообследования у 36,1% пациентов с псориазом гладкой кожи диагностируется воспалительная боль в спине и аксиальные поражения.
2. В реальной клинической практике отмечается низкая диагностируемость аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи и ранними формами псориатического артрита. С учетом разработанного опросника (выявляемость пациентов с ВБС, удовлетворяющих критериям ASAS, составила 88,7%) необходимо проведение специализированного скрининга предикторов и ранних проявлений всех форм псориатического артрита с учетом возможных аксиальных поражений у всех пациентов с псориазом гладкой кожи.
3. Раннее лечение генно-инженерными биологическими препаратами из группы ингибиторов ИЛ-17А эффективно и безопасно в отношении купирования кожных проявлений и аксиальных поражений как ранних форм псориатического артрита. Раннее лечение аксиальных поражений генно-инженерными биологическими препаратами из группы ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с псориазом гладкой кожи помогает предотвратить развитие тяжелых форм псориатического артрита, инвалидизацию и выраженно улучшает качество жизни пациентов

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом выборки, количественным и качественным анализом первичного материала, использованием современных методов исследования и методичностью исследовательских процедур, применением современных методов

статистической обработки данных. Полученные в ходе работы результаты в основном являются оригинальными и отвечают всем современным представлениям о данной проблеме.

Основные положения диссертационной работы были представлены на Ежегодном европейском конгрессе ревматологов EULAR 2022, Ежегодной научно-практической конференции имени В.А. Насоновой с международным участием (2021 год), Конференции молодых ученых приуроченной к V Междисциплинарной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматологии и косметологии», II конференции InteDeCo 2022 «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия».

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» и сотрудников научного отдела от 29.09.2022 г. протокол №8.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы применяются в виде учебного материала на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, а также в практической деятельности отделения дерматовенерологии и косметологии ФГБУЗ ЦМСЧ119 ФМБА России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно был осуществлен анализ научной литературы по теме исследования с написанием литературного обзора, сформулированы цель и задачи исследования. В соответствие с поставленной целью были определены критерии включения и невключения в исследование для объективизации полученных результатов. Автор самостоятельно проводил набор пациентов и рандомизацию в группы. Автор самостоятельно осуществлял все методы лечения, оценку клинических шкал и индексов. Полученный цифровой материал был статистически обработан и

систематизирован, результаты исследования оформлены в виде таблиц и диаграмм. Автором были подготовлены, доложены и опубликованы основные результаты исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс и клиническую практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает определение клинико-инструментальной характеристики аксиальных поражений у больных псориазом гладкой кожи (соответствует п.3), разработку новых методов диагностики (соответствует п.3) и лечения (соответствует п.4) аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи с применением генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов интерлейкина 17А, а также содержит рекомендации по вторичной профилактике развития тяжелых форм псориаза кожи, псориазического артрита и инвалидизации, что соответствует п.5 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук; 4 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 монография, 1 учебное пособие, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 190 страницах печатного текста. Диссертация включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы, результаты собственных исследований, клинические примеры, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы.

Диссертация иллюстрирована 63 таблицами, 45 рисунками, 4 диаграммами.
Список литературы включает 207 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Псориаз

Этиология и эпидемиология псориаза

Псориаз гладкой кожи (ПсО) — распространенный, генетически детерминированный аутоиммунный дерматоз, который относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и по литературным данным поражает около 125 миллионов человек во всем мире, это примерно 1–2% населения мира [40]. В 2014 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 год подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии [41,42]. По данным официальной государственной статистики в Российской Федерации распространенность псориаза в 2018 году составляет 242,4 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость — 66,5 на 100 тысяч населения [43]. Распространенность псориаза выше в развитых странах по сравнению со странами с низким доходом. Сообщается, что она даже достигает 4,6% в Канаде и США и только 0,4–0,7% в регионах Африки и Азии [44]. Увеличение случаев псориаза характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному снижению качества жизни и возникновению множества коморбидностей. Обнаружена очень слабая корреляция между географической широтой и распространенностью псориаза. Псориаз, по-видимому, чаще всего встречается в популяциях Северной Европы и меньше всего в популяциях Восточной Азии. В некоторых исследованиях изучались этнические различия в распространенности псориаза. Распространенность среди европейцев, афроамериканцев, латиноамериканцев и других рас составляла 3,6%, 1,9%, 1,6% и 1,4%

соответственно [45]. Псориаз может возникнуть в любом возрасте, хотя наблюдаются два пика начала: первый - на втором десятилетии жизни, а другой - на пятом. Почти 75% случаев начинаются в возрасте до 40 лет [42].

1.2 Псориатический артрит

1.2.1 Эпидемиология псориатического артрита

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое рецидивирующее иммуновоспалительное заболевание, наблюдающееся у больных с псориазом различной распространенности и активности, при котором в процесс вовлекаются как аксиальные структуры и энтезы, так и периферические [3]. Псориатический артрит обычно развивается в возрасте от 30 до 50 лет [1,2]. Часто первичными проявлениями псориатической болезни являются именно поражения кожи, со временем у 20-30% пациентов с ПсО развиваются поражения костно-суставной системы [46]. Однако в последнее время всё чаще говорится об увеличении частоты первичной манифестации псориатической болезни в виде псориатического артрита. Отмечают разнообразную клиническую поражения костно-суставной системы разной степени выраженности и тяжести. Наиболее частыми признаками являются асимметричное моно- или олиго-суставное поражение, энтезит, дактилит и спондилит.

1.2.2 Этиология псориазического артрита

Все еще ведутся дискуссии относительно этиологии и патогенеза ПсА. По данным исследований большинство ученых признают его многофакторный характер [1, 207]. Несомненно, псориазическая болезнь возникает у пациентов с отягощенным семейным анамнезом или при наличии у родственников заболеваний из группы спондилоартритов. Кроме того, при анализе ассоциаций генома были установлены связи между полиморфизмами генов и псориазом. Установлено, что риск развития псориаза связан с локусом PSORS1 HLA-антигена (от англ. Human Leucocyte Antigens) [47]. В целом, определено более 60 локусов, которые контролируют ключевые патогенетические механизмы при псориазе. Полиморфизмы в локусе С главного комплекса гистосовместимости (ГКГ; от англ. Major Histocompatibility Complex, МНС) класса I, которые выявляются при псориазе, могут способствовать повышенному представлению аутоантигенов CD8+ лимфоцитам [207]. Активации звена врожденного иммунитета также способствуют белки ГКГ класса I, которые взаимодействуют с Ig-подобными рецепторами клеток-киллеров, экспрессируемыми на NK-клетках. Установлено, что различные варианты полиморфизмов генов влияют на фенотип псориаза и лежат в основе иммунологических каскадов, способствуют активации генов, кодирующих цитокины, хемокины, компоненты внеклеточного матрикса и факторы, активирующие остеокласты и остеобласты (остеопонтин и остеоактивин). В то же время происходит дезактивация ингибиторов металлопротеиназ и генов, кодирующих В-клеточный ответ [48-52, 207]. Другое звено, способствующее активации клеток врожденного и приобретенного иммунитета, активирующее aberrantный иммунный ответ на микробиологические стимулы, – мутации генов Toll-like рецепторов (TLR). О роли микробиома в индукции аутоиммунных реакций давно ведутся дискуссии. Считается, что

выраженность развития нарушений в микробиоме и ответ на это aberrантной иммунной системы (за счет рекрутинга Т-хелперных клеток 17 типа (Th17)) определяются также генами. [53,54]. В качестве факторов, запускающих иммуноопосредованные воспалительные реакции при ПсА, рассматривают повторяющиеся травмы костно-суставных структур. Частая травматизация запускает врожденный иммунный ответ через активацию молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs), на Toll-like-моноклеарных клетках [55-57].

1.2.3 Патогенез псориатического артрита

Основными патогенетическими звеньями иммунного ответа при псориазе являются лимфоциты CD8+, CD4+, Th1, Th17, Th9 и Th22, NK-клетки, гамма-, дельта-лимфоциты и макрофаги. Дендритные клетки (как антигенпрезентирующие клетки) находятся в большом количестве в синовиальной жидкости и в коже пациентов с ПсА и активируют CD8+ Т-лимфоциты путем «презентации» антигена ГКГ класса I. В ответ на это CD8+ Т-лимфоциты могут продуцировать различные цитокины, такие как ИЛ-17, ИЛ-12, ИФН- γ и ИЛ-22, которые вместе с трансформирующим фактором роста β (TGF- β), ИЛ-6 и ИЛ-1 β активируют Th1-лимфоциты, уровень которых повышен в коже при псориазе. Цитокины (в том числе и ИЛ-21, ИЛ-9 и ИЛ-23) и ряд иммунологических реакций приводит к повышенной секреции ИЛ-17 (главным образом изоформы А), а активация Th17-клеток приводит к продуцированию ИЛ-21, ИЛ-22 и хемокинов CCL20 [1, 207].

ИЛ-17А является одним из ключевых цитокинов, участвующих в аутовоспалительных реакциях при ПсА. При его воздействии может происходить активация макрофагов, кератиноцитов, эпителиальных, дендритных и эндотелиальных клеток, фибробластов, хондроцитов,

нейтрофилов, а также остеокластов и остеобластов. После чего происходит повышенное высвобождение провоспалительных медиаторов, что приводит к усилению воспалительного каскада и активации репаративных процессов. ИЛ-17А приводит к экспрессии CCL20, кератина-17, филаггрина на кератиноцитах с последующим увеличением количества мононуклеаров в коже больных, развитием гиперкератоза и дисфункции эпителиальных клеток. Кроме того, антигенные эпитопы кератина-17 схожи с таковыми у стрептококка. Возникающие механизмы мимикрии могут способствовать поддержанию активации локального иммунного ответа у генетически предрасположенных пациентов [58-60]. Повышение уровня белков S100A8/A9 в фагоцитах также нарушает процессы клеточной регуляции, усиливает миграцию лейкоцитов, запускает каскад воспалительных реакций.

В моделях на мышах было показано, что ИЛ-17 является необходимым, но не достаточным посредником для развития ПсА, подтверждая гипотезу об участии в этом процессе других цитокинов, в частности ИЛ-23. Совместное действие ИЛ-17 и ИЛ-23 в определенной степени объясняет выраженность клинических проявления заболевания и, хотя ИЛ-23 способствует активации Th17-клеток, эти два цитокина могут участвовать в реализации различных механизмов патогенеза, влияя как независимо, так и синергетически. К другим внутриклеточным молекулам, способным предопределять передачу сигналов ИЛ-17А относятся: TRAF2, TRAF5, TRAF6, ИКК, активируемая митогеном протеинкиназа 1. За передачу сигналов ИЛ-23 также отвечают тирозинкиназа 2, янус-киназа 2, STAT3 [42, 61, 62, 207].

Установлено, что в тканях синовиальной оболочки и кишечника больных ПсА повышено количество Th9-клеток, обладающих плеiotропным эффектом, и это может, в свою очередь, вызывать значительную гиперплазию клеток тонкой кишки (клеток Панета), обеспечивающих антибактериальную защиту [63].

К одному из механизмов проявления клинических симптомов псориаза, по которому вовлекаются не только кожа, но и энтезы, относят реакцию

пептидов, содержащимися в цитоскелете кератиноцитов и в энтезисах у 85% больных ПсА, с антителами, которые недавно были обнаружены у больных псориазом [207].

Также фагоцитарные клетки продуцируют один из важнейших цитокинов в патогенезе псориаза – ФНО- α . При взаимодействии рецептора-I ФНО- α и участии прокаспазы-8 происходит активация NF- κ B В-клеток, трансляция ряда провоспалительных цитокинов и запуск механизмов клеточной гибели. Стимуляция ФНО-рецептора-II с вовлечением белков сАР-1 и сАР-2 приводит к пролиферации иммунных клеток. Кроме того, ФНО- α активирует остеокласты, которые ответственны за резорбцию костной ткани, запускает деление синовиоцитов и выработку цитокинов, которые способствуют возникновению синовита, нарушению минерального обмена и возникновению бляшек на коже [63].

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

1.2.4 Факторы риска, предикторы и маркеры ПсА

Факторы риска

Факторы риска (ФР) – это какое-либо свойство, особенность человека или какое-либо воздействие на него, повышающее вероятность развития болезни или травмы [64].

Механическая травма, произошедшая за 10 дней до эпизода обострения артрита, является одним из наиболее распространенных и доказанных ФР развития ПсА [55]. Связь между ПсА и травмированием суставов

основывается на феномене Кебнера – формировании псориатических очагов в местах значительного повреждения кожи и эпидермиса. К травмирующим факторам, запускающим иммунологические механизмы, способствующие выработке провоспалительных цитокинов с последующим развитием ПсА, относятся хирургические операции на суставах, ушибы, ожоги, переломы и растяжения связок [56,57]. E. Pattison и соавт. обнаружили, что травма чаще встречается при ПсА, чем при ПсО [65]. Однако J. Thumboo и соавт. не выявили связи между травмой и ПсА [66]. В исследовании L. Eder и соавт. у больных ПсА отмечен вдвое больший риск получения травмы по сравнению с пациентами с ПсО [49].

К экзогенным ФР причисляют также психотравмирующие ситуации. Предполагается, что важную роль в патогенезе ПсА играют нейропептиды (субстанция Р, интестинальный вазоактивный пептид, фактор роста нервной ткани), которые вырабатываются при психоэмоциональном стрессе и запускают воспалительный процесс [67,68].

Однако ни однофакторный, ни многофакторный анализ не выявил значимой связи между ПсА и психоэмоциональной травмой. Изучение связи между эмоциональным стрессом и возникновением воспаления – сложная задача, которая требует стандартизированной оценки стресса на протяжении длительного времени. Учитывая относительно низкую распространенность аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, включая ПсО и ПсА, среди населения в целом, это может потребовать еще более продолжительного наблюдения и значительного количества пациентов [49, 69,70].

Обсуждается вероятность развития ПсА у пациентов, принимающих различные лекарственные препараты. Использование системных ретиноидов, в частности синтетических производных ретинола (витамина А), у пациентов с ПсО является независимым статистически значимым ФР развития ПсА, что подтверждается рядом исследований [71-74]. Регулярное употребление ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рассматривается в качестве провоцирующего фактора возникновения

ПсО и ПсА у женщин. Возможные механизмы ухудшения ПсО, связанного с НПВП, могут включать повышенную миграцию лейкоцитов, обусловленную отклонением метаболизма арахидоновой кислоты в сторону 5-липноксигеназного пути и накоплением лейкотриенов, которые проникают в эпидермис, стимулируя появление псориатической сыпи [75]. Прием глюкокортикоидов и антибактериальных препаратов также ассоциирован с повышенным риском развития ПсА у больных ПсО [49].

Данные о взаимосвязи курения с развитием ПсА противоречивы. В ряде работ отмечено, что сигаретный дым запускает процессы оксидативного стресса, который приводит к развитию ПсО и ПсА. Другим ключевым моментом влияния курения на патогенез ПсА является активация Т-клеток и гиперпродукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ6, ИЛ8 и интерферона γ , что также усиливает воспаление и способствует развитию данного заболевания [76]. В то же время обсуждается возможная протективная роль курения в возникновении ПсА, что объясняется угнетением провоспалительных механизмов формирования артрита в результате активации $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов ацетилхолина [65,77]. В метаанализе W. Хие и соавт. тфефуказано на отсутствие связи между курением (когда-либо, в настоящее время, в прошлом) и риском формирования ПсА у пациентов с ПсО [78]. Однако было показано, что с курением ассоциирован повышенный риск ПсО и ПсА среди населения в целом [79,80]. Есть мнение, что связь между курением и ПсА – результат систематической ошибки стратификации [79]. Таким образом, роль курения в развитии ПсА все еще не доказана [76, 80].

Влияние алкоголя на возникновение ПсА также до конца не определено [49]. В наибольшем кол-ве исследований показана связь злоупотребления алкоголем и повышенные риски развития ПсА. Green и соавт. подтвердили результаты предыдущих исследований, согласно которым умеренное потребление алкоголя увеличивало риск развития ПсА у лиц с ПсО [81].

Другим экзогенным ФР развития ПсА могут быть различные инфекции. При ПсА отмечена высокая частота тяжелых инфекций, требующих приема антибиотиков. Значительных различий в типах инфекций при ПсО и ПсА не обнаружено [49]. Тем не менее считается, что бактериальные, грибковые, вирусные агенты, сенсibiliзируя организм через систему Т-супрессоров, воздействуют на базальную мембрану дермы, приводя к гиперпролиферации кератиноцитов [82].

При изучении роли вакцинации против гепатита А и В, пневмококка, гриппа, краснухи и столбняка статистически значимых различий во влиянии различных типов вакцин не выявлено [49].

К эндогенным ФР развития ПсА относятся отягощенная наследственность, мужской пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), гормональные изменения, определенные локализации псориатических высыпаний, распространенная форма заболевания, включая кожные и суставные проявления.

Семейная предрасположенность – самый значимый ФР развития ПсА. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с ПсО, у которых есть родственники первой степени родства с ПсА, имеют повышенный риск развития данного заболевания [9-11], при этом коэффициент риска намного выше, чем при РА и системной красной волчанке [55-57, 64].

В отличие от РА, при котором у части больных выявляются антигены II класса ГКГ, ПсО и ПсА связаны с аллелями МНС класса I. Исследования показали, что риск развития ПСА повышают определенные аллели HLA В: В*08, В*27, В*38, тогда как HLAС*06 специфичен для ПсО. Также были идентифицированы специфичные для ПсА локус риска, расположенный на хромосоме 5q31, аллели HLAС*0602, HLAА*0201 и аминокислота в позиции 67 локуса HLAB [65]. Помимо этого, обнаружено, что остаток глутамина в положении 45 гена HLAB обуславливает наибольшее различие в восприимчивости к ПсА и ПсО по сравнению с любым другим генетическим фактором в локусе HLA [66]. Полногеномные исследования показали, что

полиморфизмы в генах, кодирующих рецептор ИЛ-23 и ФНО-индуцированный белок 3 (TNF-AIP3), регулятор активности NF-κB, были сильнее связаны с ПсА, чем с ПсО [65, 67, 68].

А. Aterido и соавт. выявили однонуклеотидный полиморфизм в одном из локусов гена V3GNT2, участвующего в метаболизме гликозаминогликана, который продемонстрировал значимую связь с риском развития ПсА [83]. Важно отметить, что многие варианты изменений, связанные с иммунными воспалительными нарушениями, расположены в некодирующих областях на сайтах промотора и энхансера [84]. Однако исследования генетических ФР продолжаются [85, 86].

Согласно имеющимся данным, беременность может быть ФР ПсА в результате влияния гормонозависимых механизмов. Сообщается о повышенной активности ПсА во время беременности и сразу после нее у значительной части женщин [87]. У 18% пациенток ПсА возник в первые 3 мес после родов. Связь между началом заболевания и послеродовым периодом позволяет предположить, что беременность может служить ФР развития данного заболевания. Все женщины, у которых ПсА возник после беременности, имели полиартикулярное поражение. Предполагают, что для послеродового периода характерно только такое течение ПсА [88-90]. На обострение ПсА во время беременности указывало транзиторное появление аксиальных и периферических симптомов через несколько дней после родов, а выраженное обострение (в том числе поражение новых суставов и прогрессирование сакроилиита) – в первые 6 мес после родоразрешения. В ряде работ изучено влияние гормонального фона у женщин на риск развития и обострения ПсА [49]. Показано, что возраст начала менструального цикла и менопаузы, прием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, беременность и лечение бесплодия не связаны с риском развития ПсА. Однако, по данным других исследований, беременность снижает риск возникновения ПсА у больных ПсО. Есть мнение, что эстрогены могут защищать от развития ПсА. Отмечено, что распространенность ПсА

повышается в ранний послеродовой и менопаузальный периоды, когда уровень эстрогенов снижается, а тестостерона сыворотки крови, наоборот, повышается [91, 92].

Пациенты с ПсА имеют более высокий ИМТ, и у них чаще встречается абдоминальный тип ожирения по сравнению с больными ПсО и здоровыми лицами контрольной группы [93]. Хотя связь между ИМТ и развитием ПсА при ПсО изучалась в небольшом числе исследований, во всех этих работах обнаружена ассоциация между высоким ИМТ и повышенным риском возникновения ПсА. Так, ожирение у лиц в возрасте 18 лет увеличивало риск ПсА, тогда как связи между текущим ИМТ и ПсА не выявлено [94]. В международных обсервационных исследованиях сообщается о наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) у 45% больных ПсА и 30–45% пациентов с метаболическим синдромом [95]. Снижение массы тела (ИМТ) приводило к улучшению течения ПсА, уменьшению активности заболевания [95]. Предполагают, что жировая ткань является источником медиаторов воспаления, таких как адипокины и провоспалительные цитокины, включая ФНО α и ИЛ-6 [96]. Помимо этого, отмечается гиперпродукция ИЛ1, ИЛ8, ИЛ17, ИЛ23 и других модуляторов воспаления [49, 93, 97]. Подтверждена связь между уровнем ожирения и количеством воспалительных цитокинов [93], которые наряду с генетическими, экологическими и иммунологическими факторами могут запускать развитие ПсА у восприимчивых лиц с ПсО.

Как показал анализ большой популяции пациентов с ПсА, мужской пол является ФР аксиального поражения и рентгенологических изменений в суставах. При псориатическом спондилите соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [98]. Сообщается, что у мужчин проходит больше времени с момента появления ПсО до развития ПсА, чем у женщин, вместе в том у последних наблюдаются более активный ПсА, большие усталость и ограничение физической активности [99]. В других исследованиях различий в распространенности ПсА у мужчин и женщин не выявлено [100].

К ФР развития ПсА также относят длительный тяжелый ПсО гладкой кожи [101-103].

При проведении мет-анализа нами было выявлено статистически значимое увеличение (в 1,68 раза) шансов (ОШ) развития ПсА у пациентов с ПсО в области волосистой части головы (ВЧГ) (95% ДИ 1,09–2,61) [104]. Однако при оценке рисков развития (ОР) ПсА у пациентов с поражением ВЧГ результаты не достигали статистической значимости (95% ДИ 0,98–1,37). При анализе рисков и шансов развития ПсА у пациентов с инверсным ПсО статистически значимых данных по этим параметрам не было обнаружено (95% ДИ 0,90–1,40 и 0,84–1,70 соответственно). Оценка степени тяжести ПсО показала, что среднее значение PASI было значимо выше у больных ПсА (средняя разница 2,64; 95% ДИ 1,37–3,91) по сравнению с пациентами без ПсА. Также по данным нашего мета-анализа средняя длительность заболевания была значимо выше при ПсА (средняя разница 2,64 года; 95% ДИ 1,34– 4,50), чем при ПсО. Знание этих ФР и умение распознавать их помогут дерматовенерологам и ревматологам эффективно оценивать и прогнозировать состояние пациента. Коррекция модифицируемых ФР, раннее назначение соответствующей терапии будут способствовать уменьшению числа случаев ПсА, развития функциональных расстройств и предотвращению роста инвалидизации [104,105].

Биомаркеры псориазического артрита

В настоящее время отсутствуют многочисленные исследования по определению биомаркеров псориазического артрита. Ранняя диагностика ПсА предотвращает прогрессирование поражения суставов и приводит лучшим результатам. Классические маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), не определяют клиническое начало или активность заболевания. Выявление биомаркеров может способствовать выявлению пациентов с высоким риском возникновения ПсА [106].

Существуют генетические маркеры, которые представлены в большей степени у пациентов с ПсА, чем у пациентов без ПсА. Например, HLA-C,

TNFRSF9 и LCE3A были сильнее связаны с псориазом без ПсА, тогда как IL23R и TNFAIP3 были сильнее связаны с ПсА [107,108]. При определении профиля экспрессии генов было также идентифицировано несколько биомаркеров ПсА, в первую очередь NOTCH2NL, NAT1, CXCL10 и SETD2 [109]. В недавнем проспективном исследовании пациентов с псориазом, у которых изначально не было ПсА, также идентифицировали CXCL10 как возможный прогностический маркер ПсА [110].

Протеомные анализы синовиальной жидкости и биоптатов кожи идентифицировали панель белков, которые отличают ПсА от псориаза без ПсА. CD5L, ITGβ5, M2BP, MPO, MMP-3 и CRP являются маркерами ПсА, а комбинация ITGβ5, M2BP и CRP отличает ПсА от псориаза без ПсА [111]. До недавнего времени не было описано аутоантител, характерных для ПсА. Однако последние исследования идентифицировали аутоантитела к LL37 и ADAMTSL5, с помощью которых можно дифференцировать пациентов с ПсА от пациентов без ПсА [112-113]. Также были идентифицированы антитела против «пептида ПсА» TNRRGRGSPGAL [114]. Аффинноочищенные антитела против этого пептида распознают фибриллин, десмоколлин, кератин и N-RAP, белок, локализованный в области энтеза. Антитела к пептиду ПсА выявляются у 85% пациентов с ПсА и только у 3,3% пациентов с псориазом без ПсА. В нескольких исследованиях изучались биомаркеры повреждения суставов при ПсА [115]. Возможные маркеры повреждения суставов включают продукты распада коллагена (Col2-3/4Clong mono, Col2-3/4Cshort или C-пропептид), DKK-1, M-CSF, RANKL, кальгранулин (S100A8 / S100A9), A-SAA и предшественники остеокластов. В другом исследовании протеомный анализ идентифицировал MPO, M2BP, DEFA1, H4, H2AFX, ORM1, CD5L, PFN1 и C4BP, а также MMP3, S100A9 и CRP как потенциальные маркеры ПсА. Протеомный анализ образцов кожи, взятых на биопсии, тоже выявил SRP14, ITGB5, POSTN, SRPX, FHL1, PPP2R4, CPN2 и GPS1 как потенциальные маркеры ПсА [116,117].

Возможные предикторы псориатического артрита

Не во всех исследованиях четко проводится различие между факторами риска и предикторами псориатического артрита. Фактор риска – это признак/симптом, который обуславливает лишь большую вероятность развития заболевания, в то время как предиктор – это ранний признак уже точно имеющегося заболевания.

Поражения ногтевых пластин

Считается, что изменения ногтевых пластин является прогностическим фактором развития ПсА [118]. Изменения ногтевого аппарата при псориазе возникает из-за возникающего воспаления в энтезах дистальных межфаланговых сухожилий разгибателей и их тесной взаимосвязи непосредственно с ногтевой пластиной. В настоящее время выделяют суставно-энтезиально-ногтевой аппарат как совокупность взаимосвязанных структур, которые подвержены повреждению при псориазе. Иммунологические реакции, возникающее воспаление в области энтеза приводит к одновременному поражению и ногтевых пластин [119]. Изменения ногтей наблюдаются у приблизительно 40% пациентов с псориазом, и этот процент увеличивается примерно до 80% у пациентов с ПсА [120].

При проведении систематического обзор и мета-анализа нами было выявлено, что риск развития ПсА у пациентов с поражениями ногтей увеличивается в 1.52 раза по сравнению с пациентами без поражения ногтей, а шансы развития ПсА у пациентов с поражениями ногтей увеличиваются в 2.76 раза по сравнению с пациентами без поражения ногтей.

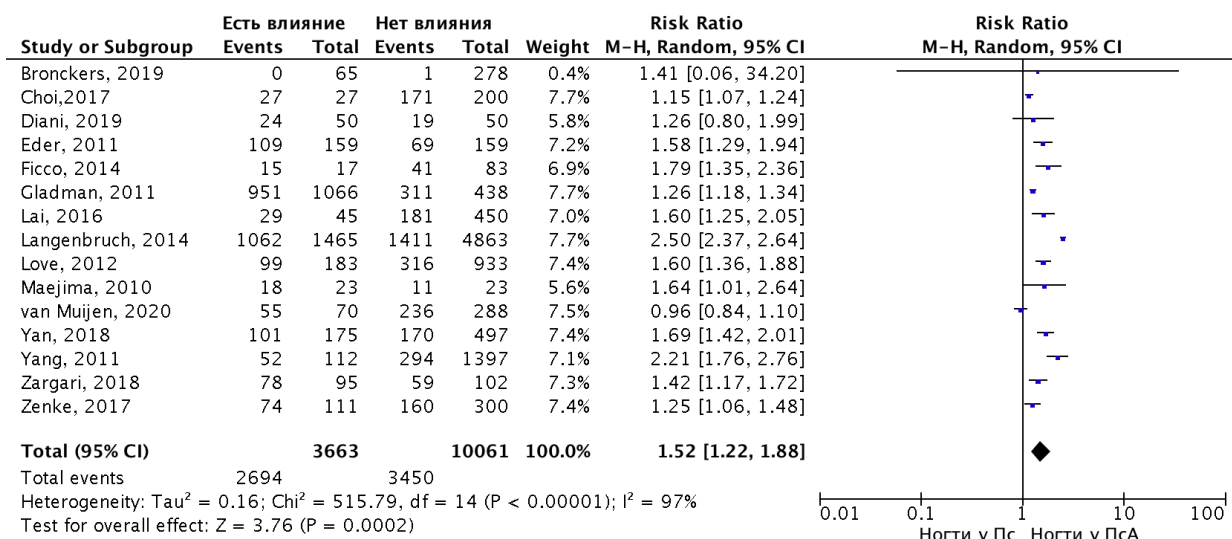


Диаграмма 1 – Форест-диаграмма риски развития псориатического артрита у пациентов с поражениями ногтей

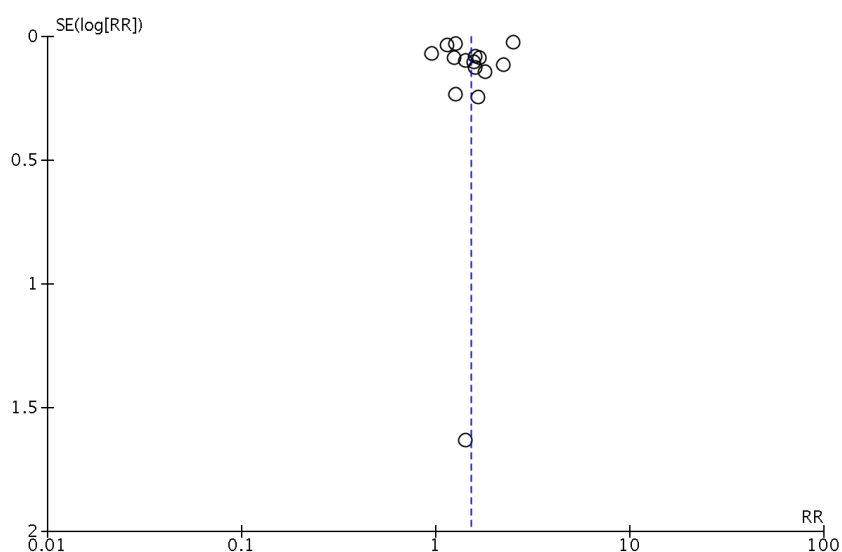


Диаграмма 2 – Воронкообразная диаграмма риски развития псориатического артрита у пациентов с поражениями ногтей

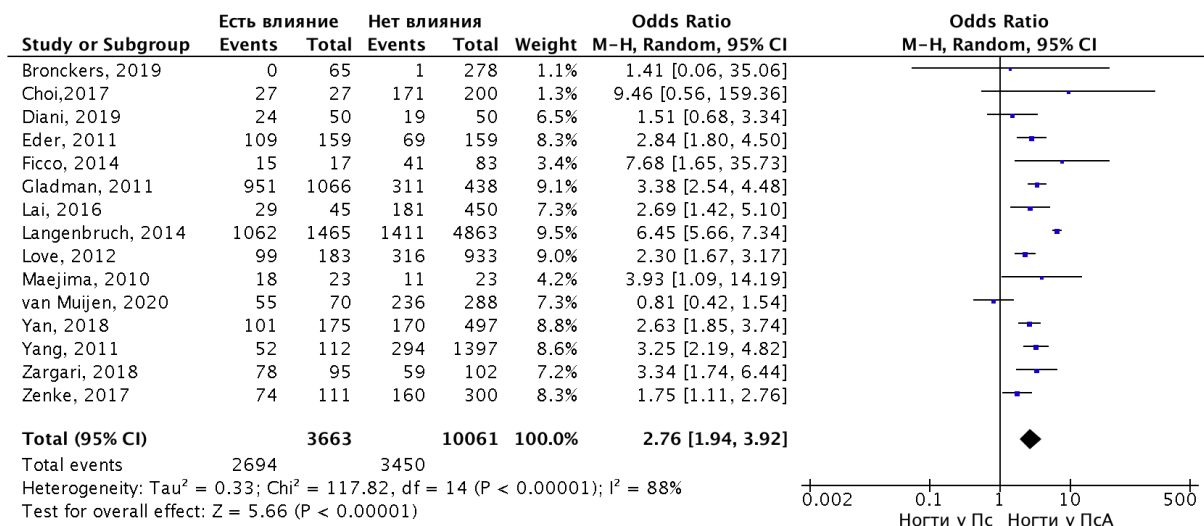


Диаграмма 3 – Форест-диаграмма шансы развития псориатического артрита у пациентов с поражениями ногтей

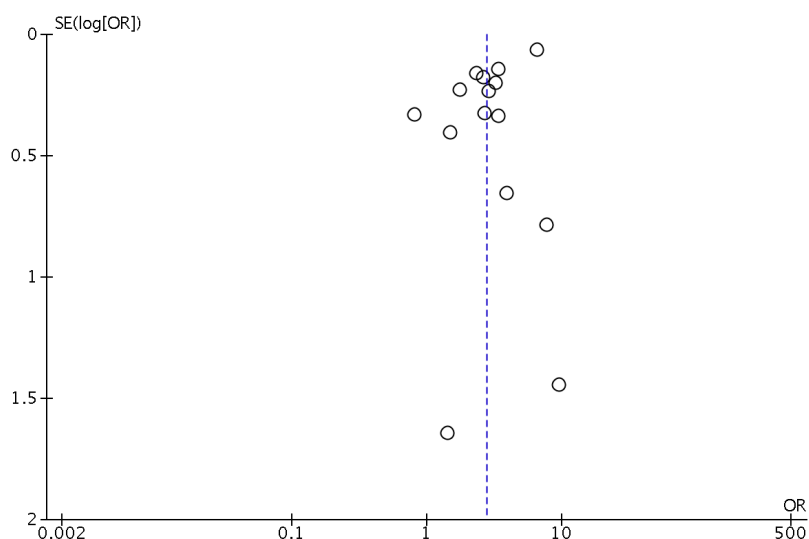


Диаграмма 4 – Воронкообразная диаграмма шансы развития псориатического артрита у пациентов с поражениями ногтей

Аксиальные поражения

Псориатический артрит является гетерогенным заболеванием и может иметь широкий спектр симптомов. Отмечается прирост распространенности ПсА на 11% в популяции за период 2011-2018гг. [121]. Возможным предиктором ПсА у пациентов с псориазом могут быть аксиальные (осевые) поражения (АксП). Данных о распространенности аксиальных поражений у больных псориазом практически нет. Поражения позвоночника встречаются у

25-70% пациентов с уже диагностированным ПсА (аксПсА) [122,123]. Около 20% пациентов с ПсА не проявляют выраженных симптомов аксиальных поражений. Изменения позвоночника при ранних формах ПсА часто протекает клинически малосимптомно. В 25% случаев сакроилеит (воспаление крестцово-подвздошных сочленений) и спондилит протекают вовсе без боли, латентно [124,125]. Большинство пациентов с ПсА и АксП имеют предшествующий псориаз кожи. Однако есть исследования, где около 15% пациентов не имели ПсО на момент диагностирования АксП [17].

В отличие от анкилозирующего спондилита (АС) при псориазическом артрите чаще можно наблюдать поражения шейного отдела позвоночника. У пациентов с ПсА значительно снижается подвижность шейного отдела позвоночника и боковые сгибания в течение 5 лет при отсутствии лечения [125]. АксП при ПсА по данным литературы проявляются в основном в возрасте 30-40 лет [8]. Клиническими факторами риска аксиальных поражений являются: тяжелые формы псориаза кожи, молодой возраст начала псориаза, тяжелый периферический артрит, дистрофия ногтей, рентгенологически поврежденные суставы, периостит, повышенные острофазовые реагенты, длительная продолжительность заболевания, HLA-B27-позитивность. Согласно исследованиям, эрозии периферических суставов чаще встречались у пациентов с осевыми поражениями [13].

Остается пока недостаточно изученной роль HLA-B27 [19]. Считается, что фактором риска аксиальных поражений при ПсА является наличие HLA-B27 [18, 26]. Распространенность осевых поражений у пациентов с HLA-B27 значительно выше, чем без HLA-B27 [126]. Однако пациенты с аксиальным поражением могут и не иметь данный генетический маркер. В*08:01:01–С*07:01:01 и входящие в его состав аллели ассоциированы с деформациями и сращениями суставов, асимметричным сакроилеитом и дактилитом. HLA-V*08:01:01-С*07:01:01 и HLA-B*37:01:01-С*06:02:01 также были связаны с высокой предрасположенностью к тяжелому ПсА [63]. Кроме того, ген HLA-B27 экспрессируется у 8% населения в целом [127]. Считается, что

положительная реакция на HLA-B27 или отсутствие положительной реакции на HLA-B27 не может рассматриваться как диагностический признак [63].

Позднее распознавание ранних признаков поражений позвоночника приводит к задержке назначения лечения и развитию тяжелых необратимых повреждений суставов, инвалидизации, выраженному снижению качества жизни больных [5]. В среднем задержка диагностики АксП составляет 6 месяцев, что является фактором неблагоприятного прогноза. Поздняя диагностика ПсА также ассоциируется с существенным ухудшением эффективности терапии [9, 128].

Основным признаком аксиальных поражений является воспалительная боль в спине (ВБС) [3]. По данным исследований ВБС выявляется у 65% больных ПсА. ВБС предполагает воспаление крестцово-подвздошных сочленений (КПС) и нижней части позвоночника. Патогенез возникновения ВБС связан с действием различных медиаторов воспаления в осевых суставах и развитием каскада провоспалительных изменений. Данный процесс приводит к реактивному циклу несбалансированного ремоделирования костей, связанному с потерей костной массы, возможным сращением костей, что может привести к анкилозу КПС и образованию синдесмофитов в позвоночнике [6, 129]. ВБС нередко (в 60% случаев) носит преходящий, эпизодический характер [3]. Данные факты являются причиной ее недостаточной диагностики. Кроме того, при хронических болевых состояниях, в том числе при ПсА, боль возникает не только из-за множественных механизмов, включающих центральную сенсibilизацию, усиление нейрональных сигналов, что приводит к гиперчувствительности к боли [130]. Следует учитывать, что у пациентов с ПсА также может возникать и механическая боль в спине (МБС), связанная с травмой и/или нарушением анатомической структуры в нижней части позвоночника. Важно дифференцировать ВБС и МБС с целью назначения подходящего лечения [6, 131]. Боль в спине очень распространена среди населения в целом и является одной из наиболее частых причин обращения к врачу во всем мире. Примерно

80% людей испытывают её в той или иной форме хотя бы 1 раз в жизни. ВБС при аксиальных поражениях у пациентов с ПсА, как и боль в спине у населения в целом, может сильнее влиять на производительность труда, социальные и психические аспекты, а также качество жизни, чем у пациентов без аксП [7]. Прогрессирование процесса приводит к развитию структурных повреждений, включая рентгенологический сакроилеит, синдесмофиты и анкилозы. При ПсА часто регистрируются случаи нетрудоспособности – пациенты либо имеют сложности на работе, либо вынуждены не работать вовсе. При проведении опроса по поводу возникших ограничений на работе у 107 пациентов с ПсА, было выявлено, что производительность труда снизилась на 6,7%, более половины пациентов отметили выраженную утомляемость. Пациенты также сообщали о значительном влиянии АксП на трудоспособность и физическую активность. Пациенты с АксП имели более высокий процент упущенного по болезни рабочего времени, сниженное качество выполняемой работы по сравнению с пациентами без аксиального вовлечения. Нетрудоспособность при АксП приводит к снижению производительности труда и нагрузке на систему здравоохранения. Согласно обзору, проведенному системой здравоохранения США за 4-летний период, хроническая боль в спине занимала одно из первых мест по минутам ежедневной потери производительности и годовым затратам на человека (1920\$). В недавнем исследовании, проведенном в США, общая стоимость лечения для пациентов с болью в спине в течение 12 месяцев после диагностирования АксП составила 1,8 млрд долларов США [132-133]. Помимо необратимых изменений в суставах прогрессия ПсА повышает риск развития тяжелых депрессивных состояний, что еще раз подчеркивает необходимость точной идентификации и ранней диагностике боли в спине у таких пациентов.

Характеристика аксиальных поражений при ПсА остается плохо изученной, так как в настоящее время проведено мало исследований данной патологии, нет данных о распространенности АксП у пациентов с ПсО, не сформированы алгоритмы диагностики аксПсА. Лучшее распознавание ВБС,

АксПсА на доклинических стадиях может способствовать раннему началу лечения и предотвращению инвалидизации. Необходимо формирование междисциплинарных стандартизированных протоколов ведения таких пациентов. Таким образом, возрастает роль дерматовенерологов в выявлении данных поражений и своевременной маршрутизации пациентов на ревматологическое обследование.

1.2.5 Ранний скрининг и диагностика аксиальных поражений при псориатическом артрите

Согласно обзору литературы и исследованию Чамурлиевой у дерматовенерологов часто возникают трудности в диагностике специфических признаков ПсА. В основном, чаще диагностируется дактилиты и уже сформированный артрит. Однако обнаружение энтезитов, спондилитов, тендинитов затруднено и требует дополнительной специальной подготовки дерматовенерологов и развития междисциплинарной коммуникации с ревматологами. Рекомендуется более тщательная диагностика пациентов с ПсО в рутинной практике дерматовенеролога для определения первых признаков ПсА [134].

Диагностику и ранний скрининг ПсА осуществляют не только ревматологи, но и дерматологи при помощи скрининговых опросников, сбора анамнеза и активного выявления клинических и рентгенологических признаков поражения костно-суставного аппарата.

На ПсА могут указывать следующие симптомы [207]:

- Клинические признаки артрита (боль, припухлость, ограничение функции);
- Воспалительная боль в любом отделе позвоночника;

- Симптомы энтезита (преимущественно ахиллово сухожилие или подошвенная фасция);
- Симптомы дактилита – в момент осмотра или в анамнезе (зафиксированный ревматологом).

Поражения позвоночника при ПсА могут быть представлены спондилитом или сакроилеитом. Спондилит проявляется ВБС и ограничением подвижности в любом отделе позвоночника. При псориазическом артрите чаще можно наблюдать поражения шейного отдела позвоночника. Воспаление крестцово-подвздошных сочленений (сакроилеит) проявляется воспалительной болью в нижней части спины и/или перемежающейся болью в ягодицах, которая может распространяться по задней поверхности бедра, и часто носит асимметричный характер. Боль может недолгой или по типу «прострела» и «радикулита». Поражения позвоночника при ПсА в виде спондилита и сакроилеита в 25% случаев протекают без боли [3]. Спондилит и сакроилеит могут наблюдаться при любой форме ПсА. В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии АксП. Основным признаком аксиальных поражений является ВБС. Выделяют различные критерии выявления ВБС: критерии Калина, Берлина и международного общества по изучению спондилоартритов ASAS [131,135]. Чаще всего применяются критерии ASAS – хроническая боль в спине длительностью >3 месяцев и 4 из 5 следующих признаков: возраст дебюта болей до 40 лет; постепенное начало; ночная боль (с улучшением после пробуждения); улучшение после физических упражнений; отсутствие улучшения после отдыха. Воспалительная боль в спине определяется у 65% больных ПсА. Критерии ASAS для ВБС имеют чувствительность и специфичность 77% и 91,7% соответственно. Несмотря на то, что возраст дебюта боли в спине <40 лет является одним из факторов, используемых в ASAS, следует отметить, что АксП развиваются у пациентов с ПсА и в более старшем (>40 лет) возрасте и что не у всех пациентов с рентгенологическими изменениями могут быть симптомы [63].

К клиническим симптомам аксиального поражения, помимо ВБС, также относят ограничение подвижности в любом отделе позвоночника, которое определяется при измерении позвоночных индексов [3]:

- в шейном отделе: расстояние «затылок – стена» или «козелок – стена» (норма <15 см), ротация в шейном отделе (норма >70°);
- в грудном отделе: экскурсия грудной клетки (в сравнении с показателями нормы для соответствующего пола и возраста);
- в поясничном отделе: модифицированный тест Шобера (норма >4 см), боковое сгибание (норма >10 см) [3, 135, 143].

Визуализация воспалительных и структурных изменений также полезна для диагностики и мониторинга АксП. Рентгенологическое исследование считается «золотым» стандартом при дифференциальной диагностике аксПсА от других дегенеративных или воспалительных заболеваний [136]. К рентгенологическим признакам АксП (сакроилеит и/или спондилит) относят:

- двусторонний сакроилеит II стадии или односторонний III–IV стадии (по Kellgren) на обзорной рентгенограмме таза
- и/или
- наличие ≥ 1 синдесмофита или паравертебрального оссификата на рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции и/или поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях [3, 119].

Рентгенологическое прогрессирование воспаления в КПС происходит медленно, а полный анкилоз наблюдается при большой длительности заболевания и значительно реже, чем при АС (около 6% случаев) [3, 135]. В отличие от АС аксиальные поражения при ПсА могут быть без рентгенологических признаков сакроилеита. Отмечается небольшое количество асимметричных, больших по размеру и объемных по форме синдесмофитов, расположенных хаотично, не вдоль позвонков. Паравертебральные синдесмофиты (ПВС) – особый вариант обызвествления передней продольной связки позвоночника. ПВС представляют собой

широкие грубые оссификаты, которые отстоят от края тела позвонка. Также наблюдаются краевые синдесмофиты (КС) – вертебральные оссификаты, отходящие от края тела позвонков вверх и образующие «мостики» между ними. При ПсА в отличие от дегенеративных заболеваний позвоночника не наблюдается уменьшения межпозвонкового промежутка, а КС и ПВС направлены вверх, а не горизонтально [3]. Кроме того, при ПсА в отличие от АС часто отсутствуют выраженные функциональные нарушения даже при наличии рентгенологических изменений. Однако важно учитывать, что боль в спине не всегда коррелирует с тяжестью воспаления или рентгенологическими признаками.

Также диагноз аксиальных поражений при ПсА может быть установлен согласно классификационным критериям ASAS для аксиального спондилоартрита (СпА) при наличии хронической боли в спине длительностью более 3 месяцев, возраста дебюта болей в спине до 45 лет и наличии 2 признаков [3]:

1. по данным визуализации (рентгенография или магнитно-резонансная томография, МРТ) в сочетании с ≥ 1 другим признаком СпА или
2. при наличии HLA-B27 в сочетании с ≥ 2 другими признаками СпА.

Признаками СпА являются: ВБС; артрит; энтезит (пяточной области); увеит; дактилит; псориаз; воспалительные заболевания кишечника ВЗК; болезнь Крона, язвенный колит; хороший эффект на НПВП; СпА у членов семьи; наличие HLA-B27; повышение уровня СРБ.

Активный сакроилеит (АСИ) диагностируется с помощью МРТ в режиме T2 STIR при наличии одной зоны остейта/отека костного мозга (ОКМ) в области КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии ≥ 2 зон ОКМ на одном срезе [3]. МРТ позволяет выявить не только структурные изменения, но и признаки начальных воспалительных процессов, связанных с ранними стадиями АксП. При проведении МРТ КПС у половины пациентов с аксПсА уже определяются активные воспалительные изменения, а у трети – достоверный сакроилеит при рентгенографии. Всем больным ПсА

для оптимизации диагностики и назначения своевременного лечения необходимо проведение рентгенографии таза, шейного и поясничного отделов позвоночника, даже при отсутствии ВБС. Кроме того, при ранних формах ПсА рекомендовано также МРТ КПС [137].

Компьютерная томография (КТ) также может быть способом диагностики костных эрозий в суставах и энтезитов. Более высокое разрешение позволяет легче визуализировать и интерпретировать изменения. Однако КТ не показывает активного воспаления и имеет ограниченное применение в диагностике или мониторинге прогрессирования заболевания.

В связи с необходимостью раннего выявления и лечения ПсА был разработан ряд инструментов для скрининга, в том числе опросники: PEST, mPEST, PASE, ToPAS, SiPAS. Данные опросники пациенты могут заполнять до или во время приема у специалиста. Несмотря на то, что эти инструменты скрининга показали достаточно высокую чувствительность и специфичность в первоначальных валидационных исследованиях, последующие валидационные исследования показали смешанные результаты с несколько более низкой чувствительностью и специфичностью для выявления ПсА. Считается, что в случае указания пациентом параметров, при оценке которых набрано меньше баллов, чем контрольная точка (отрицательный результат), но при наличии выраженных клинических проявлений и подозрения на ПсА, пациенты все же должны быть направлены к ревматологу для обследования.

Скрининговый опросник для выявления псориатического артрита у больных псориазом

В 2009 г. G.H. Ibrahim и соавт. разработали скрининговый опросник для выявления псориатического артрита у больных псориазом PEST (от англ. The Psoriasis Epidemiology Screening Tool), который представляет собой краткий, заполняемый пациентом инструмент диагностики, предназначенный для скрининга активного ПсА у пациентов с псориазом кожи [138]. Он состоит из 5 бинарных («да» или «нет») вопросов и позволяет пациенту отметить пораженные суставы на схематическом рисунке. Разработанный на основе

более длинного опросника о псориатическом артрите, дизайн PEST имеет преимущество в виде простоты и легкости в использовании. Во время разработки PEST показал 92% и 78% чувствительности и специфичности для выявления активного ПсА соответственно.

Модифицированный скрининговый опросник для выявления псориатического артрита у больных псориазом

Для удобства пациентов был разработан модифицированный скрининговый опросник для выявления псориатического артрита у больных псориазом (от англ. Modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool, mPEST), который используется в настоящее время в качестве инструмента именно раннего скрининга ПсА. Чувствительность и специфичность mPEST составляет 0,77 и 0,69 соответственно. В отличие от PEST данный опросник включает фотографии различных проявлений ПсА и ПсО [29].

Опросник для скрининга и оценки проявлений псориатического артрита

Для скрининга и оценки псориатического артрита также может использоваться опросник The Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation questionnaire (PASE) [139]. Он состоит из 15 вопросов, оцениваемых по шкале Лайкерта от 1 (полностью не согласен) до 5 (полностью согласен). В PASE учитываются как клинические симптомы, так и функциональные нарушения. Следовательно, PASE позволяет количественно оценить тяжесть ПсА. Данный опросник рекомендован для использования как в ревматологами, так и дерматовенерологами. PASE имеет чувствительность 82% и специфичность 73% при выявлении ПсА.

Торонтский скрининговый опросник для выявления псориатического артрита

Торонтский скрининговый опросник для выявления псориатического артрита (от англ. Toronto Psoriatic Arthritis Screening, ToPAS) отличается от PASE тем, что его можно использовать для оценки псориатического артрита как у пациентов с псориазом, так и у населения в целом. ToPAS состоит из 13

бинарных («да» или «нет») вопросов, каждый из которых имеет дополнительные уточняющие пункты. ToPAS включает рисунки, на которых изображены поражения кожи при псориазе, дактилите, артрите, чтобы помочь пациенту ответить в прохождении скрининга. ToPAS имеет чувствительность и специфичность 87% и 93% соответственно для ПсА. В настоящее время используется чаще модифицированный опросник ToPAS 2 [31,32]. В исследовании CONTEST сравнивались PEST, PASE и ToPAS. Результаты этого исследования показали, что различия в значимости между опросниками PEST, PASE и ToPAS были незначительными. Следовательно, в рутинной практике врачей можно использовать любой из трех скрининговых опросников ПсА. Тем не менее, в исследовании CONTEST отмечали высокие показатели ложноположительных результатов при использовании каждого из опросника, что часто приводило к выявлению других заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно невоспалительного артрита. Несмотря на высокий уровень ложноположительных результатов, авторы все же рекомендуют использовать данные инструменты, чтобы не упускать из виду пациентов с ПсА и обеспечить своевременное направление к ревматологу. Важно отметить, что результаты исследования CONTEST показали, что случаи энтезиального и аксиального поражения при ПсА трудно идентифицировать с помощью этих опросников и необходимы дальнейшие разработки универсальных опросников. В другом исследовании PREPARE отмечают, что PEST и ToPAS могут быть полезными инструментами скрининга ПсА в практике дерматовенеролога. В работе Уолша и соавт. также проводили оценку опросников PASE, PEST и ToPAS у пациентов с ПсО. В этой работе чувствительность инструментов скрининга была аналогична (68–85%) чувствительности исследования PREPARE (67–84%). Однако по сравнению с исследованием PREPARE специфичность была ниже как в исследовании CONTEST, так и в работе Уолша и соавт. (30–39% и 45–55% в сравнении с 64–75% соответственно). В еще одном исследовании оценивали эффективность инструментов PASE, PEST и ToPAS у пациентов с тяжелым

псориазом кожи, но без установленного ПсА. Была обнаружена более низкая чувствительность (24–41%) по сравнению с данными в исследовании PREPARE (67–84%). Таким образом, окончательного и однозначного суждения о наиболее подходящей скрининговой анкете до сих пор не найдено. Так же о необходимости разработки новых скрининговых опросников, в которых учитывался бы не только сам факт наличия боли в спине, но и ее характер, указывают Чамурлиева М.Н. и соавт. Кроме того, чувствительность и специфичность скрининговых тестов в разных популяциях и в их исследованиях могут различаться [29, 140, 141].

Простой скрининг псориатического артрита

Простой скрининг псориатического артрита (от англ. The Simple psoriatic arthritis screening, SiPAS) представляет собой еще один инструмент, предназначенный для диагностики ПсА. По сравнению с ToPAS, PASE, PEST, SiPAS состоит из 5 вопросов, что делает его кратким и простым инструментом скрининга ПсА для дерматологов с высокой сопоставимой чувствительностью и специфичностью. Установлено, что при SiPAS ≥ 3 чувствительность и специфичность опросника для диагностики ПсА составили 79% и 87% соответственно [30].

Индекс активности анкилозирующего спондилита

При оценке активности аксиальных поражений применяется BASDAI (индекс активности анкилозирующего спондилита, от англ. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [142,143], который учитывается при выборе схем терапии. Опросник для определения этого индекса содержит шесть вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. При значениях индекса BASDAI < 4 и отсутствии нарушений функций диагностируется низкая активность заболевания; значение BASDAI > 4 без нарушения функций или BASDAI < 4 в сочетании с нарушением функции соответствует умеренной активности ПсА; а при BASDAI > 4 и наличии функциональных нарушений принято считать, что ПсА протекает с высокой активностью.

1.2.6 Лечение псориатического артрита

Лечение ПсА, особенно его периферического поражения, долгое время приравнивалось к лечению ревматоидного артрита (РА). В настоящее время более глубокое изучение механизмов развития псориаза позволило разработать лекарственные средства (ЛС), направленные на ключевые клетки, цитокины, медиаторы воспаления, играющие центральную роль в патогенезе заболевания [63]. Международные сообщества выделяют различные схемы терапии ПсА. Они включают в себя следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), системные глюкокортикостероиды (сГКС); синтетические базисные противоревматические препараты (сБПВП) и антиметаболиты, таргетные БПВП, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), биоаналоги и другие методы терапии.

Терапевтические схемы должны быть индивидуализированы. При выборе терапии необходимо принимать во внимание клинические формы псориатического артрита (полиартрит, олигоартрит, энтезит, спондилит, псориаз), оценивать активность заболевания, лекарственный анамнез и влияние неблагоприятных факторов (полиартрита, повышенного уровня СОЭ/СРБ, структурных повреждений, дактилита, псориаза ногтей) [3, 63,143]. Причем воспалительный процесс в сухожилиях и суставах пальцев, поражение нитевых пластин также относят к факторам неблагоприятного прогноза из-за высокого риска развития эрозий суставов и спондилита. Коморбидные патологии (увеит, воспалительные заболевания кишечника, кардиоваскулярные нарушения) и сопутствующие заболевания также оказывают влияние на выбор тактики ведения пациента. Кроме того, решение о выборе схемы лечения должно приниматься совместно с пациентом, учитывая переносимость препарата, его стоимость и удобство использования, тем самым повышая комплаентность пациента к терапии. Эффективность

лекарственный средств варьируется и зависит от проявлений ПсА. Оценку эффективности проводят каждые 3-6 месяцев. Также необходим контроль активности патологического процесса, в случае необходимости возможен пересмотр схемы терапии.

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются первой линией терапии нетяжелых форм ПсА [144] и назначаются при увеличении активности заболевания для уменьшения симптомов артрита, энтезита, дактилита, спондилита. До начала терапии оценивают потенциальные риски от применения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. У пациентов с очень высоким риском следует избегать использования в терапии любых нестероидных противовоспалительных. Часто НПВС используют вместе с иммунодепрессантами и/или внутрисуставным введением глюкокортикоидов. Ранее назначались непрерывное лечение НПВС с целью замедлить рентгенологическое прогрессирование заболевания. Считалось, что длительное непрерывное (2-6 месяцев) использование нестероидных противовоспалительных препаратов в высоких дозах обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием в режиме «по требованию». Более того, при сохраняющемся болевом синдроме длительности терапии могли продлить более 6 месяцев. Однако в настоящее время рекомендованы циклы терапии по 2-4 недели. У пациентов с моно-олигоартритом длительность приема НПВС не должна превышать 1 месяц. Эффективность НПВС оценивают через 4–12 недель. При наличии ответа на терапию прием НПВС продолжают, при отсутствии – заменяют на другие лекарственные препараты. Предпочтительно использовать НПВС, обладающие высокой терапевтической активностью и минимальными побочными эффектами: производные арилукусусной кислоты по 150—200 мг/сут (вольтарен, диклофенак натрия, ортофен и др.), флурбипрофен (флугалин, фробен) в дозе 30 мг/сут, производные оксикамов (пироксикам или мелоксикам) [145].

Указанные группы препаратов имеют наименьшую выраженность почечных эффектов (особенно мелоксикам), так как селективно подавляют активность циклооксигеназы [145]. Во время лечения сБПВП прием НПВП обычно сохраняется. Доза НПВП может умижаться после достижения стойкого положительного ответа [146-148].

Системные глюкокортикостероиды

При моно- /олигоартрите, контролируемом полиартрите, дактилите, теносиновите, энтезитах для быстрого купирования воспалительных изменений в суставах и улучшения клинической картины рекомендовано локальное введение сГКС в область суставов, энтезов и по ходу сухожилий, избегая непосредственного введения в ткань сухожилия [58]. Данные препараты используются при агрессивном течении ПсА в случаях быстрого прогрессирования поражения суставов, высокой активности процесса, наличия лихорадки. Пероральное, внутримышечное, внутривенное введение, а также необоснованное назначение сГКС может приводить к дестабилизации псориаза кожи с формированием торпидного процесса и трансформации псориаза в неблагоприятные формы (пустулезный псориаз) [149]. При отсутствии возможности применять другую терапию, сГКС используют, но в низких дозах. Более предпочтительно комбинировать внутрисуставное введение сГКС с НПВС или другими препаратами, а целью быстрого подавления активного процесса, воспалительных изменений и клинического улучшения. Доказательств эффективности сГКС в терапии пациентов с ПсА, основанных на данных рандомизированных клинических исследований нет.

В терапии аксиальных поражений мало данных об эффективности сГКС, поскольку их необходимо вводить в относительно высоких дозах. В одном исследовании было показано, что признаки и симптомы АС улучшаются после кратковременного лечения дозами 50 мг/сут. [150]. Однако длительный прием в высоких дозах, по мнению авторов, повышает риск таких нежелательных реакций как остеопороз, гиперлипидемия, инсулинорезистентность.

В исследовании Haroon M. И соавт. сравнивалась эффективность сГКС при аксиальном псориатическом артрите и активным АС [149]. В контрольной группе были пациенты с невоспалительной болью в спине. Всем участникам исследования была проведена однократная внутримышечная инъекция сГКС пролонгированного действия (триамцинолона ацетонид 80 мг). Было выявлено, что на 2-й неделе после лечения кортикостероидами у пациентов с аксПсА было значительно большее улучшение среднего значения ASDAS по сравнению с пациентами с АС ($1,43 \pm 0,39$ и $1,03 \pm 0,30$, соответственно, $p = 0,004$), а также по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). На 4-й неделе аналогичная тенденция выраженного улучшения ASDAS наблюдалась среди пациентов с аксПсА по сравнению с пациентами с АС ($1,09 \pm 0,32$ против $0,77 \pm 0,27$, $p = 0,007$) и контрольной группой ($p < 0,001$). Точно так же средний показатель BASDAI, оценка боли в позвоночнике по визуальной аналоговой шкале, ASQoL и BASFI значительно улучшились у пациентов с ксПсА по сравнению с пациентами с АС и контрольной группой на 2-й неделе. Эта тенденция также в значительной степени сохранялась на 4-й неделе. Авторы считают, что аксиальное воспаление у пациентов с ПсА значительно лучше поддается лечению кортикостероидами, чем у пациентов с АС [145]. По этим причинам сГКС не включены в рекомендации ASAS, EULAR [21].

Базисные синтетические противоревматические противовоспалительные препараты (сБПВП) и антиметаболиты

Ранее лечение ПсА (особенно периферических поражений) было схоже с терапией РА, при котором метотрексат (МТ) показывал хорошую эффективность. Кроме того, хороший клинический ответ на терапию МТ наблюдался и при псориазе кожи. Однако в настоящее время мнения относительно эффективности МТ при ПсА расходятся. Большинство международных и российских сообществ не поддерживают использование МТ в качестве первой линии терапии при тяжелом ПсА. В недавнем Кохрановском систематическом обзоре было показано, что в низких дозах (≤ 15 мг/неделю) немного эффективнее плацебо при терапии ПсА [151]. Также

все еще недостаточно данных о влиянии МТ на структурные изменения. В другом исследовании было показано, что МТ в высоких дозах при внутривенном введении в течение 8 недель был эффективнее плацебо у 21 пациента. Однако наблюдалась высокая частота побочных эффектов, в том числе один летальный исход (осложнение костномозговой аплазии). В другом исследовании при приеме МТ сообщалось о положительной динамике со стороны кожного процесса в виде уменьшения площади поражения, однако МТ не был эффективнее плацебо при оценке активности ПсА, утренней скованности или количества болезненных и припухших суставов [152]. Следует отметить, что количество участников исследования было невелико ($n = 37$), а МТ применяли перорально в дозе ≤ 15 мг/неделю. В шестимесячном двойном рандомизированном контролируемом исследовании с большей выборкой пациентов ($n = 221$) с активным ПсА также сравнивали МТ 15мг/нед. с плацебо [153]. Первоначальная доза МТ была 7,5 мг в неделю, а затем ее увеличивали до 10 мг и 15 мг в неделю на 4 и 8 неделе, соответственно. При необходимости исследователи могли увеличить дозу метотрексата до 20 мг в неделю спустя 4 месяца и до 25 мг в неделю спустя 5 месяцев терапии. Через 5 месяцев 78% пациентов получали 15 мг/нед и только 11% получали более высокие дозы. При оценке эффективности МТ на ПсА (ACR20, DAS28) не было выявлено каких-либо различий по сравнению с плацебо. Кроме того, линейный регрессионный анализ не показал значительного влияния на индивидуальные показатели, такие как количество болезненных или припухших суставов, уровень С-реактивного белка, баллы по ВАШ боли. Наконец, МТ значительно снизил только общие оценки пациента и эксперта, что отражает пограничное свойство МТ модифицировать симптомы. Тем не менее, только 11% пациентов получали >15 мг/нед. и данные пациенты не были включены в анализ. Эффективность монотерапии метотрексатом также изучалась в ретроспективном исследовании TISORA при раннем псориатическом артрите [154]. В этом открытом исследовании 188 пациентов получали метотрексат в течение первых 12 недель исследования.

Более половины получали метотрексат перорально в дозе ≥ 15 мг/неделю, при этом 86 пациентам через 12 недель была изменена доза до 25 мг/неделю. Клинические конечные точки оценивались через 12 недель. Доля больных, достигших минимальной активности заболевания, составила 22,4%. Доля пациентов с дактилитом значительно уменьшилась – у 37 из 59 пациентов с исходным дактилитом наблюдалось полное излечение. Для пациентов с энтезитом на исходном уровне среднее изменение оценки энтезита было нулевым. Хотя предполагалось, что МТ более эффективен при полиартикулярном, чем при олигоартикулярном поражении, в этом *post hoc* анализе различия между этими формами были больше связаны с показателями исхода, чем с дифференциальным ответом на МТ, как предполагают авторы.

Несмотря на то, что в некоторых странах МТ является системным препаратом первой линии при лечении псориаза кожи средней и тяжелой степени у взрослых, он назначается в основном пациентам с упорным псориазом кожи, который не реагирует на другие методы лечения, селективная фототерапия 311нм, ПУВА-терапия, ретиноиды [155]. Однако назначение МТ в международной практике все еще различается. В недавнем обзоре только 57% дерматологов во Франции назначали МТ в качестве системного лечения первой линии псориаза у взрослых [156]. В недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивалась эффективность подкожного введения МТ в дозе 17,5 мг в неделю, которую можно было увеличить до 22,5 мг в неделю в случае неадекватного ответа после 8 недель приема. Только у 41% пациентов в группе МТ было достигнуто PASI75 по сравнению с 10% в группе плацебо [157]. Эти результаты были подтверждены в проспективном, многоцентровом исследовании, показывающем, что PASI75 достигли 38,3% пациентов с псориазом [158]. Однако при анализе результатов исследований следует учитывать, что требуется 10–16 недель для оценки эффективности МТ (в соответствии с кинетикой молекулы) [159]. В другом исследовании, проведенном в Нидерландах и включающем 142 пациента, было показано, что у 63% с ПсА

сохраняется активность заболевания после приема МТ [160]. Также МТ оказывает умеренное влияние на поражение ногтей. Из-за медленного роста ногтевых пластин данные о влиянии МТ на псориатическое поражение ногтей ограничены из-за непродолжительного периода наблюдения в соответствующих исследованиях. В исследовании METOP сравнивали эффективность подкожного введения метотрексата с плацебо. Только у 13,6% всех пациентов с исходным поражением ногтей наблюдалось полное исчезновение симптомов [157]. Учитывая все эти данные при терапии метотрексатом было бы целесообразнее использовать более высокие дозы и подкожный или внутримышечный путь введения для оптимизации лечения. Однако дальнейшие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности МТ, вероятно, вряд ли будут проводиться в будущем из-за этических соображений и трудностей с набором участников [159].

Пациенты с ПсА с аксиальным поражением, структурными изменениями в суставах, тяжелыми поражениями кожи, по мнению экспертных групп, должны получать раннее лечение таргетной терапией, а не метотрексатом. Данных, подтверждающих какую-либо пользу МТ при лечении аксиального ПсА, недостаточно. Полноценные исследования, оценивающие пользу МТ при аксиальных поражениях у пациентов с ПсА, отсутствуют. Поэтому международные сообщества не рекомендуют использование МТ в таких случаях [21, 161]. Кроме того, следует учитывать побочные эффекты МТ и лекарственную переносимость. Наиболее распространенные побочные эффекты включают желудочно-кишечные расстройства, нарушения функции печени и респираторные симптомы. Наиболее серьезными побочными эффектами, связанными с МТ, являются медуллярная аплазия и метотрексатная пневмония. Однако эти побочные эффекты встречаются редко. Желудочно-кишечные расстройства являются одной из основных причин прекращения приема МТ – отмена МТ была в 8–33% случаев в течение первых 6 месяцев лечения. Другой частой причиной

отмены МТ самостоятельно пациентом являются субъективные ощущения, прежде всего утомляемость. Около одной трети пациентов с ПсА прекращают прием МТ, ссылаясь на непереносимость [162]. Кроме того, у пациентов с ПсА может быть в большей степени выражена гепатотоксичность при приеме МТ, чем у пациентов с РА [163].

С 2015 года ACR, GRAPPA, EULAR и другие международные сообщества ограничивают использование МТ в качестве условной первой линии терапии ПсА с ранним переходом на таргетные препараты. С 2018 года были опубликованы различные руководства ACR, GRAPPA, EULAR. Указано, что МТ в монотерапии и комбинации с таргетными препаратами может быть эффективен при терапии псориаза кожи, энтезитов, дактилитов и псориаза ногтей [58, 164-166]. Однако согласительные документы не содержат четких рекомендаций относительно комбинированного лечения.

Другие базисные противовоспалительные препараты чаще используют при наличии противопоказаний к применению метотрексата [144]. Сульфасалазин – это длительно действующий препарат, который оказывает иммунодепрессивное, противовоспалительное действие и эффективен при симметричном артрите и артрите, ассоциирующемся со спондилитом у больных ПсА. Назначение сульфасалазина в дозе 2,0 г/сут. на протяжении 36 недель уменьшает боль в суставах, чувство скованности, снижает активность заболевания. Важно отметить, что данный препарат не вызывает обострения псориаза кожи. Чаще всего сульфасалазин назначают при минимальной и умеренной активности ПсА и небольшом количестве пораженных суставов [143]. Другой сБПВП, лефлуномид, оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффекты и назначается при ПсА в случае торпидного течения, неэффективности или плохой переносимости других БПВП, включая и метотрекса. Однако несмотря на то, что лефлуномид положительно влияет на кожные проявления ПсА, его не рекомендуют использовать при экссудативном, пустулезном или эритродермическом псориазе [143]. Циклоспорин А (ЦсА) эффективен как при

периферическом артрите, так и при псориазе кожи. Рекомендовано назначать препарат в минимально эффективной дозе (2,5–5 мг/кг/сут) не более, чем на 2 года в связи с нефро-, кардио- и гепатотоксичностью [167]. Однако даже при длительном применении ЦсА не останавливает рентгенологическое прогрессирование заболевания, а при возникновении побочных явлений дозу препарата необходимо снижать на 25%. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. Отмечают случаи эффективности терапии ЦсА в комбинации с МТ и ингибиторами ФНО- α , однако комбинированное применение не рекомендуется из-за высокого риска развития нежелательных реакций [168].

Доказательств эффективности сБПВП при лечении аксиальных поражений нет. Поэтому их не рекомендуют использовать для лечения пациентов с изолированным аксиальным спондилоартритом. Данных об эффективности сБПВП в терапии аксПсА также недостаточно.

Базисные таргетные синтетические противоревматические противовоспалительные препараты (тсБПВП)

В настоящее время преобладает таргетная терапия ПсА [63]. Важной целью терапии является увеличение клинической ремиссии и предотвращение структурных повреждений. Поэтому в последних рекомендациях предлагают перейти с НПВС или МТ на синтетические или таргетные БПВП, допуская возможность комбинированной с МТ терапии. Также подчеркивается, что при аксиальных поражениях нежелательно начинать лечение с синтетических базовых БПВП. В качестве препаратов первой линии терапии все же отдают предпочтение таргетным синтетическим БПВП, к которым относятся ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) и ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, упадацитиниб), особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания и плохими прогнозами. Исследования пациентов с эрозивными формами ПсА показывают, что терапия таргетными БПВП была значительно лучше по сравнению с монотерапией МТ.

К тсБПВП относится избирательный ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ-4), апремиласт, который имеет благоприятный профиль безопасности и в настоящее время все чаще используется в качестве терапии первой линии у пациентов с ПсО и ПсА. Данный препарат уменьшает продукцию продукции ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-23А, ФНО- α наряду с увеличением синтеза ИЛ-10. При использовании апремиласта отмечается высокая терапевтическая эффективность при псориазе кожи, энтезитах и других суставных проявлениях ПсА. При этом отмечен устойчивый ответ на терапию в течение длительного времени. Ампремиласт имеет лучший профиль безопасности относительно случаев развития оппортунистических инфекций, новообразований или сердечной недостаточности по сравнению с другими биологическими агентами. Однако все еще недостаточно данных о влиянии на рентгенологические проявления артрита и спондилита, поэтому ампремиласт не рекомендуют в качестве универсального средства для лечения ПсА.

К другим тсБПВП, зарегистрированным на территории Российской Федерации, относятся тофацитиниб и упадацитиниб. Являясь пероральными ингибиторами активации JAK-сигнального пути и STAT, данные препараты по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) SELECT-PsA1 и SELECT-PsA2 способствуют снижению активности артрита, дактилита, энтезита, замедляют прогрессирование структурных изменений. В настоящее время ведутся дискуссии относительно разработки ингибиторов тирозинкиназы 2, которая относится к семейству JAK-киназ и блокирует ИЛ-12, ИЛ-23 и тип 1 ИФН- γ . Есть единичные исследования, в которых описаны риски венозной тромбоземболии, включая легочную эмболию, при использовании ингибиторов JAK-киназ [63,143].

Генно-инженерные биологические препараты

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – группа лекарственных средств с высокой специфичностью и селективным действием на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, благодаря чему достигается минимальное влияние на механизмы

функционирования иммунной системы в целом. ГИБП назначаются в случаях тяжелого, устойчивого к ранее проводимой терапии псориаза кожи и ПсА и в настоящее время не являются препаратами первой линии терапии. Основными показаниями для назначения ГИБП у пациентов с ПсА являются: высокая активность ПсА, неэффективность или непереносимость сБПВП или тсБПВП, отсутствие ремиссии и/или достижения минимальной активности заболевания при лечении указанными препаратами на протяжении 3-6 месяцев, при наличии или появлении эрозий суставов [63]. Терапия ГИБП высокоэффективна при купировании клинических проявлений псориаза, помогает снизить активность патологического процесса, останавливает рентгенологическое прогрессирование, а также выражено улучшает качество жизни больных. При назначении биологических препаратов учитываются не только активность и клиническая форма заболевания, сопутствующие, коморбидные состояния (в том числе перекрестные аутовоспалительные патологии – ВЗК, увеит), наличие инфекционных заболеваний, но и режим дозирования, способ введения и доступность ГИБП, его иммуногенность, возможность применения в комбинации с другими терапевтическими методами, эффективность и безопасность в каждом конкретном случае, а также предпочтения пациента. Поэтому выбор генно-инженерной биологической терапии осуществляется персонализировано. В последние годы ГИБП рекомендуется назначать в случае недостаточного ответа на сБПВП, минуя ингибиторы янус-киназ или апремиласт. Ожирение, курение, жировой гепатоз, депрессивные состояния, атеросклероз сонных артерий являются предикторами вероятной низкой эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами у больных псориазом и псориатическим артритом. В настоящее время на территории РФ зарегистрировано ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол, адалимумаб) и ингибиторы ИЛ (устекинумаб, иксекизумаб, секукинумаб, нетакимаб, гуселькумаб, ризанкизумаб) [63, 143].

Давно доказана важная роль ФНО- α как ключевого цитокина в патогенезе таких аутовоспалительных заболеваний как РА, СА и ПсА. Препараты, ингибирующие ФНО- α (ингФНО- α) и их биоаналоги имеют большую специфичность действия по сравнению с обычными БПВП и в настоящее время активно используются в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи и суставно-суставной системы, устойчивых к стандартным схемам терапии. К ингФНО- α относят: инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, которые представляют собой моноклональные антитела, этанерцепт, состоящий из белка рецептора p75, связанного с кристаллизуемым фрагментом человеческого Ig, и цертолизумаба пэгол — Fab-фрагмент антитела к ФНО, конъюгированный с полиэтиленгликолем [3]. Препараты из данной группы высокоэффективны не только в отношении купирования клинических проявления псориаза и ПсА, но и замедляют рентгенологическое прогрессирование поражений суставов. Согласно РККИ ингФНО- α в отличие от сБПВП более эффективны в лечении энтезита и аксиальных поражений. Ингибиторы ФНО- α не отличаются между собой как по клинической эффективности, так и по переносимости при длительном применении [169-173]. До недавнего времени ингибиторы фактора некроза опухоли были почти единственным вариантом лечения для пациентов с ПсА и аксиальным спондилоартритом. В терапии аксиальных повреждения при спондилоартрите использовались НПВС/ селективные ингибиторы ЦОГ-2 как первая линия терапии, при неэффективности которых или при BASDAI ≥ 4 или ASDAS $\geq 2,1$, назначались ингибиторы ФНО- α . Кроме того, такие ЛС назначались при активности процесса на МРТ (признаки отека костного мозга) и высоких уровнях СРБ. В настоящее время по данным EULAR 2022 высокие уровни СРБ не характерны для аксПсА. Ингибиторы ФНО- α улучшают признаки и симптомы ПсА, функциональную подвижность, снижают СРБ, снижают аксиальное воспаление, улучшая качество жизни и продуктивность пациента. Однако до 30-40% пациентов со спондилоартритом имеют недостаточный эффект или не переносят терапию препаратами анти-ФНО- α .

При неэффективности одного ингибитора ФНО- α пациента переводят на лечение другим ингибитором ФНО- α или ингибиторами ИЛ-17 или ИЛ-12/23.

Определение важной роли оси ИЛ-17/ИЛ-23 в патогенезе ПсА и псориаза послужило поводом разработки ГИБП, направленных на подавление активности именно этих молекул. Устекинумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело против субъединицы p40 ИЛ-23 и ИЛ-12, а гуселькумаб, ризанкизумаб и тилдракизумаб – против субъединицы p19 ИЛ-23. В РККИ была продемонстрирована высокая эффективность и профиль безопасности данных препаратов при периферическом артрите, энтезите, дактилите, кожном поражении и поражении ногтей [173, 174]. Согласно результатам III фазы РККИ NAVIGATE гуселькумаб может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с псориазом, которые не получали ранее устекинумаб. Также показано, что блокада только ИЛ-23 является патогенетически обоснованным методом лечения псориаза. Согласно исследованиям гуселькумаб, ризанкизумаб эффективны в лечении всех основных проявлений ПсА, однако все еще очень мало РККИ, подтверждающих эффективность ингибиторов ИЛ-23 при аксиальных проявлениях ПсА. Пациенты с ранним ПсА, получавшие гуселькумаб достигли ремиссии по DAPSA или низкой активности заболевания по DAPSA через шесть месяцев терапии. Все пациенты с аксиальным заболеванием сообщили об уменьшении воспалительной боли в пояснице на 24-й неделе со средним значением BASDAI 2,98. Данное исследование подтверждает эффективность и безопасность гуселькумаба при периферических и аксиальных проявлениях ПсА.

В многочисленных исследованиях было доказано, что ключевую роль что в развитии энтезитов, раннего воспаления периферических и межпозвоночных суставов, костного повреждения играет именно интерлейкин -17A (ИЛ-17A). Ингибиторы ИЛ-17A (секукинумаб, нетакимаб) демонстрируют эффективность при лечении многих патологических состояний, включая псориаз кожи, энтезит, синовит, спондилоартрит [12, 35,

37, 175]. Препараты, направленные на блокаду ИЛ-17, предотвращают развитие эрозий костей, аномальных очагов формирования костной ткани, тормозят рентгенологическое прогрессирование в короткие сроки после начала применения, воздействуют на костное ремоделирование, что демонстрирует важную роль в терапии псориатического артрита [176]. Отмечается позитивное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, заметное улучшение их качества жизни. Поэтому в настоящее время ведутся исследования не только по оценке эффективности ингибиторов ИЛ-17А в лечении псориаза [175] и псориатического артрита, но и обсуждается возможность их раннего назначения при доклинической стадии аксиальных поражений с целью предупреждения прогрессии патологического процесса и инвалидизации [12,37].

Многочисленные исследования подтверждают позитивное влияние использования анти-ИЛ-17А при спондилоартрите и псориатическом артрите в виде быстрого и значительного уменьшения боли в спине. Масштабные клинические исследования, такие как FUTURE и PSARTROS, сообщают об эффективности раннего применения ингибиторов ИЛ-17А в терапии псориатического артрита. У 80% пациентов на фоне терапии ингибитором ИЛ-17А, отмечается полное разрешение дактилитов и у более, чем 70% пациентов наблюдается полное разрешение энтезитов, а также клиническая ремиссия синовитов, остановка катаболических и анаболических изменений костей. Кроме того, при терапии ингибиторами ИЛ-17А у 60% пациентов с ПсА и аксиальными артритами ASAS20 достигали уже на 12 неделе. Через 24 недели терапии разрешение синовита по данным МРТ коррелировало с оценкой пациентами боли в суставах (с учетом визуальной аналоговой шкалы).

Нежелательными явлениями при использовании ингибиторов ИЛ-17А являются инфекционные заболевания. Однако в исследовании Erdes и соавторов не было обнаружено различий в частоте инфекций в группах ингибиторов ИЛ-17 по сравнению с плацебо. Достоверное снижение артралгии, синовита и воспаления по данным МРТ, а также отсутствие

прогрессирования эрозий у пациентов с псориазом и очень ранним псориатическим артритом дает возможность обоснования ранней терапии ингибиторами ИЛ-17 с целью предотвращения прогрессии псориатического артрита [177-183].

Комбинированные схемы терапии

Генно-инженерные биологические препараты можно назначать как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Считается, что непосредственно МТ не влияет на эффективность, а только увеличивает терапевтическую «поддержку» ГИБП. На фоне применения всех генно-инженерных биологических препаратов в большей или меньшей степени существует риск образования нейтрализующих антител, приводящий к снижению эффективности терапии. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ПсА применение метотрексата в дозе не менее 15 мг/неделю снижает риск образования нейтрализующих антител (АТ). Такая комбинированная схема терапии снижает иммуногенность ГИБП, улучшая выживаемость препаратов [185]. Факт формирования нейтрализующих АТ очень важно учитывать не только при оценке эффективности терапии, но и при прогнозировании долгосрочной перспективы, так как пациенты со спондилоартритами в основном молодого возраста и им требуется длительные курсы терапии. Интересно, что в исследовании de Jong и соавт. изучалась вероятность сохранения ремиссии, вызванная ингибитором ФНО-а и метотрексатом, у пациентов с ранним псориатическим артритом после отмены ФНО-а. На 50-й неделе у 6 из 8 (75%) пациентов из группы с метотрексатом по сравнению с 10 из 18 (56%) пациентов из исходной группы метотрексат+ ингибитор ФНО-а была ремиссия по DAS-CRP ($p = 0,347$). Принимая во внимание общую популяцию исследования, 6 из 24 (25%) исходной группы метотрексата по сравнению с 10 из 26 (38,5%) исходной группы метотрексата + ингФНО-а были в ремиссии по DAS на 50-й неделе ($p = 0,308$). Ремиссия, достигнутая при начальной комбинированной терапии ингибиторами ФНО-а и метотрексатом при раннем ПсА, сохраняется при монотерапии МТ примерно

у половины пациентов [186-188]. В регистре NOR-DMARD сопутствующая терапия МТ ассоциировалась с лучшей выживаемостью ингибиторов ФНО-а в течение 1 года у пациентов с ПсА [189]. Другое исследование из этого регистра выявило схожий ответ эффективности на ингибиторы ФНО-а у пациентов с сопутствующей терапией МТ и без него, но выживаемость препарата была выше у пациентов, получавших комбинированное лечение [190]. Влияние МТ на лекарственную выживаемость было наиболее заметным у пациентов, получавших инфликсимаб. Однако анализ данных канадской клинической базы данных и реестра Rhumadata показал, что сопутствующая терапия МТ не продемонстрировала улучшенной 5-летней выживаемости при применении адалимумаба или этанерцепта [191]. Ретроспективный анализ 487 пациентов с ПсА, получавших лечение устекинумабом в Венгрии, показал, что сопутствующая терапия МТ не оказывала существенного влияния на выживаемость устекинумабом [192]. В настоящее время нет четких данных о лекарственной выживаемости ингибиторов ИЛ-17 или ингибиторов JAK-киназ при добавлении МТ [193].

Эффективность комбинированной терапии ГИБП с МТ по сравнению с монотерапией ГИБП все еще изучается. Рандомизированные исследования показали, что одновременное применение метотрексата повышает эффективность ингибиторов ФНО-а при РА, но преимущества при ПсА не было обнаружено [187, 188].

Терапия с использованием большинства ингибиторов ФНО-а (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб) показывала аналогичную эффективность при активном ПсА с метотрексатом и без него. В систематическом обзоре исследований с применением комбинированной терапии (ингибиторы ФНО-а и МТ) при ПсА также приводят схожие результаты. Другие рандомизированные контролируемые исследования не выявили или выявили незначительные различия в эффективности лечения периферического ПсА между пациентами, получающими метотрексат или не получающими его. При сочетании метотрексата с этанерцептом также не было

выявлено различий в эффективности при монотерапии только этанерцептом. В другом обсервационном исследовании специально изучались эффекты добавления или отмены метотрексата у пациентов с ПсА, получающих адалимумаб (n = 1424). Пациентам с ПсА, которым добавили или отменили прием метотрексата, продемонстрировали схожие умеренные улучшения среднего балла по шкале DAS28 через 6 месяцев после добавления метотрексата (с 3,36 до 3,24) и после отмены метотрексата (с 2,54 до 2,43) [194]. Данные относительно ингибиторов ИЛ-17 аналогичны. Было показано, что при терапии иксекизумабом пациентов с ПсА сохраняется схожая эффективность в течение 1 года лечения, с сопутствующей терапией метотрексатом или без нее [195]. Подобные данные приводят и в исследовании Spirit-H2H. Иксекизумаб показывал схожую эффективность независимо от сопутствующего применения метотрексата [196]. Так же анализ 2049 пациентов с ПсА из четырех исследований III фазы не показал выраженной разницы между результатами эффективности у пациентов с одновременным применением секукинумаба с метотрексатом и без него. Данные другого исследования подтвердили, что дополнительное введение метотрексата не оказало положительного влияния на эффективность ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаба) при артрите, энтезите, дактилите, поражении кожи [197-198].

Данных по изучению эффективности комбинированной терапии МТ с ингибиторами JAK–киназ недостаточно. Согласно имеющимся данным, при приеме метотрексата и тофацитиниба не было отмечено клинически значимых изменений в активности заболевания при отмене. В исследованиях III фазы SELECT эффективность упадацитиниба при ПсА в целом была одинаковой при моно- или комбинированной терапии. Недавний метаанализ 15 исследований не выявил клинического улучшения исходов ПсА при монотерапии СБВП или комбинации с МТ [199-201].

Другие методы терапии

К нефармакологическим методам терапии также относят лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, иглоукалывание, санаторно-

курортное лечение и другие способы нормализации состояния пациентов с псориатическим артритом. Также для повышения эффективности терапии пациентам рекомендуется нормализовать массу тела (при повышенном ИМТ), отказаться от курения. В небольших исследованиях «случай-контроль» показано умеренное и кратковременное анальгезирующее действие иглоукалывания, положительное влияние магнитотерапии и лазеротерапии, бальнеолечения. Несмотря на это, влияние на прогноз заболевания не доказано. Кроме того, ранее в качестве дополнительной терапии ПсА использовали методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмафереза, гемосорбции, мембранного плазмафереза и др.), а также ВЛОК, УФОК с целью снижения активности заболевания, увеличения периодов ремиссии, сокращения сроков лекарственного лечения [145]. В последнее время изучается эффективность физических упражнений при аксиальных повреждениях. Что касается лечебной физкультуры при аксСпА, многочисленные систематические обзоры пришли к выводу, что контролируемая лечебная физкультура является эффективным и безопасным вариантом лечения, приводящим к небольшому или умеренному уменьшению боли, активности заболевания, функциональной способности и осевой подвижности. Однако данные методы не получили широкого применения в связи с недоказанной эффективностью [202].

Хирургические методы лечения необходимы в случаях устойчивого к терапии синовита или развития необратимых выраженных структурных повреждений в суставах, значительно нарушающих функционирование пациента и его снижающие качество его жизни [145].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 I этап исследования

2.1.1 Дизайн исследования

Первый этап исследования состоял из ретроспективной части в виде проведения множественного (с использованием двух или более скрининг-тестов) оппортунистического (выявление заболевания или факторов риска) скрининга по изучению клинико-инструментальной характеристики аксиального поражения у больных псориазом кожи и проспективной части (проспективное обсервационное многоцентровое исследование) с использованием специально созданного опросника, который пациенты заполняли на первичном приеме врача-дерматовенеролога. После прохождения опросника пациентов направляли на ревматологическое обследование с целью подтверждения/исключения ранних признаков псориатического артрита, в том числе ранних признаков аксиальных поражений.

I этап проводился на базе клинических центров:

- ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия
Управления делами Президента Российской Федерации
- ФГБУЗ ЦМСЧ119 ФМБА России
- АО «Институт пластической хирургии и косметологии»
- ГБУ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер»
- Клиника ООО «Три поколения»

2.1.2 Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения больных в исследование: возраст 18 лет и старше, подтвержденный псориаз кожи, без установленного ранее ПсА, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения

Критерии невключения: возраст менее 18 лет, диагностированный ПсА, отсутствие данных о предшествующей терапии, добровольный отказ от участия в исследовании, низкая комплаентность пациента.

Критерии исключения

Критерии исключения: наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний, беременность, период лактации, иммунодефицитные состояния.

2.1.3 Методы исследования на I этапе

Анкетирование пациентов

На I этапе исследования у пациентов проводился сбор информации с использованием заранее разработанного списка вопросов, т.е. анкеты. Анкетирование включало 20 основных вопросов и 12 уточняющих вопросов с небинарным вариантом ответа (в свободной форме). Вопросы включали в себя данные об анамнезе жизни, анамнезе заболевания, наличия симптомов со стороны костно-суставной системы, а также о методах терапии, которые проводились пациентам ранее. Предварительно было проведено пилотирование анкеты на нескольких респондентах. Было выявлено, что в анкете отсутствуют погрешности формулировок и она проста для понимания.

После анкетирования пациентов было проведено формирование массива информации в виде единой базы данных. Образец анкеты пациентов указан в приложении А.

Клинические методы

Всем пациентам проводились клинические обследования – сбор анамнеза заболевания и жалоб, физикальное обследование. Площадь поражения кожи оценивалась по BSA (Body Surface Area). При вовлечении <3% она считалась незначительной, 3–10% – умеренной и >10% – распространенной. При определении BSA считали, что одна ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. Для определения степени тяжести кожного процесса использовали индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index). Индекс PASI <10 баллов соответствует легкой, ≥11 баллов – среднетяжелой и тяжелой степени псориаза. При целенаправленном опросе всем пациентам проводили оценку ВБС по критериям Международного общества по оценке спондилоартритов ASAS. ВБС квалифицировали как постоянную или эпизодическую. Эпизодической считали боль длительностью в целом >3 мес, но имеющую непостоянный характер. У пациентов, сообщивших о наличии эпизодической боли в шее/спине, оценка ВБС проводилась при появлении этой боли. Несмотря на эпизодический характер боли, при обострениях имелись все признаки ВБС согласно критериям ASAS. Качество жизни пациентов с псориазом оценивали согласно дерматологическому индексу качества жизни ДИКЖ. При ДИКЖ ≥10 степень влияния псориаза расценивали как выраженное. Тяжесть псориазической ониходистрофии оценивалась после исключения микотического поражения ногтей и с использованием индекса определения тяжести псориазического поражения ногтевых пластинок NAPSI.

Специальные методы

Все пациенты заполняли модифицированный скрининговый опросник mPEST и опросник SiPAS, после чего их осматривал дерматовенеролог для выявления основных клинических симптомов ПсА. При mPEST ≥3 балла

дерматовенеролог предполагал наличие ПсА, при mPEST <3 баллов – отсутствие ПсА.

Был проведен анализ литературных данных и имеющихся доступных инструментов скрининга ранних форм псориазического артрита. На основании имеющихся опросников выявления псориазического артрита (PEST, mPEST, SiPAS, ToPAS) нами был разработан возможный универсальный скрининг ранних проявлений псориазического артрита у пациентов с псориазом кожи с учетом аксиальных поражений, который могли бы использовать в своей практике дерматовенерологи, ревматологи и специалисты других специальностей. Пациенты проходили опросник на первичном приеме врача-дерматовенеролога.

Статистические методы анализа

Формирование баз данных и обработку данных проводили при помощи программ MS Excel. Статистический анализ данных проводили при помощи специализированных программ SPSS Statistics v. 26.0 и StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

На первом этапе все количественные данные проверяли на подчинение нормальному закону распределения при помощи критерия Колмагорова-Смирнова (в случаях, если выборка более 50 человек) и Шапиро-Уилка (в случаях, если выборка менее 50 человек). Если $p > 0,05$, то выборка подчиняется НЗР, если $p < 0,05$, то выборка не подчиняется НЗР.

В случаях, если выборка подчинялась НЗР, то описывали при помощи среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнительный анализ проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента.

В случаях, если выборка не подчиняется НЗР, то описывали данные в виде медианы и 25% и 75% перцентилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Сравнительный анализ двух выборок проводили помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

При множественном сравнении данных в случае, если выборки подчинялись НЗР, применяли метод ANOVA. В случае, если выборки не

подчинялись НЗР, то применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Апостериорный попарный анализ проводился с поправкой Бонферрони.

Категориальные данные описывались в виде абсолютных значений (количество человек) и относительных значений (процентная доля, частота встречаемости, %).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). При значениях ожидаемого явления менее 10 использовали точный критерий Фишера.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

В случаях, если $p < 0,05$ то различия между группами считались статистически значимыми, если $p > 0,05$ то различия статистически не значимы.

В работе проводился расчет отношения шансов ОШ (отношения шансов наступления исхода при наличии фактора к шансам наступления исхода при отсутствии фактора). Результаты расчета ОШ описывались по следующим правилам: если $ОШ > 1$ – Фактор увеличивает шансы развития исхода в $ОШ$ раз (прямая связь), если $ОШ < 1$ – Фактор уменьшает шансы развития исхода в $1 / ОШ$ раз (обратная связь). 95% ДИ: $A - B > 1, B > 1$ – Фактор статистически значимо увеличивает шансы исхода ($p < 0,05$), $A < 1, B < 1$ – Фактор статистически значимо уменьшает шансы исхода ($p < 0,05$), $A < 1, B > 1$ – Влияние фактора статистически не значимо ($p > 0,05$).

На I этапе был проведен анализ бинарной логистической регрессии (БЛР) с целью получения прогностической модели для расчета вероятности того, будут ли пациенты удовлетворять или не удовлетворять критериям ASAS. В анализ были включены такие факторы, как «Боль в шее», «Боль воспалительная в позвоночнике», «Скованность в шее», «Скованность в позвоночнике», «PASI», «BSA» и «mPEST» (анализ 1).

Результатом бинарной логистической регрессии выступает уравнение вида

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

где: p – вероятность наступления исхода в долях единицы,

z – показатель степени в логистической функции,

x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – const, постоянная

e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)

Суть метода логистической регрессии – в нахождении коэффициентов a_1, \dots, a_n и константы a_0 и построении модели – уравнения регрессии

Используемый метод бинарной логистической регрессии: «Пошаговый вперед Вальда»

$$Z = 2,275 * x_1 + 1,372 * x_2 + 0,913 * x_3 - 3,441$$

X_1 – Боль в позвоночнике (0/1 – есть/нет)

X_2 – Скованность в шее (0/1 – есть/нет)

X_3 – Скованность в позвоночнике (0/1 – есть/нет)

При следующем анализе бинарной логистической регрессии учитывались такие факторы, как «Возраст», «Возраст дебюта Пс», «Возраст начала болей», «Боли в суставах у пациентов», «Боли в суставах у родственников», «Опухлость пальцев», «Боль в шее», «Скованность в шее», «Боль в позвоночнике/спине», «Когда появилась боль (возраст)», «PASI», «BSA», «mPest» (анализ 2).

Результатом бинарной логистической регрессии выступает уравнение вида

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

где: p – вероятность наступления исхода в долях единицы,

z – показатель степени в логистической функции,

x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – const, постоянная

e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)

Суть метода логистической регрессии – в нахождении коэффициентов a_1, \dots, a_n и константы a_0 и построении модели – уравнения регрессии

Используемый метод бинарной логистической регрессии: «Пошаговый вперед Вальда»

$$Z = 0,057 * x_1 + 0,236 * x_2 - 4,4 * x_3 - 2,557 * x_4 - 5,145$$

X_1 – возраст дебюта (лет)

X_2 – возраст дебюта болей в спине/шее (когда появилась боль, лет)

X_3 – Боли в суставах у пациентов (1/0 есть/нет)

X_4 – Скованность в шее (1/0 есть/нет)

Метод БЛР: метод исключения Вальда.

При помощи сравнительного анализа были выбраны факторные признаки (количественные переменные и качественные переменные, измеренные по номинальной шкале). Результативный признак БЛР – качественная бинарная переменная.

Диапазон значений P лежит в интервале от 0 до 1 (0% до 100%).

Решение о принадлежности объекта к одному из классов принимается в зависимости от разницы P и порога классификации L :

$P \geq L \Rightarrow$ положительный исход (ASAS удовлетворяет)

$P < L \Rightarrow$ отрицательный исход (ASAS не удовлетворяет)

Точку cut-off определяли при помощи ROC-анализа. ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – метод, используемый для представления результатов бинарной классификации, позволяющий оценить качество (диагностическую эффективность) прогностической модели, а также найти

оптимальное значение порога классификации (точка «cut-off»). ROC-кривая показывает прямую зависимость чувствительности (Se) от доли неверно классифицированных отрицательных исходов ($1 - Sp$).

2.1.4 Этический комитет

Проведенное исследование выполнено после получения одобрения локального этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» при Управлении делами Президента Российской Федерации. При госпитализации в стационар или на амбулаторном приеме было получено информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и использование данных в научных целях.

2.2 II этап исследования

2.2.1 Дизайн исследования

Нами было проведено открытое проспективное неинтервенционное сравнительное многоцентровое исследование **PSORAX** (от англ. – **AXial involvement in patients with PSORiasis**) в параллельных группах в период с июля 2021 года по июль 2022 года. В исследование были включены 87 пациентов с ПсО, которые были распределены на три группы:

1. Пациенты, которым назначены ГИБП (n=21)
2. Пациенты, принимающие метотрексат (n=35)

3. Пациенты, которым назначена «стандартная» десенсибилизирующая терапия (n=31)

Наше исследование было неинтервенционным (“исследование без вмешательства”). Данный тип исследования подразумевает, что используемое лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с инструкцией к применению.

Распределение по группа проводилось с учетом степени тяжести, распространенности кожного процесса (согласно PASI, BSA), качества жизни пациента (по ДИКЖ), пожеланий пациента и возможности пациента приобрести ГИБП. После распределения по группам, измерения показателей, дообследования, пациенты были также направлены на консультацию к ревматологу.

2.2.2 Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения больных в исследование: возраст 18 лет и старше, подтвержденный псориаз кожи (среднетяжелое/тяжелое течение), с хронической болью в спине (3 и более месяцев), не принимавшие ранее ГИБП, метотрексат, сБПВП, стБПВП, без установленного ранее ПсА, удовлетворяющие критериям ASAS, с признаками МРТ-активного сакроилеита, отрицательный (РФ), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения

Критерии невключения: диагностированный ПсА, указание в анамнезе на раннее лечение метотрексатом/ ГИБП/ сБПВП/ стБПВП, пациенты, имеющие воспалительные заболевания кишечника, пациенты с механической или смешанной болью в спине.

Критерии исключения

Критерии исключения: непереносимость ЛС (ГИБП, метотрексат, глюконат кальция, тиосульфат натрия), клинически значимые инфекции в фазе обострения, наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, нарушения со стороны кроветворения, язвы желудочно-кишечного тракта, беременность, период лактации, иммунодефицитные состояния, отсутствие данных об аллергических реакциях на препараты или их компоненты.

2.2.3 Методы исследования на II этапе

Клинические методы

Всем пациентам проводились клинические обследования – сбор анамнеза заболевания и жалоб, физикальное обследование. Для определения степени тяжести кожного процесса использовали индекс PASI. PASI <10 баллов соответствует легкой, ≥ 11 баллов – среднетяжелой и тяжелой степени псориаза. При целенаправленном опросе всем пациентам проводили оценку ВБС по критериям Международного общества по оценке спондилоартритов ASAS. ВБС квалифицировали как постоянную или эпизодическую. Эпизодической считали боль длительностью в целом >3 мес, но имеющую непостоянный характер. У пациентов, сообщивших о наличии эпизодической боли в шее/спине, оценка ВБС проводилась при появлении этой боли. Несмотря на эпизодический характер боли, при обострениях имелись все признаки ВБС согласно критериям ASAS. Качество жизни пациентов с псориазом оценивали согласно дерматологическому индексу качества жизни ДИКЖ. При ДИКЖ ≥ 10 степень влияния псориаза расценивали как выраженное. Для оценки степени тяжести, активности процесса со стороны костно-суставной системы измерялись следующие показатели/индексы:

BASDAI, ASDAS, ACR20, DAPSA. Для оценки активности спондилита применялся индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI. BASDAI <4 без нарушения функции соответствует низкой активности ПсА; BASDAI >4 без нарушения функции и BASDAI <4 в сочетании с нарушением функции – умеренной активности ПсА; BASDAI >4 в сочетании с нарушением функции – высокой активности заболевания. Тяжесть псориатической ониходистрофии оценивалась после исключения микотического поражения ногтей и с использованием индекса определения тяжести псориатического поражения ногтевых пластинок NAPSI.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования включали: биохимический анализ крови, общий анализ крови, общий анализ мочи во всех группах, СОЭ, СРБ, РФ. В группе 1 (ГИБП) пациенты также дополнительно проходили исследование на наличие гепатита В (HBsAg), гепатита С (anti-HCV), туберкулеза (флюорограмма+диаскин тест/ КТ органов грудной клетки/ рентгенография органов грудной клетки/ SPOT- тест), ВИЧ-инфекции (anti-HIV). У всех пациентов в группе ГИБП отсутствовали признаки перечисленных инфекционных заболеваний.

Инструментальные методы

Инструментальные исследования включали рентгенографию шейного отдела позвоночника (прямая проекция) и МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме T2 STIR с подавлением жира. У всех пациентов были признаки МРТ-активного сакроилеита. Активный сакроилеит, выявляемый при МРТ в режиме T2 STIR, диагностировали при наличии зоны отека костного мозга (ОКМ) в области КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии двух и более зон ОКМ на одном срезе. Результаты рентгенографии и МРТ оценивались независимым экспертом-рентгенологом.

Специальные методы

Все пациенты заполняли модифицированный скрининговый опросник mPEST и опросник SiPAS, после чего их осматривал дерматовенеролог для

выявления основных клинических симптомов ПсА. При mPEST ≥ 3 балла дерматовенеролог предполагал наличие ПсА, при mPEST < 3 баллов – отсутствие ПсА.

Статистические методы анализа

Формирование баз данных и обработку данных проводили при помощи программ MS Excel. Статистический анализ данных проводили при помощи специализированных программ SPSS Statistics v. 26.0 и StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

На первом этапе все количественные данные проверяли на подчинение нормальному закону распределения при помощи критерия Колмагорова-Смирнова (в случаях, если выборка более 50 человек) и Шапиро-Уилка (в случаях, если выборка менее 50 человек). Если $p > 0,05$, то выборка подчиняется НЗР, если $p < 0,05$, то выборка не подчиняется НЗР.

В случаях, если выборка подчинялась НЗР, то описывали при помощи среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнительный анализ проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента.

В случаях, если выборка не подчиняется НЗР, то описывали данные в виде медианы и 25% и 75% процентилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Сравнительный анализ двух выборок проводили помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

2.2.4 Этический комитет

Проведенное исследование выполнено после получения одобрения локального этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» при Управлении делами Президента Российской Федерации.

2.2.5 Проведенное лечение

В качестве ГИБП использовали именно ингибиторы ИЛ-17 (нетакимаб 120мг/мес, секукинумаб 300мг/мес) подкожно по причине их положительного влияния на спондилит, дактилиты, энтезиты и важной роли ИЛ-17 в структурных изменениях при ПсА. Назначение и ИЛ-17 пациентам с ПсО проводилось по показаниям: среднетяжелый/тяжелый ПсО (PASI>10), распространенный псориаз (BSA>10), низкое качество жизни пациентов (ДИКЖ>10), хроническое рецидивирующее течение. Признаки аксиального поражения (соответствие критериям ВБС ASAS) учитывались, однако не могли являться дерматологическим показанием к назначению ГИБП.

Метотрексат назначался в дозе не менее 20мг/нед подкожно или внутримышечно пациентам с ПсО среднетяжелой/тяжелой степени тяжести ПсО (PASI>10), распространенной формой псориаза (BSA>10), низким качеством жизни пациентов (ДИКЖ>10), хроническим рецидивирующим течением.

В качестве стандартной десенсибилизирующей терапии использовались 30% раствора тиосульфата натрия по 10 мл внутривенно, 10% глюконата кальция 10,0 внутримышечно, фосфолипиды 5,0 внутримышечно, меглюмина натрия сукцинат внутривенно капельно 10 мл/кг. Данная терапия проводилась пациентам, которые отказались от использования ГИБП и метотрексата.

Критериями эффективности терапии являлись сроки наступления клинического эффекта, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Большое значение имел уровень безопасности терапевтических средств, их переносимость и удобство применения. Критерии оценки эффективности терапии ГИБП при псориазе включают достижение PASI \geq 50 и $<$ 75, как промежуточный результат терапии, с ДИКЖ \leq 5. Отсутствие улучшения кожного процесса на 50 % и более от исходного состояния (т. е. не

достигнут PASI 50) или отсутствие уменьшение индекса качества жизни менее чем на 5.

2.2.6 Период наблюдения

Период наблюдения составлял 52 недели. Оценка промежуточных результатов проводилась на 12 и 24 неделях исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты I этапа исследования

3.1.1 Результаты ретроспективного множественного оппортунистического скринингового исследования

В работе приняли участие 291 человек. После анализа данных были исключены 6 человек, так как на момент исследования у них уже был установлен диагноз псориатический артрит. В дальнейший анализ было включено 285 пациентов с псориазом кожи (таблицы 1, 2, 3).

Большинство пациентов отмечали дебют псориатических высыпаний на коже конечностей 40% (n=114) и волосистой части головы 26% (n=74). Около 3,5% (n=10) пациентов указали на первичное поражение ногтевых пластин. Более 40% пациентов связывали возникновение псориаза со стрессом 41,4% (n=118), а 40,4 % (n=115) затруднились указать причину (ни с чем не связывали). У 87% (n=248) пациентов был обыкновенный (бляшечный / вульгарный) псориаз. В ходе опроса 56,8% пациентов (n=162) жаловались/отмечали болезненность в различных суставах. При этом на боль в шее указали 22,1% (n=63) пациента, а на боль в спине – 37,2% (n=106). Также было выявлено, что 38,9% (n=111) пациентов жалуются на скованность в шее, а 46,3% (n=132) пациента – на скованность в спине. При изучении характера боли 34,7 % (n=99) пациентов отметили, что боль была ноющая/тянущая/сковывающая. Около 8% пациентов указывали на смешанный характер болей (утром тянущая/ноющая, а вечером стреляющая/колющая внезапная). Более 60% пациентов (n=80) отмечали улучшение состояния после разминки/зарядки, указывали, что «нужно

расходиться». Таким образом, на дерматологическом приеме была заподозрена ВБС в покое у 103 пациентов (36,1 %).

Таблица 1– Описательная статистика количественных переменных

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, Me	46,9±14/ 45,5	44,5-9,3/ 34,5-58	285	18	87
Возраст дебюта, Me	30,4±14,7/ 27	27,9-32,3/ 18,2-42	285	5	79
Длительность псориаза кожи (года), Me	16,5±14,6/ 12	13,9-19/ 5-25	285	0	62
Количество сигарет в день, Me	5,52±4,1/ 0	4-6,97/ 0-10	285	0	40
Алкоголь количество (ед.), Me	1,45±1,5/ 1	1,18-1,72/ 0,25-2	285	0	10
Возраст дебюта болей в спине/шее, M ± SD	37±13/ 37	35-40/ 27-45	132	10	69
ДИКЖ, Me	15,6±7,5/ 15	14,3-16,8/ 9,25-21	285	0	30
BSA, Me	21,5±15,2/ 18	13,4-17,9/ 9,25-27	285	0	75
PASI, Me	15,6±13,5/ 13	13,3-17,9/ 5,6-18,6	282	0	68

Таблица 2 – Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс., чел.	Отн., %
Пол	Мужчины	158	55,4
	Женщины	127	44,6
Аллергические реакции	нет	157	55,1
	есть	128	44,9
С какой локализации был дебют ПсО	Конечности	114	40,0
	Туловище	72	25,3
	ВЧГ	74	26,0
	Складки	6	2,1
	Ладони, стопы	9	3,2
	Ногти	10	3,5
С чем связывает дебют ПсО	нет, ни с чем	115	40,4
	стресс	118	41,4
	травма	17	6,0
	другое	35	12,3
Форма ПсО	Вульгарный, бляшечный	246	86,3
	Ладонно-подошвенный	6	2,1
	Инверсный	9	3,2
	Каплевидный	12	4,2
	Псориаз ногтей	5	1,8
	Вульгарный+инверсный	7	2,5
Распространенность	распространенный	174	61,1
	ограниченный	111	38,9
Поражения на конечностях	Нет	49	17,2
	Есть	236	82,8
Поражения на туловище	Нет	72	25,3
	Есть	213	74,7
Поражения на ВЧГ	Нет	142	49,8
	Есть	143	50,2
Поражения в складках	Нет	253	88,8
	Есть	32	11,2
Поражения на стопах, ладонях	Нет	272	95,4
	Есть	13	4,6
Поражения на лице	Нет	270	94,7
	Есть	15	5,3
Поражения ногтей	Нет	276	96,8
	Есть	9	3,2
Семейный анамнез	нет	175	61,4
	есть	110	38,6

Продолжение таблицы 2

Курение	нет	176	61,8
	да	99	34,7
	бросил(а)	10	3,5
Алкоголь	нет	79	27,7
	да	206	72,3
Травмы	нет	223	78,2
	есть	62	21,8
Боли в суставах у родственников	нет	211	74,0
	есть	74	26,0
Боли в суставах у пациента	нет	123	43,2
	есть	162	56,8
Опухлость пальцев	нет	213	74,7
	есть	72	25,3
Боли в пятке при ходьбе	нет	218	76,5
	есть	67	23,5
Боль в шее	нет	222	77,9
	есть	63	22,1
Скованность в шее	нет	174	61,1
	есть	111	38,9
Боль в спине	нет	179	62,8
	есть	106	37,2
Скованность в спине	нет	153	53,7
	есть	132	46,3
Характер болей	Нет	152	53,3
	Ноющая, тянущая, сковывающая, давящая	99	34,7
	Резкая, стреляющая, острая	23	8,1
	утром сковывающая, вечером стреляющая	11	3,9
Чем купируется	разминка, зарядка, "нужно расходиться"	80	60,2
	НПВС	12	9,0
	компрессы, мази	3	2,3
	покой	1	0,8
	самостоятельно проходит	4	3,0
	ничего не помогает	4	3,0
	разминка+НПВС	7	5,3
	разминка+мази	5	3,8
	другое	8	6,0
НПВС+мази, тепло	9	6,8	

Продолжение таблицы 2

Боль воспалительная в покое	нет	182	63,9
	есть	103	36,1
Боль воспалительная в ночное время	нет	237	83,2
	есть	48	16,8
Боль механическая в движении	нет	244	85,6
	есть	41	14,4
Метотрексат	нет	235	82,5
	да	50	17,5
Циклоспорин	нет	283	99,3
	да	2	0,7
Апремиласт	нет	285	100,0
Изотретиноин	нет	281	98,6
	да	4	1,4
Ацитретин (Неотигазон)	нет	271	95,1
	да	14	4,9
ПУВА	нет	242	84,9
	да	43	15,1
УФБ-311нм	нет	173	60,7
	да	112	39,3
Парентерально ГКС	нет	262	91,9
	да	23	8,1
ASAS	удовлетворяет	74	26,0
	не удовлетворяет	187	65,6
	не удовлетворяет, тк возраст старше	24	8,4
mPEST	Показатель 0	86	30,4
	Показатель 1	95	33,6
	Показатель 2	53	18,7
	Показатель 3	36	12,7
	Показатель 4	8	2,8
	Показатель 5	5	1,8
SiPAS	Показатель 0	111	38,9
	Показатель 1	83	29,1
	Показатель 2	38	13,3
	Показатель 3	37	13,0
	Показатель 4	13	4,6
	Показатель 5	3	1,1

Таблица 3 – Описательная статистика количественных переменных

Показатели	M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	min	max
mPEST	1,91±1,3	2 [1;3]	285	0	5
SiPAS	1,94±1,4	2 [1;3]	285	0	5

Сравнительный анализ в зависимости от пола

При оценке показателя "Возраст дебюта" в зависимости от показателя "Пол", не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,948$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Таким образом в нашей когорте возраст дебюта псориаза кожи не зависел от пола.

Таблица 4 – Анализ показателя "Возраст дебюта" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Возраст дебюта			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
Пол	Мужчины	30,7±13,8	27 [21;42]	158	0,948
	Женщины	31,9±16,2	31 [18;43]	127	

При сопоставлении показателя "С какой локализации отмечался дебют псориаза кожи" в зависимости от показателя "Пол" не удалось установить статистически значимых различий между мужчинами и женщинами ($p = 0,593$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 5 – Анализ показателя "С какой локализации отмечался дебют псориаза кожи" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		р
		Мужчины	Женщины	
С какой локализации отмечался дебют псориаза кожи	конечности	68 (43,0)	46 (36,2)	0,593
	туловище	41 (25,9)	31 (24,4)	
	ВЧГ	39 (24,7)	35 (27,6)	
	складки	2 (1,3)	4 (3,1)	
	ладони, стопы	4 (2,5)	5 (3,9)	
	ногти	4 (2,5)	6 (4,7)	

Таблица 6 – Анализ показателя "Форма ПсО" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		р
		Мужчины	Женщины	
Форма ПсО	Вульгарный, бляшечный	142 (89,9)	104 (81,9)	0,008*
	Ладонно-подошвенный	2 (1,3)	4 (3,1)	
	Инверсный	5 (3,2)	4 (3,1)	
	Каплевидный	1 (0,6)	11 (8,7)	
	Псориаз ногтей	2 (1,3)	3 (2,4)	
	Вульгарный+инверсный	6 (3,8)	1 (0,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным при сопоставлении показателя "Форма ПсО" в зависимости от показателя "Пол", были выявлены существенные различия ($p = 0,008$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При анализе распространенности процесса в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось установить статистически значимых различий между мужчинами и женщинами ($p = 0,176$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 7 – Анализ показателя "Распространенность" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Распространенность	распространенный	102 (64,6)	72 (56,7)	0,176
	ограниченный	56 (35,4)	55 (43,3)	

При сопоставлении показателя "Семейный анамнез" в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,087$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 8 – Анализ показателя "Семейный анамнез" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Семейный анамнез	нет	104 (65,8)	71 (55,9)	0,087
	есть	54 (34,2)	56 (44,1)	

Таблица 9 – Анализ показателя "Курение" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Курение	нет	80 (50,6)	96 (75,6)	< 0,001*
	да	78 (49,4)	31 (24,4)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей при оценке показателя "Курение" в зависимости от показателя "Пол", нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Шансы того, что женщины при проведении опроса курили были ниже в 3,019 раза, по сравнению с группой «Мужчины», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,331; 95% ДИ: 0,199 – 0,552).

Таблица 10 – Анализ показателя "Количество сигарет в день" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Количество сигарет в день			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
Пол	Мужчины	7,98±10,2	0 [0;20]	158	< 0,001*
	Женщины	2,24±5	0 [0;0]	127	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при анализе показателя "Количество сигарет в день" в зависимости от показателя "Пол", были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 11 – Анализ показателя "Алкоголь" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Алкоголь	нет	28 (17,7)	51 (40,2)	< 0,001*
	да	130 (82,3)	76 (59,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при сравнении показателя "Алкоголь" в зависимости от показателя "Пол", нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Шансы приема алкоголя в группе «Женщины» были ниже в 3,116 раза, по сравнению с группой «Мужчины», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,321; 95% ДИ: 0,187 – 0,551).

Таблица 12 – Анализ показателя "Алкоголь количество (ед.)" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Алкоголь количество (ед.)			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
Пол	Мужчины	1,86±1,54	2 [1;3]	158	< 0,001*
	Женщины	0,81±1	1 [0;1]	127	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице при анализе показателя "Алкоголь количество (ед.)" в зависимости от показателя "Пол", нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Согласно Международным критериям 1 единица алкоголя в России равна 10 граммам чистого этилового спирта. Стандартные единицы алкоголя различаются в зависимости от страны, но они всегда обозначают одно и то же количество алкоголя в любом напитке [203].

При оценке показателя "Боли в суставах у пациента" в зависимости от показателя "Пол", были установлены существенные различия ($p = 0,018$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Женщины чаще сообщали о болях в суставах (64,6%) по сравнению с мужчинами (50,6%). Таким образом, шансы наличия боли в суставах в группе «Женщины» были выше в 1,777 раза, по сравнению с группой «Мужчины», различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,100 – 2,868).

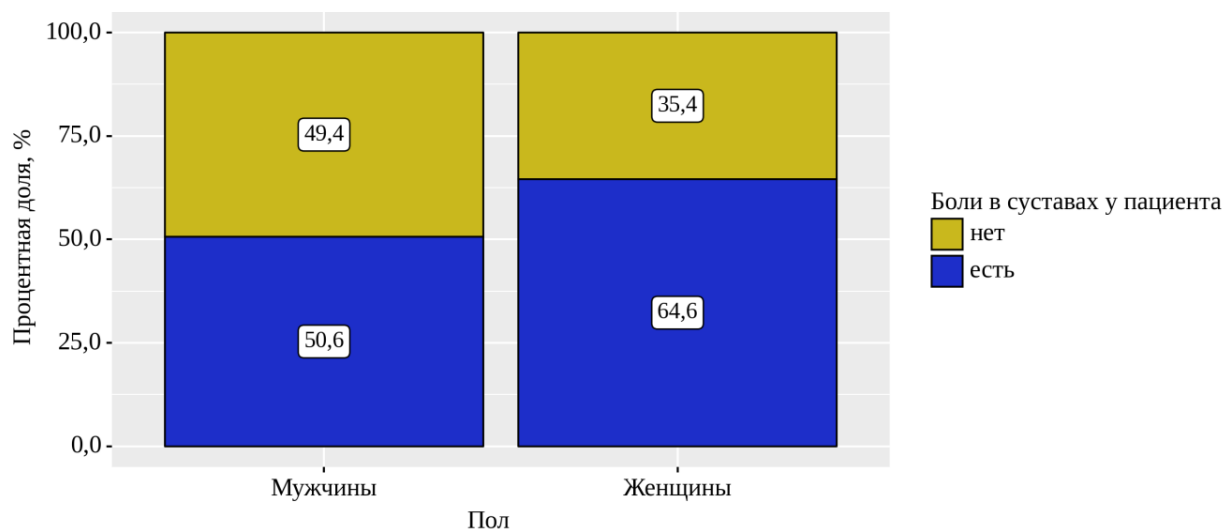


Рисунок 1 – Анализ показателя "Боли в суставах у пациента" в зависимости от показателя "Пол"

Таблица 13 – Анализ показателя "Боли в суставах у пациента" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Боли в суставах у пациента	нет	78 (49,4)	45 (35,4)	0,018*
	есть	80 (50,6)	82 (64,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Также при сравнении показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "Пол" были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,05$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Женщины чаще указывали, что имеется припухлость пальцев (30,7%) по сравнению с мужчинами (20,9%)

Таблица 14 – Анализ показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Опухлость пальцев	нет	125 (79,1)	88 (69,3)	0,05*
	есть	33 (20,9)	39 (30,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

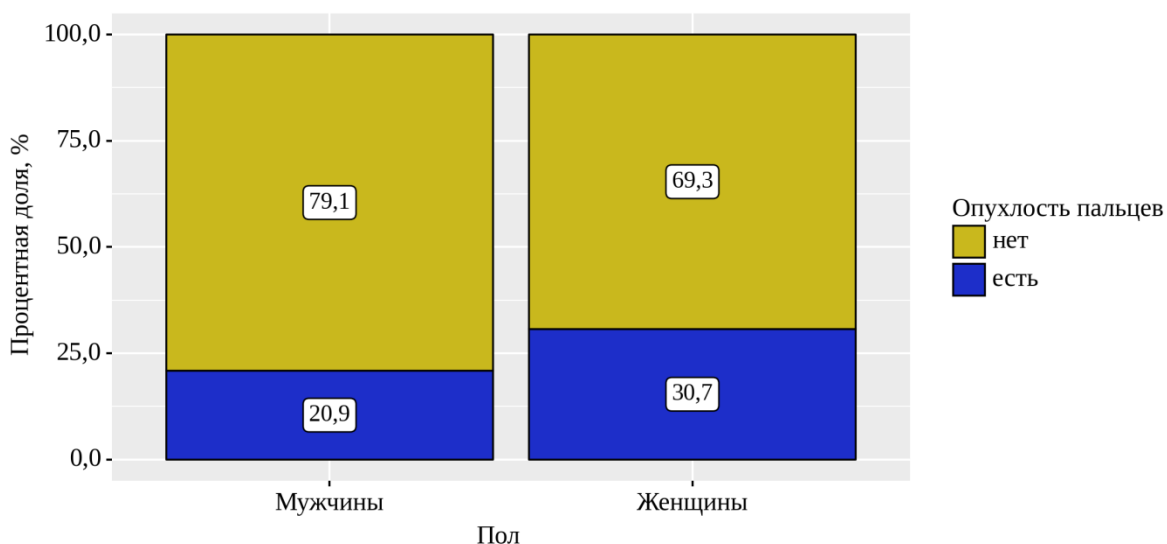


Рисунок 2 – Анализ показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "Пол"

Однако при сравнении показателя "Боли в пятке при ходьбе" в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,244$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 15 – Анализ показателя "Боли в пятке при ходьбе" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Боли в пятке при ходьбе	нет	125 (79,1)	93 (73,2)	0,244
	есть	33 (20,9)	34 (26,8)	

При сравнении показателя "Боль в шее" в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,377$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 16 – Анализ показателя "Боль в шее" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Боль в шее	нет	120 (75,9)	102 (80,3)	0,377
	есть	38 (24,1)	25 (19,7)	

При сопоставлении показателя "Скованность в шее" в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,397$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 17 – Анализ показателя "Скованность в шее" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Скованность в шее	нет	93 (58,9)	81 (63,8)	0,397
	есть	65 (41,1)	46 (36,2)	

При анализе показателя "Скованность в спине " в зависимости от показателя "Пол", не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,447$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 18 – Анализ показателя "Скованность в спине" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Скованность в спине	нет	88 (55,7)	65 (51,2)	0,447
	есть	70 (44,3)	62 (48,8)	

При сравнении показателя "Боль в позвоночнике" в зависимости от показателя "Пол", нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,016$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы наличия боли в спине в группе «Женщины» были выше в 1,811 раза, по сравнению с группой «Мужчи

Таблица 19 – Анализ показателя "Боль в спине" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Боль в спине	нет	109 (69,0)	70 (55,1)	0,016*
	есть	49 (31,0)	57 (44,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

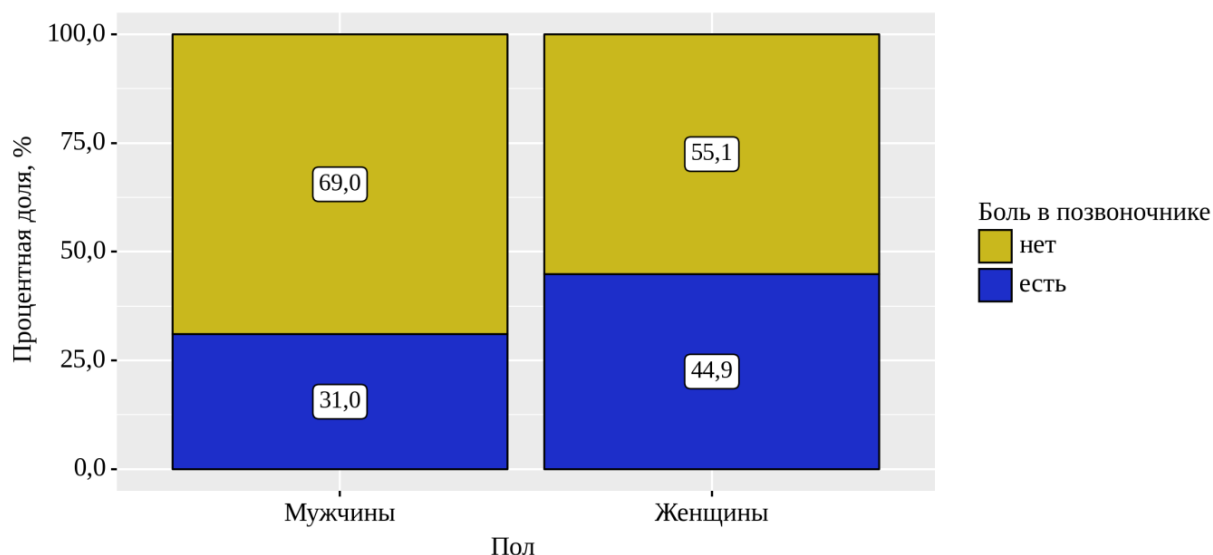


Рисунок 3 – Анализ показателя "Боль в позвоночнике (спине)" в зависимости от показателя "Пол"

При анализе показателя "Характер болей" в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось установить статистически значимых различий между мужчинами и женщинами ($p = 0,092$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 20 – Анализ показателя "Характер болей" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Характер болей	Нет боли	94 (59,5)	58 (45,7)	0,092
	ноющая, тянущая, сковывающая, давящая	50 (31,6)	49 (38,6)	
	резкая, стреляющая, острая	10 (6,3)	13 (10,2)	
	утром сковывающая, вечером стреляющая	4 (2,5)	7 (5,5)	

В результате оценки показателя "Когда появились боли (возраст дебюта болей в спине/шее)" в зависимости от показателя "Пол", были выявлены существенные различия ($p = 0,031$) (используемый метод: t-критерий Стьюдента). Возраст дебюта болей в спине/шее у женщин был статистически значимо выше (средний возраст 40 ± 14), чем у мужчин (средний возраст 35 ± 12).

Таблица 21 – Анализ показателя "Когда появились (возраст дебюта болей в спине/шее)" в зависимости от показателя «Пол»

Показатель	Категории	Когда появились (возраст дебюта болей в спине/шее)			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
Пол	Мужчины	34,7±12	35 [27;41]	64	0,031*
	Женщины	36,7±14	40 [27,5;53]	68	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

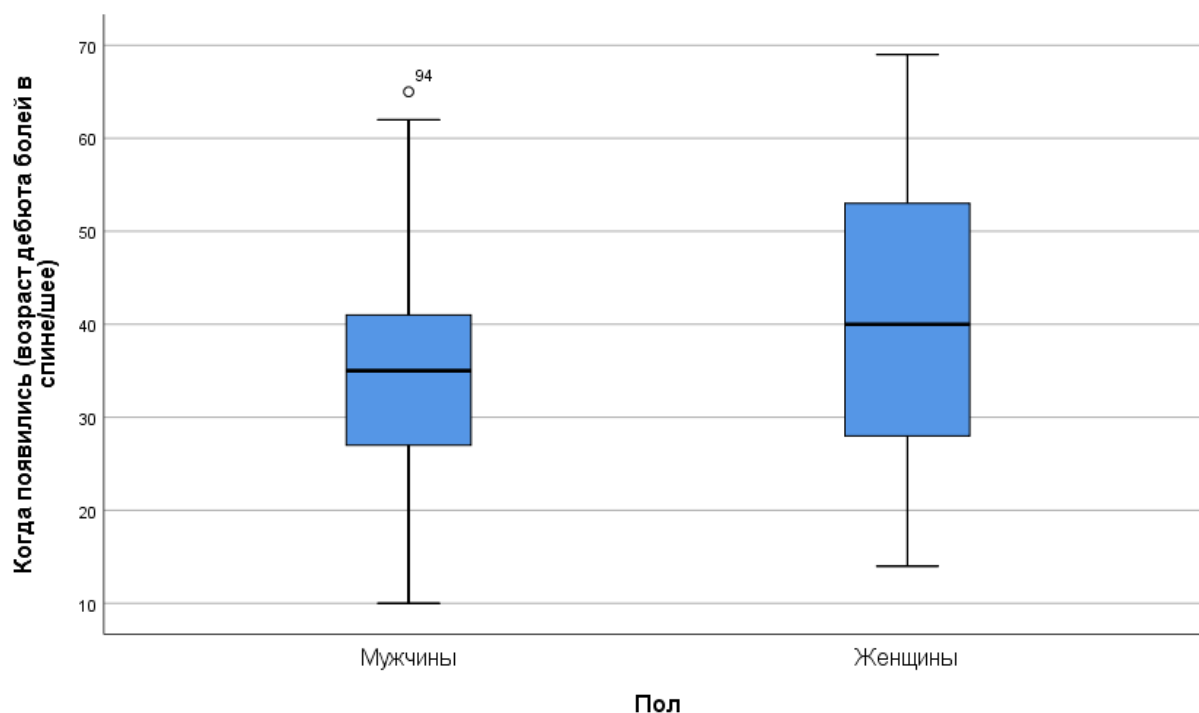


Рисунок 4 – Анализ показателя "Возраст дебюта болей в спине/шее" в зависимости от показателя "Пол"

Также женщины статистически значимо чаще сообщали о механической боли в суставах при движении (19,7%) по сравнению с мужчинами (10,1%).

В соответствии с представленной таблицей при анализе показателя "Боль механическая в движении" в зависимости от показателя "Пол", были установлены статистически значимые различия ($p = 0,022$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы наличия механической боли в движении в группе «Женщины» были выше в 2,175 раза, по сравнению с группой «Мужчины», различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,105 – 4,281).

Таблица 22 – Анализ показателя "Боль механическая в движении" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
Боль механическая в движении	нет	142 (89,9)	102 (80,3)	0,022*
	есть	16 (10,1)	25 (19,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

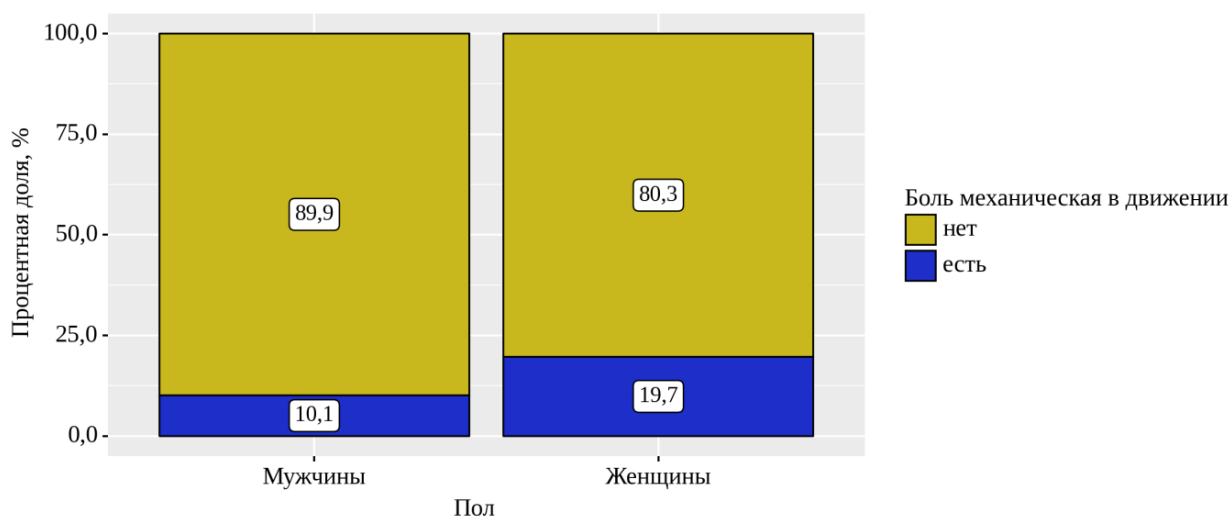


Рисунок 5 – Анализ показателя "Боль механическая в движении" в зависимости от показателя "Пол"

При сравнении показателя "ДИКЖ" в зависимости от показателя "Пол", были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). В нашем исследовании дерматологический индекс качества жизни ДИКЖ статистически значимо был выше у женщин (медиальное значение = 15), чем у мужчин (медиальное значение = 11).

Таблица 23 – Анализ показателя "ДИКЖ" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	ДИКЖ			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
Пол	Мужчины	11,42±7,4	11 [5;17]	158	< 0,001*
	Женщины	15,5±7,9	15 [10;22]	127	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

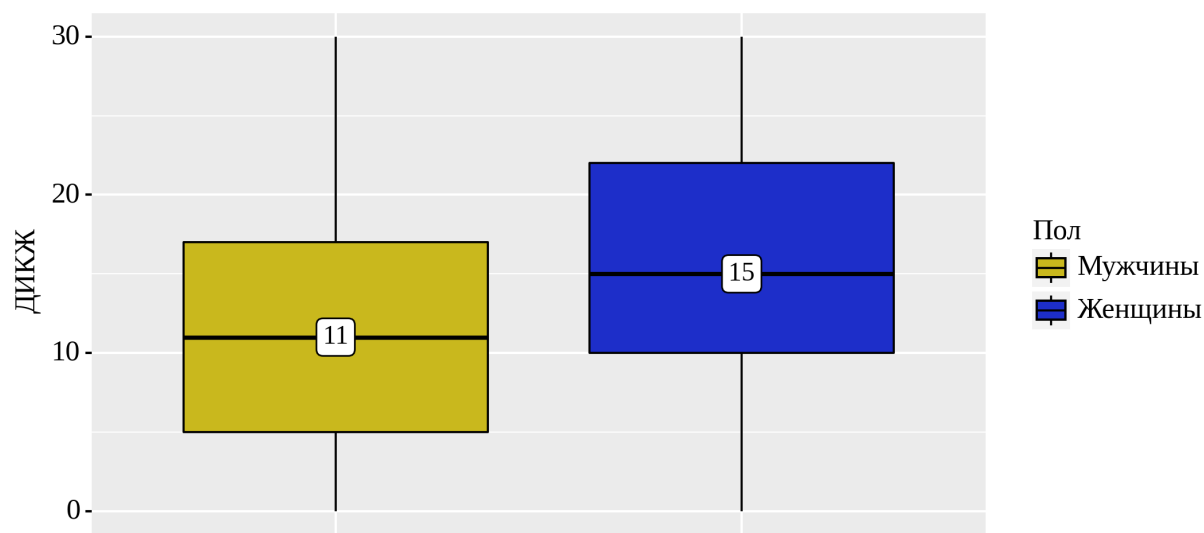


Рисунок 6 – Анализ показателя "ДИКЖ" в зависимости от показателя "Пол"

При анализе показателя "mPEST" в зависимости от показателя "Пол", нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,369$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 24– Анализ показателя "mPEST" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	Пол		p
		Мужчины	Женщины	
mPEST	Показатель 0	47 (30,1)	39 (30,7)	0,369
	Показатель 1	57 (36,5)	38 (29,9)	
	Показатель 2	24 (15,4)	29 (22,8)	
	Показатель 3	21 (13,5)	15 (11,8)	
	Показатель 4	3 (1,9)	5 (3,9)	
	Показатель 5	4 (2,6)	1 (0,8)	

Таблица 25 – Анализ показателя "mPEST" в зависимости от показателя "Пол"

Показатель	Категории	mPEST			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
Пол	Мужчины	1,29±1,2	1 [0;2]	158	0,783
	Женщины	1,31±1,18	1 [0;2]	127	

При сопоставлении показателя "mPEST" в зависимости от показателя "Пол", не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,783$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

При сравнении показателя распространенности "BSA" в зависимости от показателя "Пол", не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,587$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

При сравнении показателя тяжести "PASI" в зависимости от показателя "Пол", не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,607$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Сравнительный анализ ASAS в зависимости от параметров

Нами не было найдено статистически значимых различий между фактом того, что пациенты будут удовлетворять критериям ASAS и полом ($p = 0,791$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), а также возрастом пациентов ($p = 0,489$, используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 26 – Анализ показателя "Пол" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Пол	Мужчины	42 (56,8)	116 (55,0)	0,791
	Женщины	32 (43,2)	95 (45,0)	

Таблица 27 – Анализ показателя "Возраст" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	Возраст			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	42,3±13,4	40,5 [34;51]	74	0,489
	не удовлетворяет	44±15,4	44 [32;56]	211	

При оценке показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Аллергические реакции", были установлены статистически значимые различия ($p = 0,003$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы наличия аллергической реакции в группе у пациентов, которые не удовлетворяли критериям ASAS были ниже в 2,217 раза, по сравнению с группой пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS, различия шансов были статистически значимыми (ОИШ = 0,451; 95% ДИ: 0,263 – 0,774).

Таблица 28 – Анализ показателя "Аллергические реакции" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Аллергические реакции	нет	30 (40,5)	127 (60,2)	0,003*
	есть	44 (59,5)	84 (39,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Возраст дебюта псориаза кожи", были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,006$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Медиальное значение возраста дебюта псориаза кожи у пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS, было 26 лет.

Таблица 29 – Анализ показателя "Возраст дебюта" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	Возраст дебюта			p
		M±SD	Me [Q1;Q3]	n	
ASAS	удовлетворяет	26,8±13,8	26 [16;33]	74	0,006*
	не удовлетворяет	32,8±15	29 [20;45]	211	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

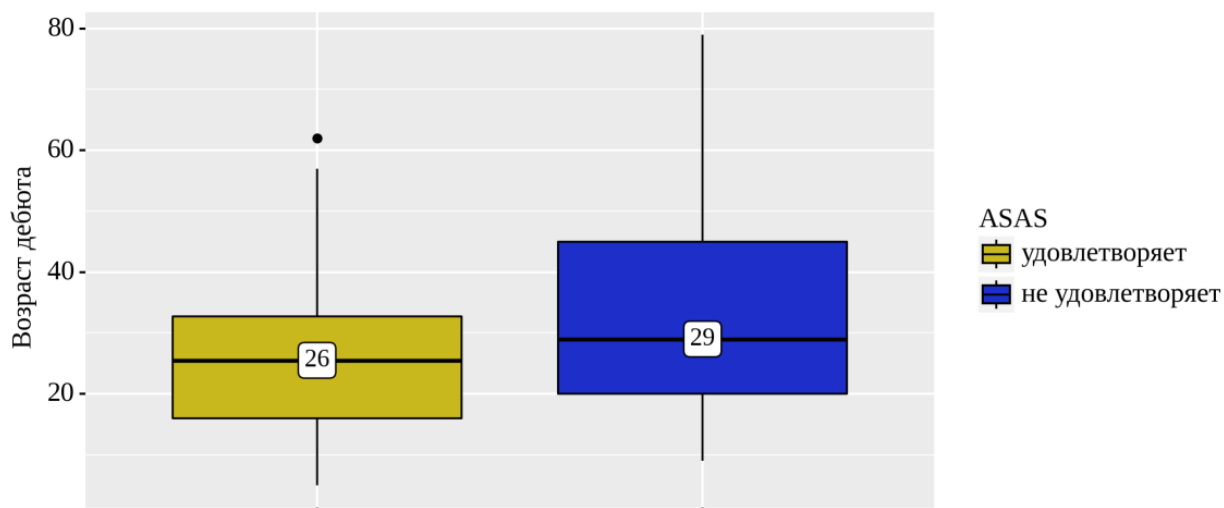


Рисунок 7 – Анализ показателя "Возраст дебюта" в зависимости от показателя "ASAS"

Таблица 30 – Анализ показателя "С какой локализации отмечался дебют псориаза" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
С какой локализации отмечался дебют псориаза	Конечности	24 (32,4)	90 (42,7)	0,001*
	Туловище	32 (43,2)	40 (19,0)	
	ВЧГ	14 (18,9)	60 (28,4)	
	складки	2 (2,7)	4 (1,9)	
	ладони, стопы	0 (0,0)	9 (4,3)	
	ногти	2 (2,7)	8 (3,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате анализа показателя "С какой локализации" в зависимости от показателя "ASAS", были выявлены существенные различия ($p = 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

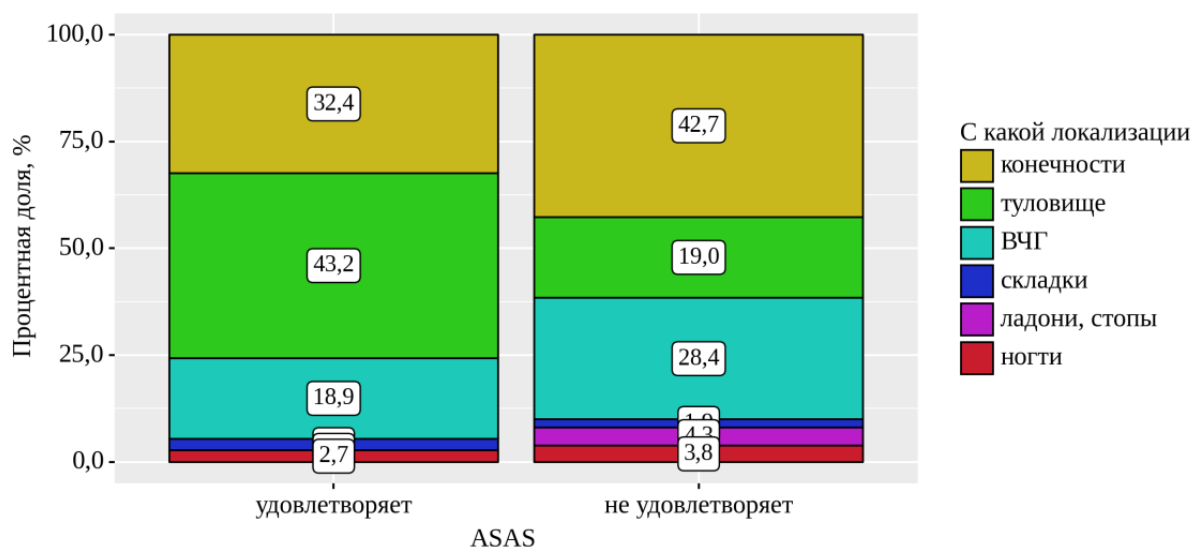


Рисунок 8 – Анализ показателя "С какой локализации отмечался дебют псориаза" в зависимости от показателя "ASAS"

При анализе «ASAS» в зависимости от показателя "С чем пациент связывает развитие псориаза кожи", не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,822$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 31 – Анализ показателя "С чем связывает" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
С чем связывает	нет, ни с чем	32 (43,2)	83 (39,3)	0,822
	стресс	31 (41,9)	87 (41,2)	
	травма	4 (5,4)	13 (6,2)	
	другое	7 (9,5)	28 (13,3)	

При анализе показателя "ASAS" нам не удалось установить статистически значимых различий между формами псориаза кожи ($p = 0,921$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

При анализе показателя "Форма ПсО" в зависимости от показателя "ASAS", не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,649$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При анализе параметра "ASAS" в зависимости от показателя "Длительность псориаза кожи", были выявлены существенные различия ($p = 0,012$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Медиальное значение длительности псориаза кожи было выше в группе пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS (12 лет), чем в группе, которые не удовлетворяли критериям ASAS (7 лет) ($p = 0,012$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 32 – Анализ показателя "Длительность псориаза кожи» в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	Длительность (года)			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	15,5±13,4	12 [5;24]	74	0,012*
	не удовлетворяет	11,3±11,9	7 [2;16]	211	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

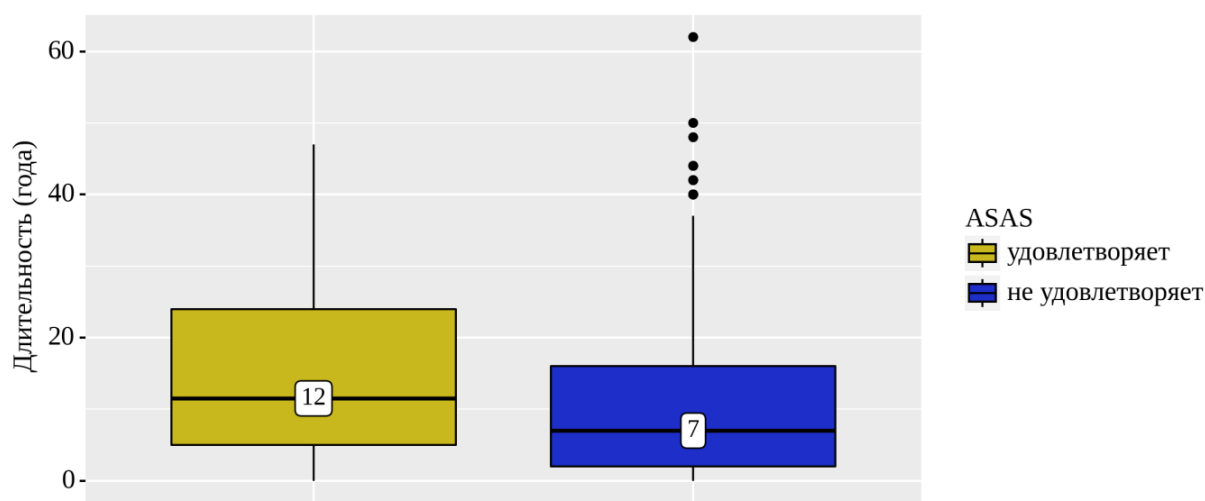


Рисунок 9 – Анализ показателя " Длительность псориаза кожи» в зависимости от показателя "ASAS"

При анализе пациентов по критериям ASAS, не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от локализации кожных высыпаний.

При анализе зависимости данных семейного анализа и ASAS, не было выявлено значимых различий ($p = 0,876$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) у тех пациентов, кто имел в анамнезе родственников с псориазом и кто не имел таковых.

В результате оценки показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Курение" были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Однако при анализе показателя "Количество сигарет в день" нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,769$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 33 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Курение"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Курение	нет	44 (59,5)	132 (62,6)	0,637
	да	30 (40,5)	79 (37,4)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке показателя "Курение" в зависимости от показателя "ASAS", нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,637$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

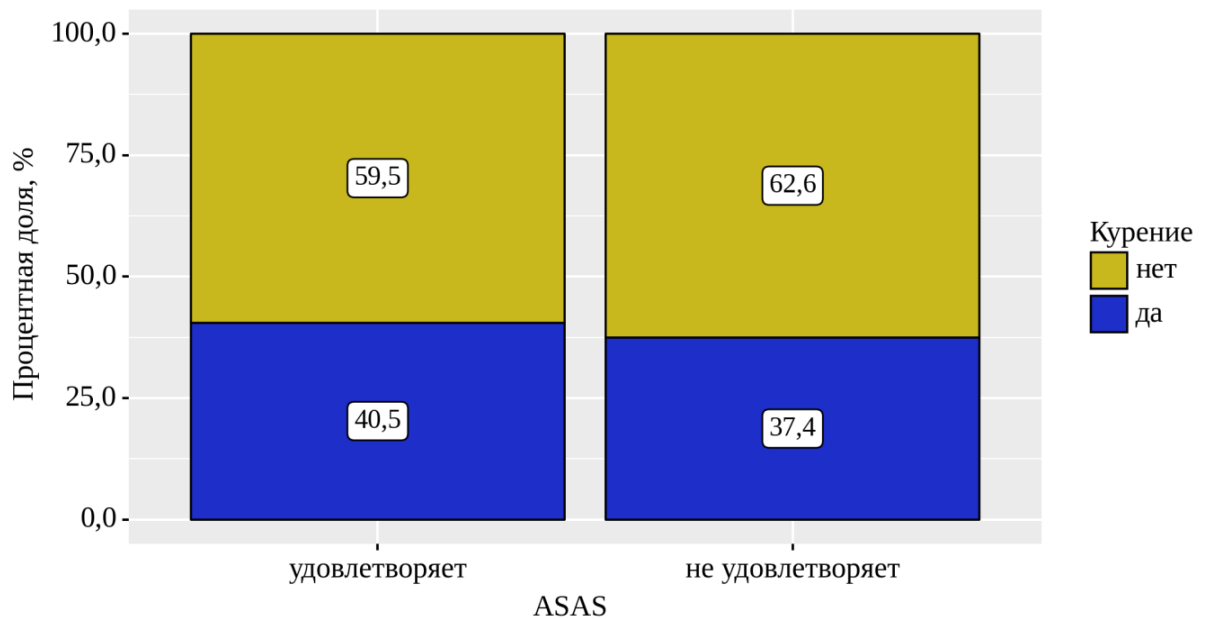


Рисунок 10 – Анализ показателя "Курение" в зависимости от показателя "ASAS"

При оценке пациентов, удовлетворяющих и не удовлетворяющих критериям "ASAS" в зависимости от приема алкоголя, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,877$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

При изучении наличия поражения ногтей, нам не удалось установить статистически значимых различий между пациентами, кто удовлетворил

критериям ASAS и не удовлетворял ($p = 0,280$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 34 – Анализ показателя "Характер поражения ногтей на руках" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Характер поражения ногтей на руках	нет	36 (48,6)	118 (55,9)	0,280
	есть псориатическая ониходистрофия	38 (51,4)	93 (44,1)	

При сопоставлении "ASAS" в зависимости от показателя "Боли в каких-либо суставах у пациента", были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Мы не уточняли у пациента, в каких именно суставах могла быть боль. Таким образом, в целом, если пациент жаловался на боль в любых суставах, то шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять и критериям ASAS по воспалительной боли в спине были выше в 31,209 раза, по сравнению с пациентами, кто не жаловался на боли в суставах (различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,032; 95% ДИ: 0,010 – 0,105).

Таблица 35 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боли в суставах у пациента"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Боли в суставах у пациента	нет	3 (4,1)	120 (56,9)	< 0,001*
	есть	71 (95,9)	91 (43,1)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

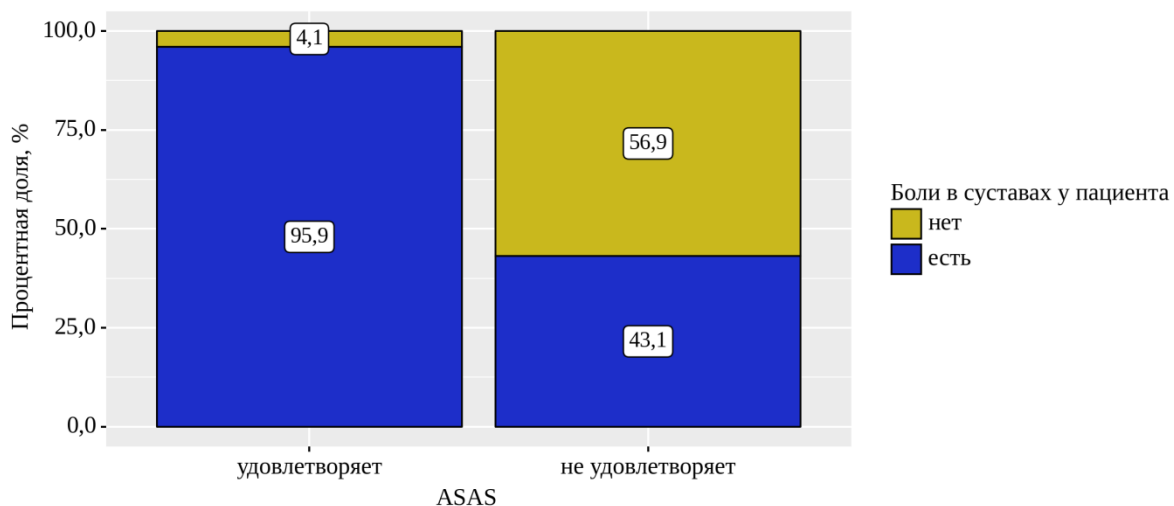


Рисунок 11 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боли в суставах у пациента"

При анализе "ASAS" в зависимости от показателя "Опухлость пальцев", были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Те пациенты, которые указывали, что когда-либо отмечали припухание пальцев, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS, чем те, кто не отмечал подобных симптомов. Шансы наличия припуханий пальцев в группе «не удовлетворяют ASAS» были ниже в 2,744 раза, по сравнению с группой «удовлетворяют ASAS», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,364; 95% ДИ: 0,205 – 0,647).

Таблица 36 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Опухлость пальцев"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Опухлость пальцев	нет	44 (59,5)	169 (80,1)	< 0,001*
	есть	30 (40,5)	42 (19,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице при анализе показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "ASAS", были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

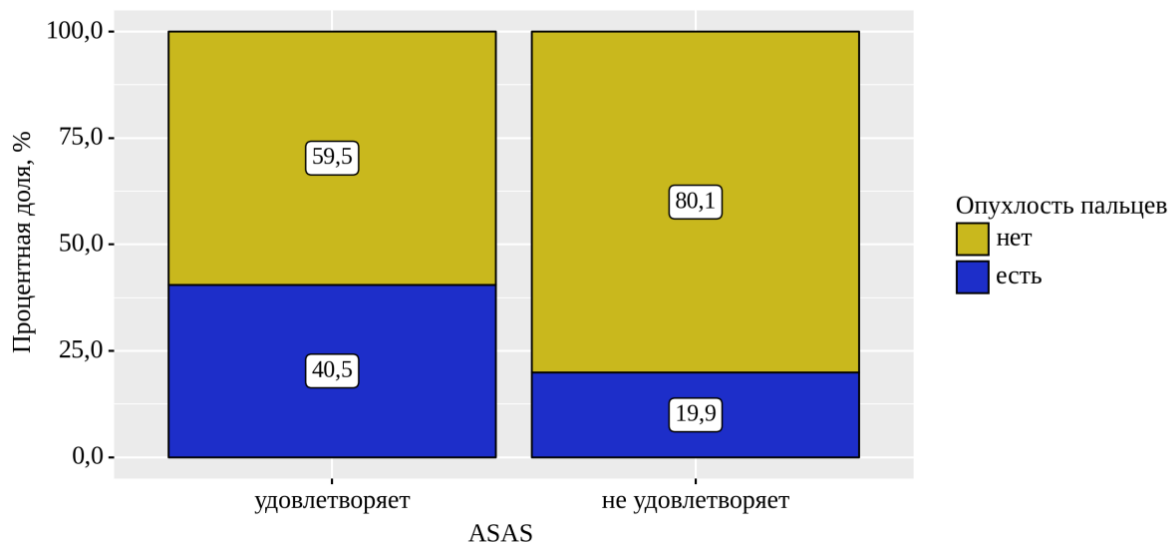


Рисунок 12 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Опухлость пальцев"

А вот при оценке показателя "Боли в пятке при ходьбе" не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,074$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 37 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боли в пятке при ходьбе"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Боли в пятке при ходьбе	нет	51 (68,9)	167 (79,1)	0,074
	есть	23 (31,1)	44 (20,9)	

В результате сравнения показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боль в шее" были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Те пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся боль в шее (независимо от характера болей)

статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел боли в шее. Шансы наличия боли в шее в группе «не удовлетворяет» были ниже в 6,456 раза, по сравнению с группой «удовлетворяет», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,155; 95% ДИ: 0,084 – 0,285).

Таблица 38 – Анализ показателя "Боль в шее" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Боль в шее	нет	38 (51,4)	184 (87,2)	< 0,001*
	есть	36 (48,6)	27 (12,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

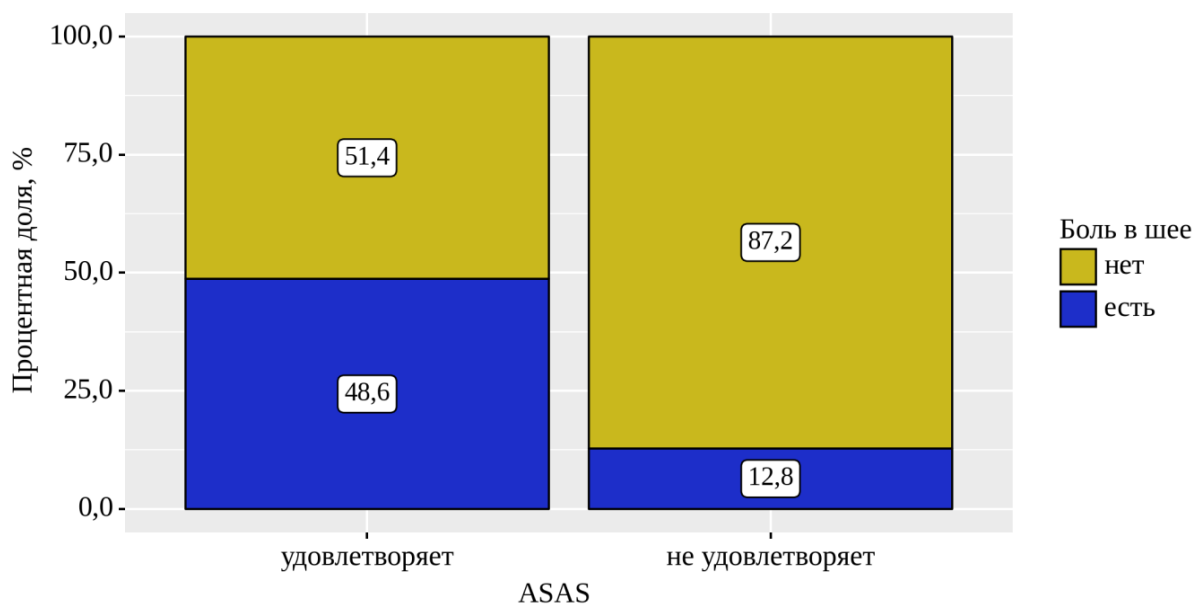


Рисунок 13 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боль в шее"

При анализе показателя "Скованность в шее" нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Те пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся скованность в шее статистически значимо чаще удовлетворяли критериям

ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел скованности в шее. Шансы наличия скованности в шее в группе «удовлетворяют критериям ASAS» были выше в 6,658 раза, по сравнению с группой «не удовлетворяют критериям ASAS», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,150; 95% ДИ: 0,083 – 0,271).

Таблица 39 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Скованность в шее"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Скованность в шее	нет	21 (28,4)	153 (72,5)	< 0,001*
	есть	53 (71,6)	58 (27,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

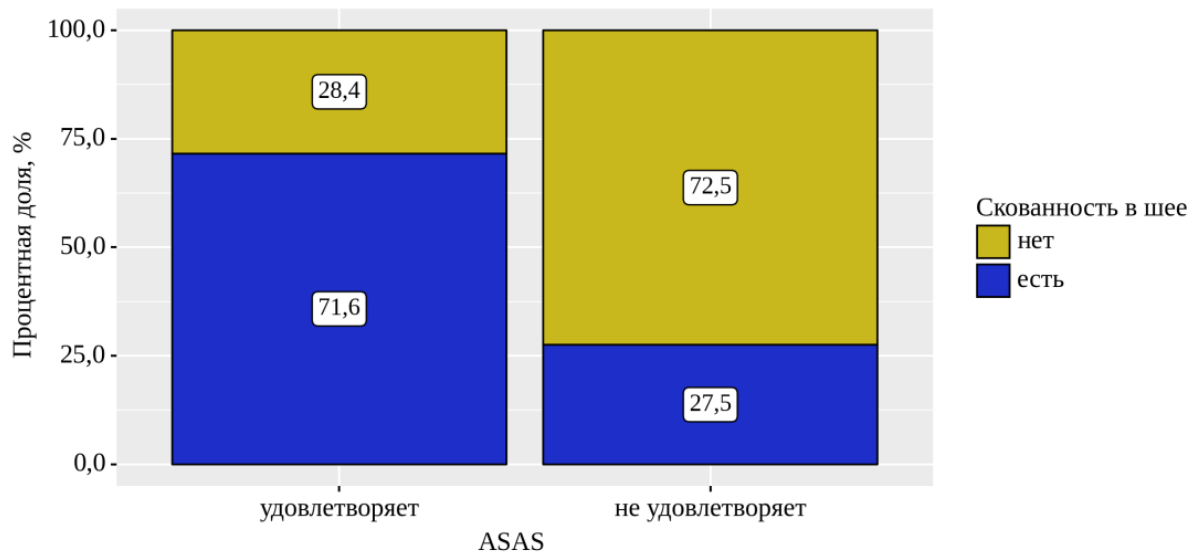


Рисунок 14 – Анализ показателя "Скованность в шее" в зависимости от показателя "ASAS"

В результате сравнения показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боль в спине/позвоночнике" были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Те

пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся боль в спине (не зависимо от характера болей) статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел боли в спине. Очень важно отметить, что даже сам факт наличия боли без уточнения характера болей уже статистически значимо повышал шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS в 13,725 раза, по сравнению с группой «не удовлетворяют ASAS». Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,073; 95% ДИ: 0,038 – 0,140).

Таблица 40 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боль в спине"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Боль в спине	нет	15 (20,3)	164 (77,7)	< 0,001*
	есть	59 (79,7)	47 (22,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

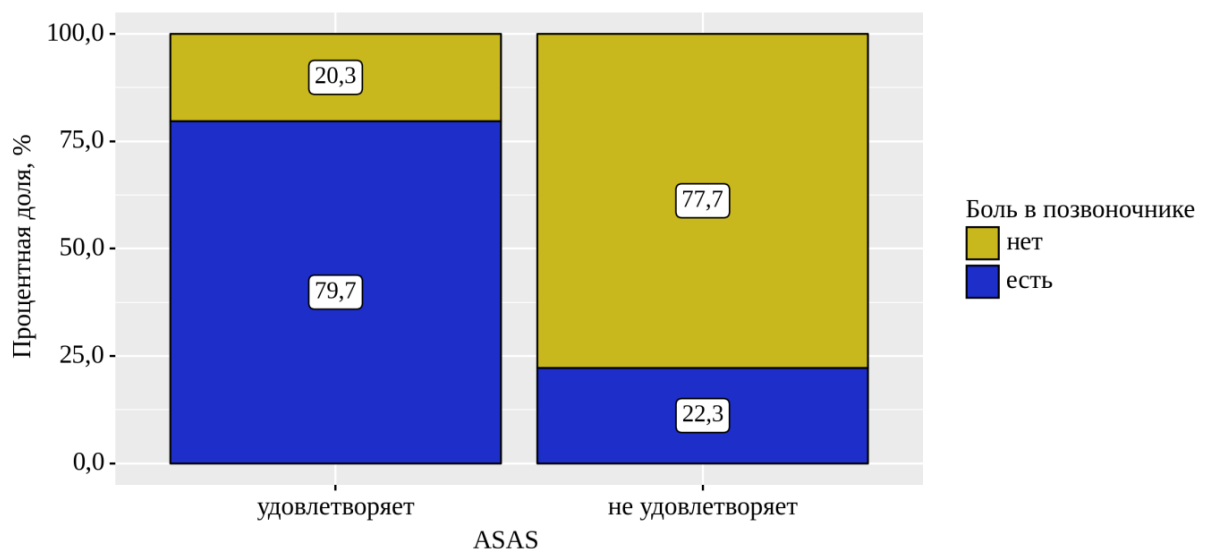


Рисунок 15 – Анализ показателя "Боль в позвоночнике" в зависимости от показателя "ASAS"

При анализе показателя "Скованность в спине" нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Те пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся скованность в спине статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел скованности в спине. Шансы наличия скованности в спине в группе «удовлетворяют критериям ASAS» были выше в 10,407 раза, по сравнению с группой «не удовлетворяют критериям ASAS», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,096; 95% ДИ: 0,049 – 0,190).

Таблица 41 – Анализ показателя "Скованность в спине" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Скованность в спине	нет	12 (16,2)	141 (66,8)	< 0,001*
	есть	62 (83,8)	70 (33,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

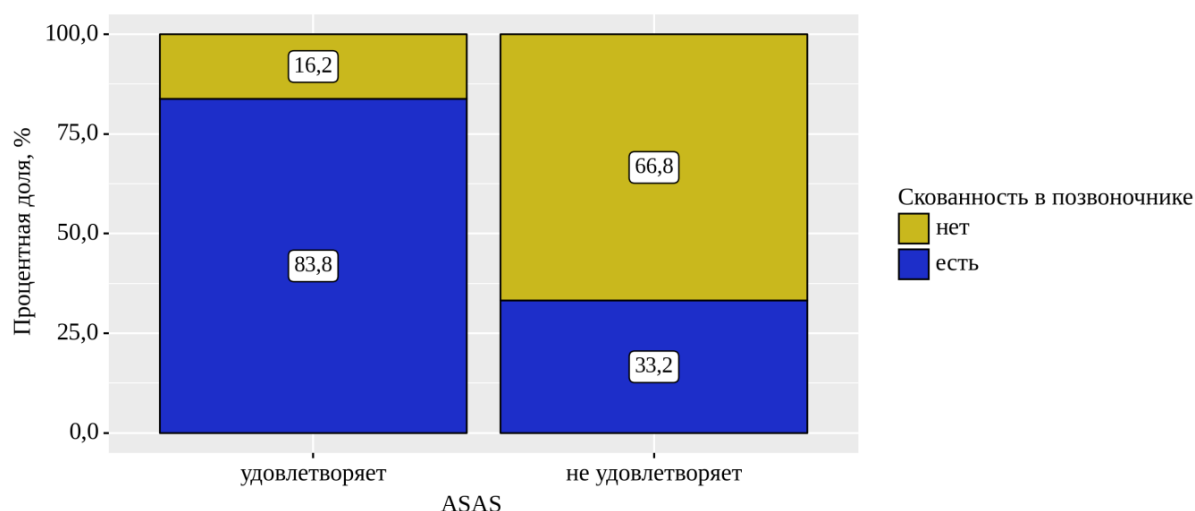


Рисунок 16 – Анализ показателя "Скованность в позвоночнике" в зависимости от показателя "ASAS"

В результате сравнения показателей "Характер болей" статистически значимо пациенты, которые отмечали ноющую/ тянущую/ сковывающую/ давящую боль в спине/шее, чаще удовлетворяли критериям ASAS, чем пациенты, которые отмечали резкую/ стреляющую боль или смешанный характер болей в спине/шее ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 42 – Анализ показателя "Характер болей" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Характер болей	нет боли	0 (0,0)	152 (72,0)	< 0,001*
	ноющая, тянущая, сковывающая, давящая	70 (94,6)	29 (13,7)	
	резкая, стреляющая, острая	0 (0,0)	23 (10,9)	
	утром сковывающая, вечером стреляющая	4 (5,4)	7 (3,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 43 – Анализ показателя "Когда появились (возраст дебюта болей в спине/шее)" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	Когда появились боли (возраст дебюта болей в спине/шее)			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	26,8±13,8	25,5 [16;33]	74	< 0,001*
	не удовлетворяет	32,8±15	29 [20;45]	211	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате оценки показателя "Возраст дебюта болей в спине/шее" в зависимости от показателя "ASAS", были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: t–критерий Стьюдента).

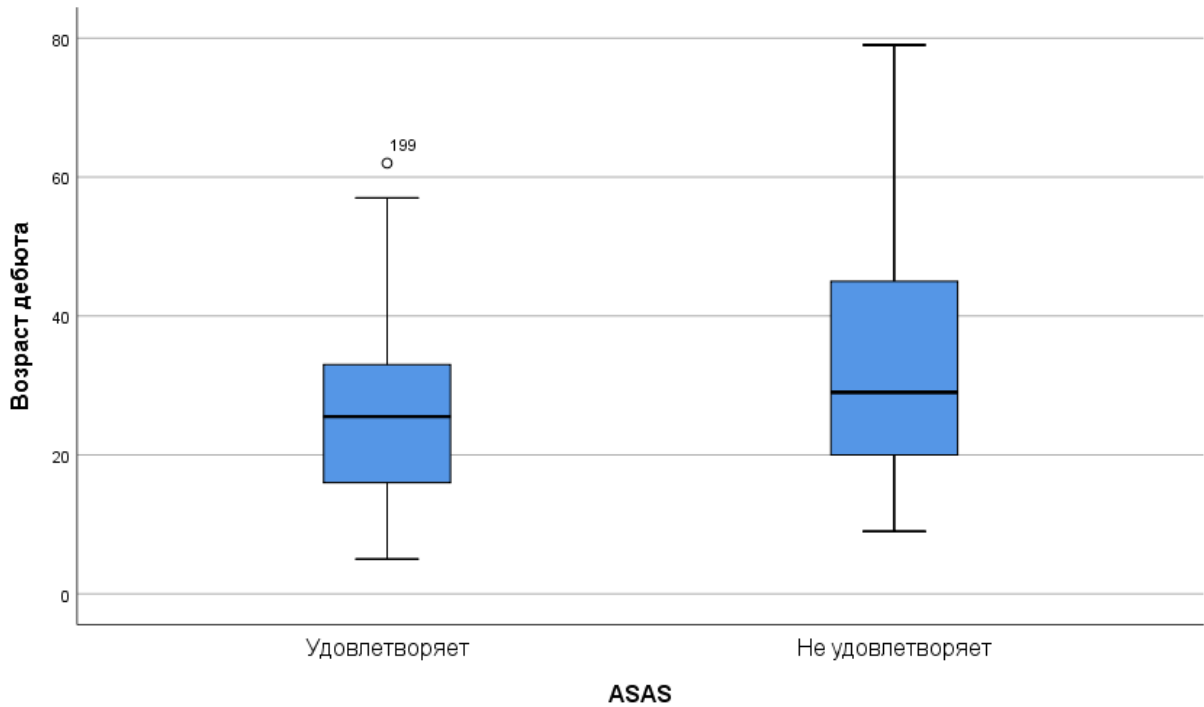


Рисунок 17 – Анализ показателя "Когда появились (возраст дебюта болей в спине/шее)" в зависимости от показателя "ASAS"

Кроме того, статистически значимо чаще те пациенты с болью в спине/шее, которые сообщали об облегчении боли после разминки/ зарядки, удовлетворяли в последующем критериям ASAS по сравнению с пациентами, кому облегчение приносили другие способы ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 44 – Анализ показателя "Чем купируется боль" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p	
		удовлетворяет	не удовлетворяет		
Чем купируется боль	разминка, зарядка, "нужно расходиться"	59 (79,7)	21 (35,6)	< 0,001*	
	НПВС	4 (5,4)	8 (13,6)		
	компрессы, мази	1 (1,4)	2 (3,4)		
	покой	0 (0,0)	1 (1,7)		
	самостоятельно проходит	1 (1,4)	3 (5,1)		
	ничего не помогает	разминка+НПВС	1 (1,4)		3 (5,1)
			4 (5,4)		3 (5,1)
	разминка+мази	2 (2,7)	3 (5,1)		
	другое	2 (2,7)	6 (10,2)		
	нпвс+мази, тепло	0 (0,0)	9 (15,3)		

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Более того, пациенты, которые сообщали о воспалительной боли в спине именно в покое или в ночное время, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS при дальнейшей диагностике ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Наличие болей именно в покое или ночью увеличивало шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS в 132,385 раза и 10,517 раза соответственно по сравнению в теми, кто не имел болей в покое. Различия шансов были статистически значимыми: ОШ = 0,008; 95% ДИ: 0,002 – 0,025 и ОШ = 0,095; 95% ДИ: 0,047 – 0,191 соответственно.

Таблица 45 – Анализ показателя "Боль воспалительная в покое" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Боль воспалительная в покое	нет	3 (4,1)	179 (84,8)	< 0,001*
	есть	71 (95,9)	32 (15,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Более того, пациенты, которые сообщали о воспалительной боли в спине именно в покое или в ночное время, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS при дальнейшей диагностике ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Наличие болей именно в покое или ночью увеличивало шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS в 132,385 раза и 10,517 раза соответственно по сравнению в теми, кто не имел болей в покое. Различия шансов были статистически значимыми: ОШ = 0,008; 95% ДИ: 0,002 – 0,025 и ОШ = 0,095; 95% ДИ: 0,047 – 0,191 соответственно.

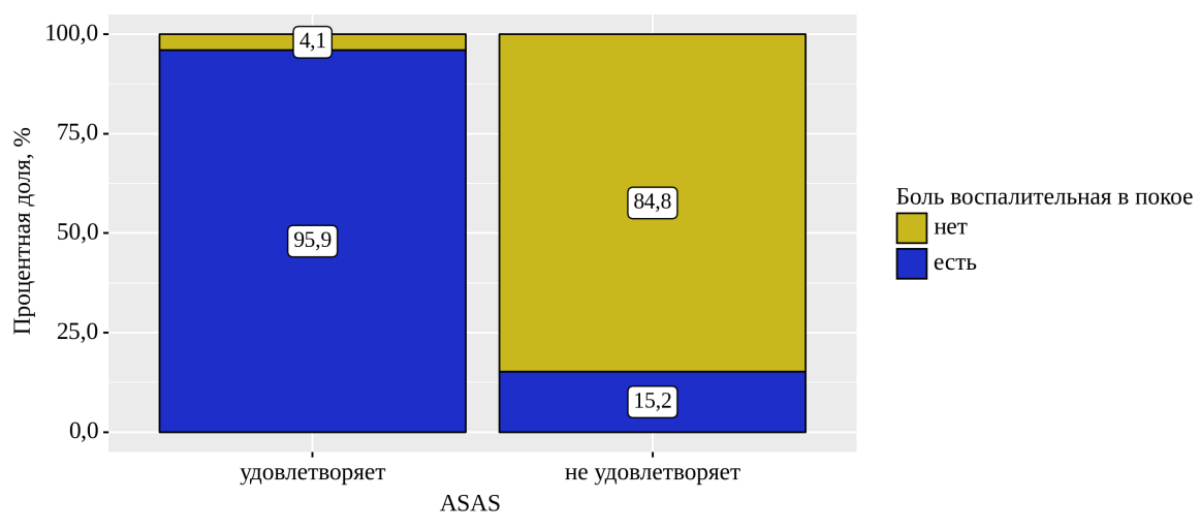


Рисунок 18 – Анализ показателя "Боль воспалительная в покое" в зависимости от показателя "ASAS"

Таблица 46 – Анализ показателя "Боль воспалительная в ночное время" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS		p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	
Боль воспалительная в ночное время	нет	41 (55,4)	196 (92,9)	< 0,001*
	есть	33 (44,6)	15 (7,1)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

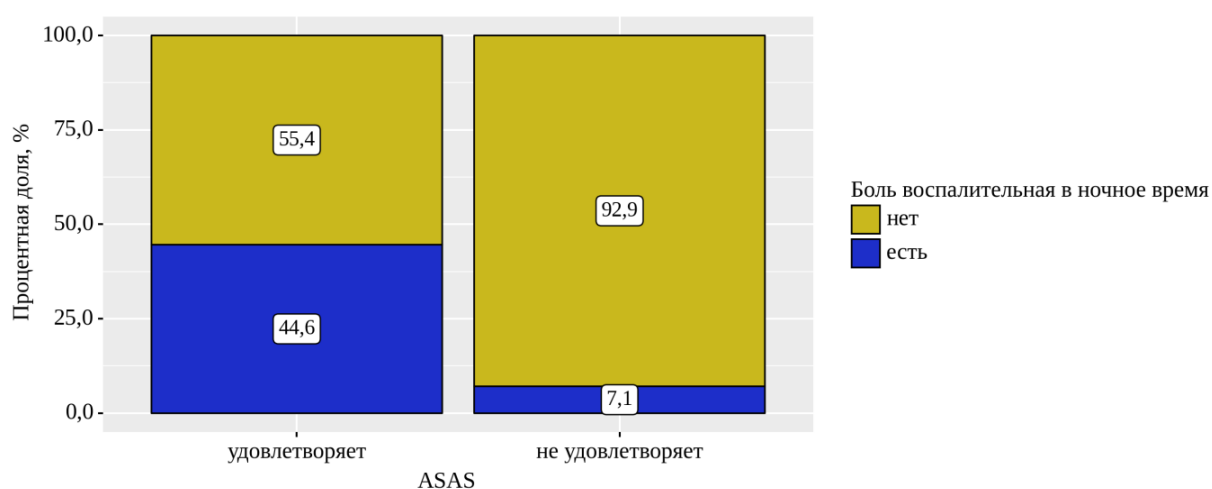


Рисунок 19 – Анализ показателя "Боль воспалительная в ночное время" в зависимости от показателя "ASAS"

Для сравнения статистически не было значимых различий при анализе наличия механических болей в спине и тем, удовлетворяли ли пациенты критериям ASAS ($p = 0,074$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Также нами были выявлены существенные различия при анализе "ASAS" в зависимости от показателя дерматологического индекса качества жизни ($p = 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Пациенты, которые удовлетворяли критериям ASAS, имели медиальное значение показателя ДИКЖ равное 15 по сравнению с показателем 13 у таких, кто не удовлетворял критериям ASAS.

Таблица 47 – Анализ показателя "ДИКЖ" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ДИКЖ			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	15,8±8	15 [8;22,5]	74	0,001*
	не удовлетворяет	12,3±7,7	13 [5;17]	211	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

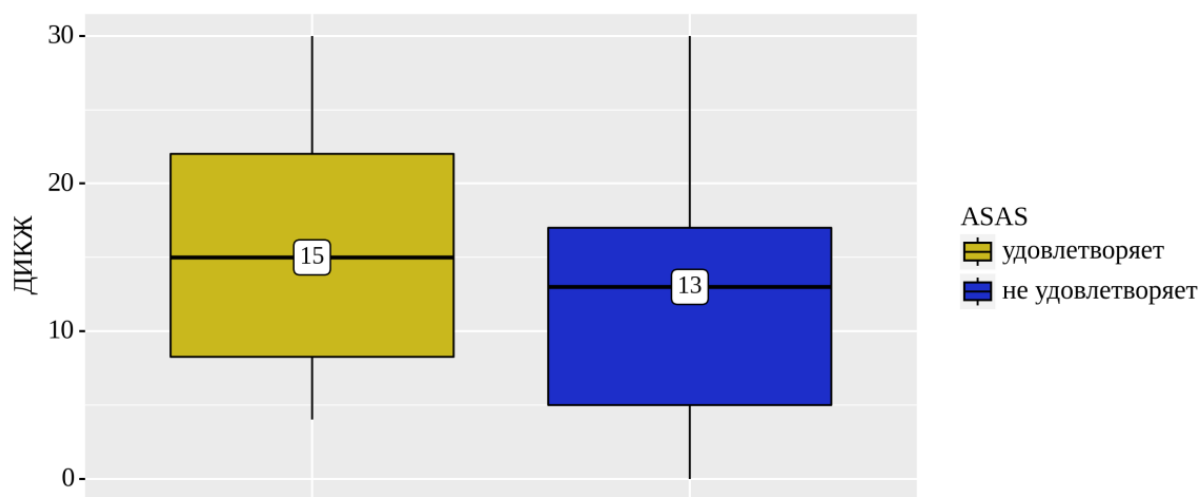


Рисунок 20 – Анализ показателя "ДИКЖ" в зависимости от показателя "ASAS"

Кроме того, при анализе «ASAS» в зависимости от показателей индексов mPEST и SiPAS, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Пациенты, удовлетворяющие критериям ASAS, статистически значимо имели медиальное значение SiPAS = 2 ($p < 0,001$) и mPEST = 2 ($p < 0,001$).

Таблица 48 – Анализ показателя "SiPAS" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	SiPAS			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	2,2±1,3	2 [1;3]	74	< 0,001*
	не удовлетворяет	0,82±1	1 [0;1]	211	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

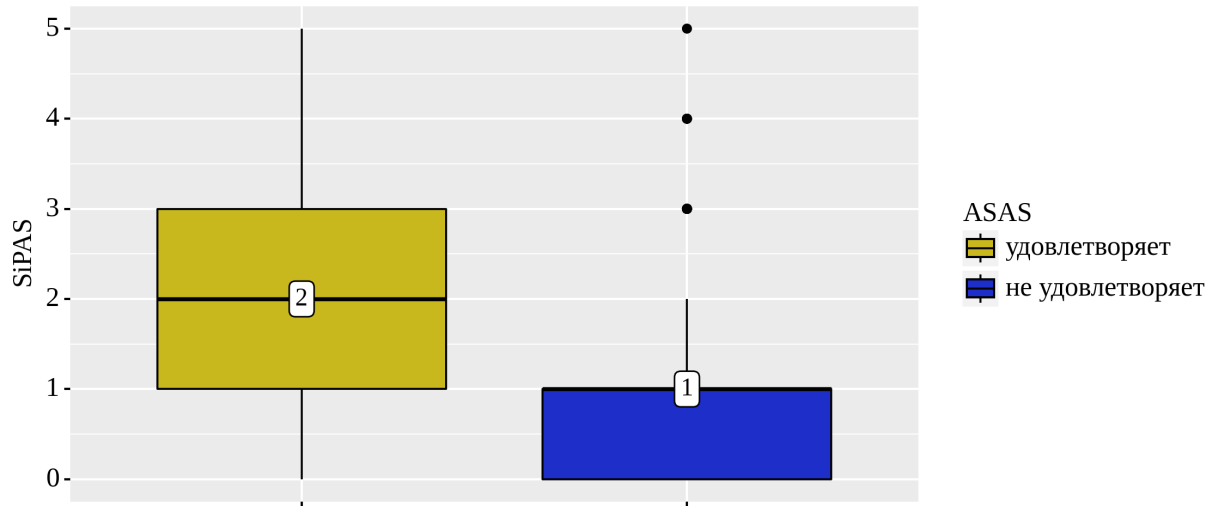


Рисунок 21 – Анализ показателя "SiPAS" в зависимости от показателя "ASAS"

Таблица 49 – Анализ показателя "mPEST" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	mPEST			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	2,1±1,3	2 [1;3]	73	< 0,001*
	не удовлетворяет	0,87±1	1 [0;1]	210	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

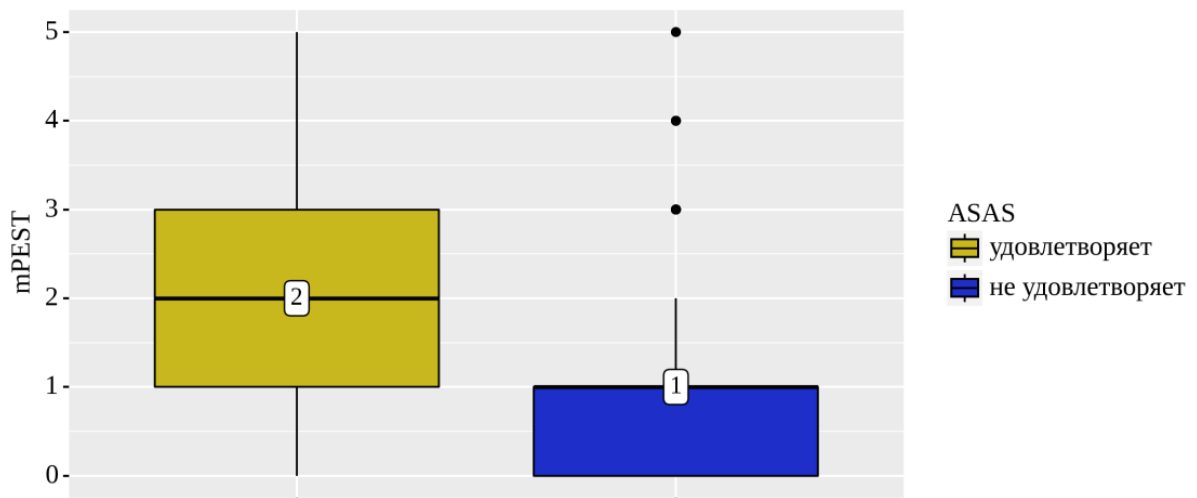


Рисунок 22 – Анализ показателя "mPEST" в зависимости от показателя "ASAS"

При анализе степени тяжести и распространенности кожного процесса у пациентов, удовлетворяющих критериям ASAS, также были выявлены статистически значимые различия. Медиальное значение показателя распространенности кожного процесса BSA у пациентов, удовлетворяющих ASAS, было равно 18 по сравнению медиальным значением 12 у тех пациентов, кто не удовлетворял критериям ASAS ($p < 0,001$, используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Медиальное значение степени тяжести PASI у пациентов, удовлетворяющих ASAS, было равно 13 по сравнению с медиальным значением 8 у тех, кто не удовлетворял критериям ASAS ($p < 0,001$, используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 50 – Анализ показателя "BSA" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	BSA			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	23,2±17,6	18 [9;35]	74	< 0,001*
	не удовлетворяет	15,3±10,9	12 [6;21]	211	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

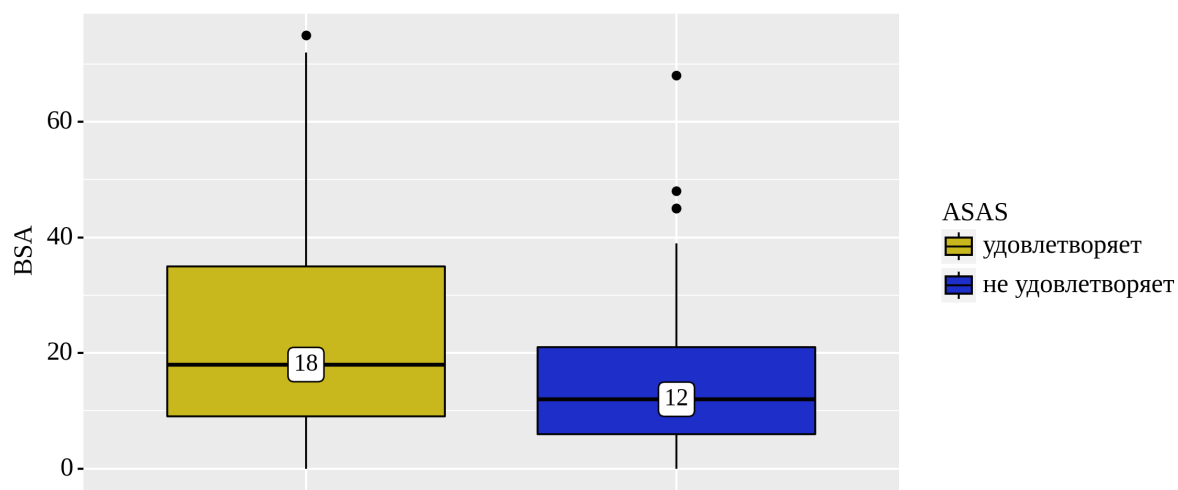


Рисунок 23 – Анализ показателя "BSA" в зависимости от показателя "ASAS"

Таблица 51 – Анализ показателя "PASI" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	PASI			p
		M±SD	Me [Q ₁ ;Q ₃]	n	
ASAS	удовлетворяет	17,3±16	13 [6;23]	74	< 0,001*
	не удовлетворяет	10,5±9,3	8 [3;16]	208	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

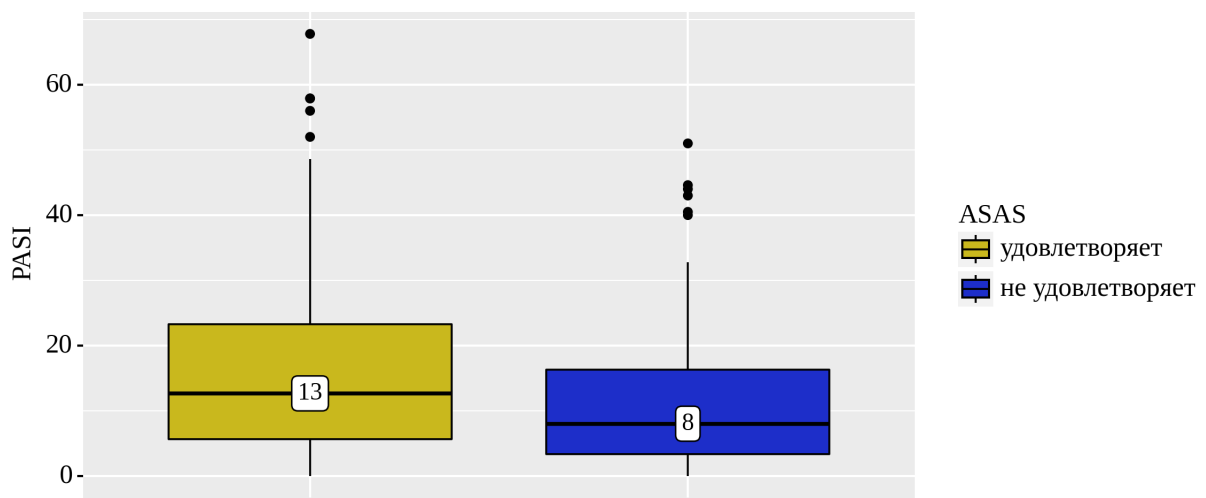


Рисунок 24 – Анализ показателя "PASI" в зависимости от показателя "ASAS"

Так как аксиальные поражения могут развиваться у пациентов с ПсА старше 40 лет, мы проанализировали отдельно группу пациентов, кто не удовлетворял критериям ASAS только по параметру возраста (возраст дебюта болей в спине до 40 лет).

Согласно полученным данным при анализе показателя "Боли в суставах у пациента", были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Высокая частота боли в каких-либо суставах была как в группе «удовлетворяли критериям ASAS» 95,9%, так и «не удовлетворяли критериям ASAS, т.к. возраст дебюта болей старше 40 лет» 91,7%. Данные различия были статистически значимы по сравнению с

группой пациентов, которые не удовлетворяли критериям ASAS по остальным показателям, кроме возраста.

Таблица 52 – Анализ показателя "Боли в суставах у пациента" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Боли в суставах у пациента	нет	3 (4,1)	118 (63,1)	2 (8,3)	$p < 0,001^*$ Рудовлетворяет – не удовлетворяет $< 0,001$ Рне удовлетворяет – не удовлетворяет, тк возраст старше $< 0,001$
	есть	71 (95,9)	69 (36,9)	22 (91,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

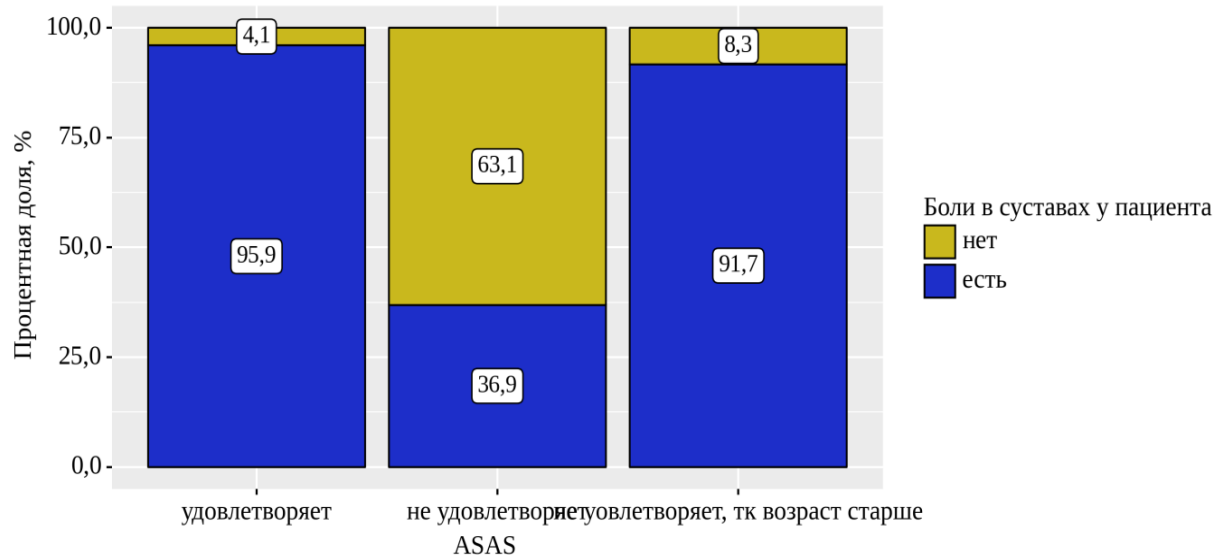


Рисунок 25 – Анализ показателя "Боли в суставах у пациента" в зависимости от показателя "ASAS"

Согласно представленной таблице при оценке показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "ASAS", нами также были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали припухлость пальцев (40,5% и 50,0% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (16,0%).

Таблица 53 – Анализ показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Опухлость пальцев	нет	44 (59,5)	157 (84,0)	12 (50,0)	$p < 0,001^*$ Рудовлетворяет – не удовлетворяет $< 0,001$ $p_{не}$ удовлетворяет – не удовлетворяет, тк возраст старше $< 0,001$
	есть	30 (40,5)	30 (16,0)	12 (50,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

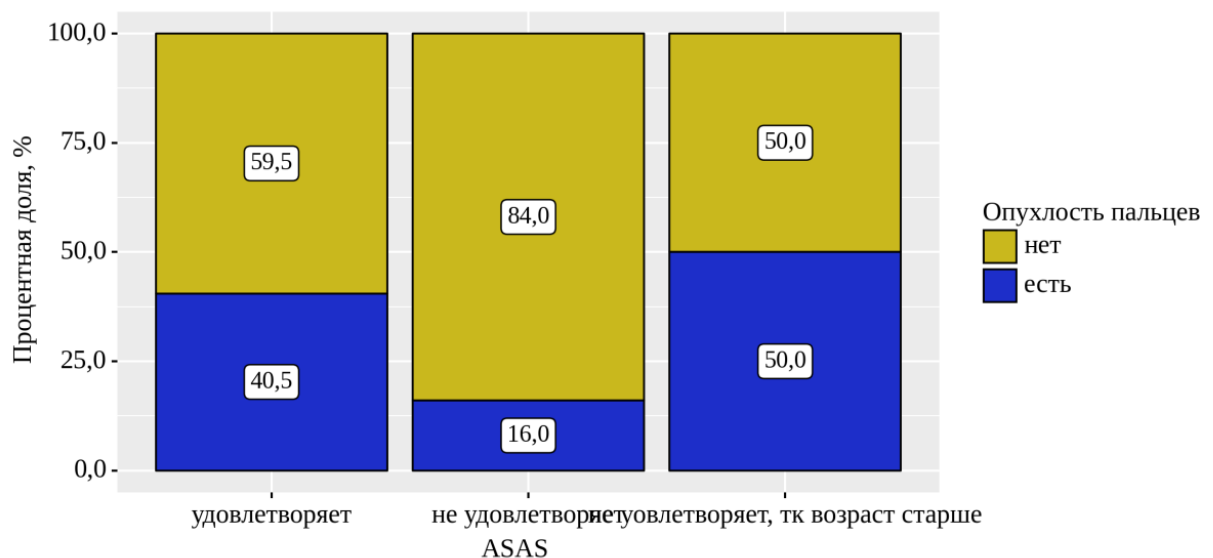


Рисунок 26 – Анализ показателя "Опухлость пальцев" в зависимости от показателя "ASAS"

При оценке показателя "Боли в пятке при ходьбе" нами также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали боли в пятке при ходьбе (31,1% и 45,8% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (17,6%).

Таблица 54 – Анализ показателя "Боли в пятке при ходьбе" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта более старше 40	
Боли в пятке при ходьбе	нет	51 (68,9)	154 (82,4)	13 (54,2)	0,002* p _{удовлетворяет – не удовлетворяет} = 0,034 p _{не удовлетворяет – не удовлетворяет, тк возраст старше} = 0,004
	есть	23 (31,1)	33 (17,6)	11 (45,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

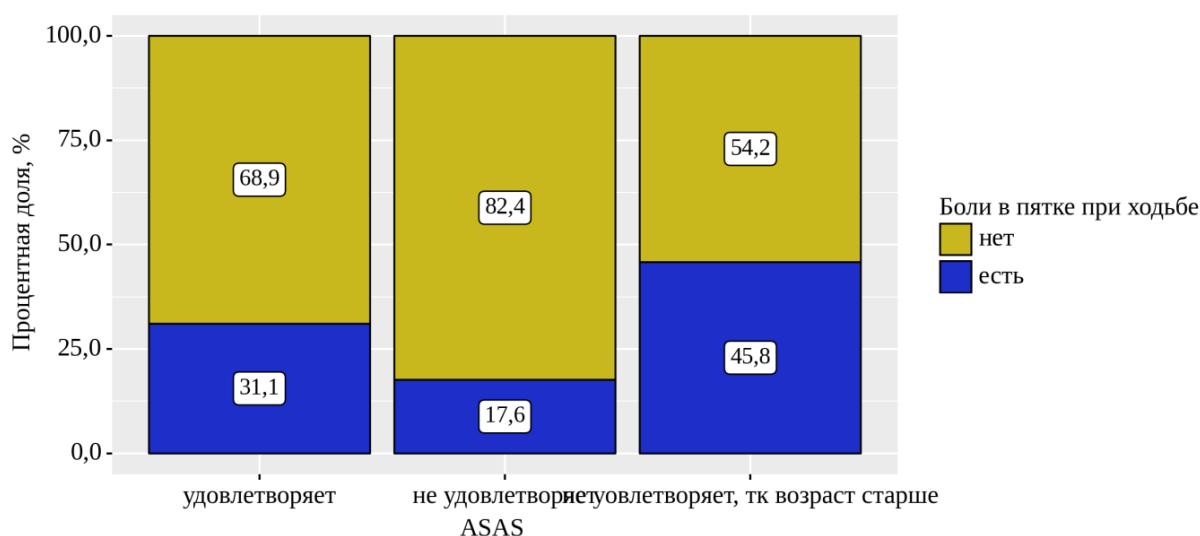


Рисунок 27 – Анализ показателя "Боли в пятке при ходьбе" в зависимости от показателя "ASAS"

При изучении показателя "Боль в шее" нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали боли в шее (48,6% и 62,5% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (6,4%).

Таблица 55 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боль в шее"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Боль в шее	нет	38 (51,4)	175 (93,6)	9 (37,5)	$< 0,001^*$ $p_{\text{удовлетворяет}} - \text{не удовлетворяет} < 0,001$ $p_{\text{не удовлетворяет}} - \text{не удовлетворяет, т.к. возраст старше} < 0,001$
	есть	36 (48,6)	12 (6,4)	15 (62,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

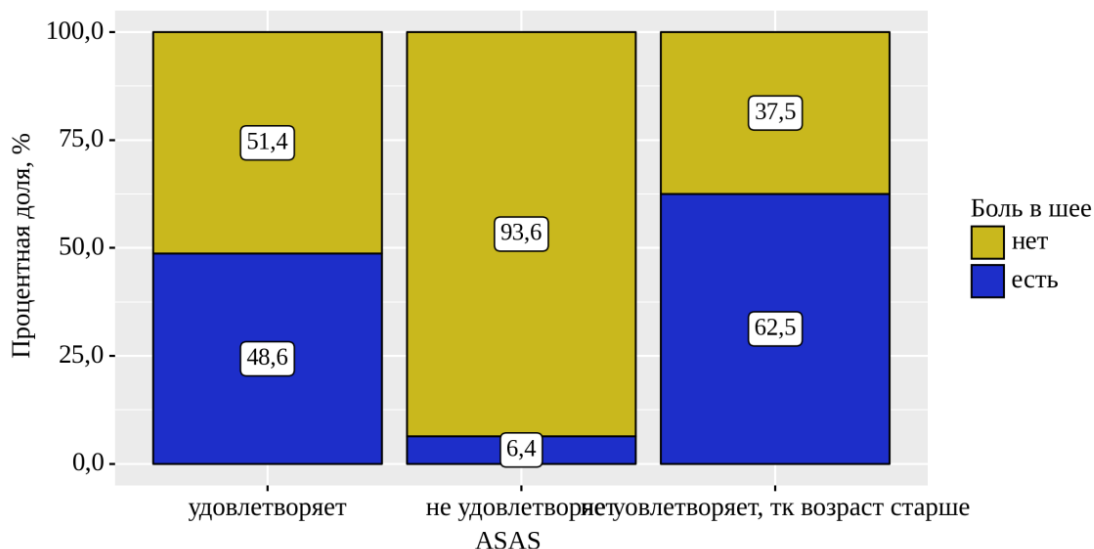


Рисунок 28 – Анализ показателя "ASAS" в зависимости от показателя "Боль в шее"

При изучении показателя "Боль в спине" нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали боли в спине (79,7% и 83,3% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (14,4%).

Таблица 56 – Анализ показателя "Боль в спине"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Боль в спине	нет	15 (20,3)	160 (85,6)	4 (16,7)	$< 0,001^*$ $p_{\text{удовлетворяет} - \text{не удовлетворяет}} < 0,001$ $p_{\text{не удовлетворяет} - \text{не удовлетворяет, тк возраст старше}} < 0,001$
	есть	59 (79,7)	27 (14,4)	20 (83,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

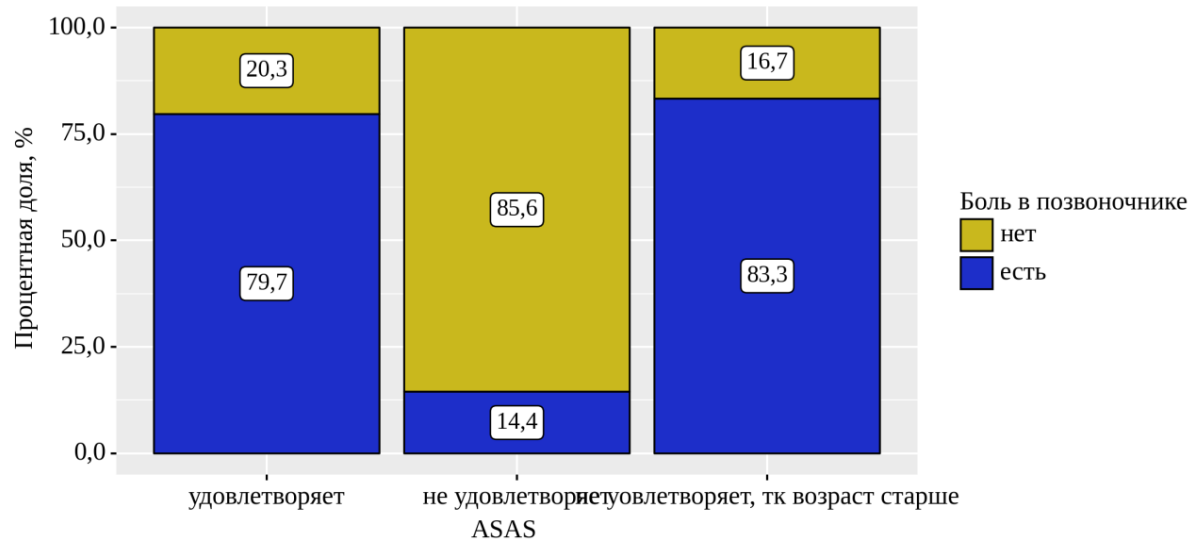


Рисунок 29 – Анализ показателя "Боль в спине" в зависимости от показателя "ASAS"

При изучении показателя "Скованность в шее" нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали скованность в шее (71,6% и 79,2% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (20,9%).

Таблица 57 – Анализ показателя "Скованность в шее" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Скованность в шее	нет	21 (28,4)	148 (79,1)	5 (20,8)	$p < 0,001^*$ $p_{\text{удовлетворяет}} - \text{не удовлетворяет} < 0,001$ $p_{\text{не удовлетворяет}} - \text{не удовлетворяет, т.к. возраст старше} < 0,001$
	есть	53 (71,6)	39 (20,9)	19 (79,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

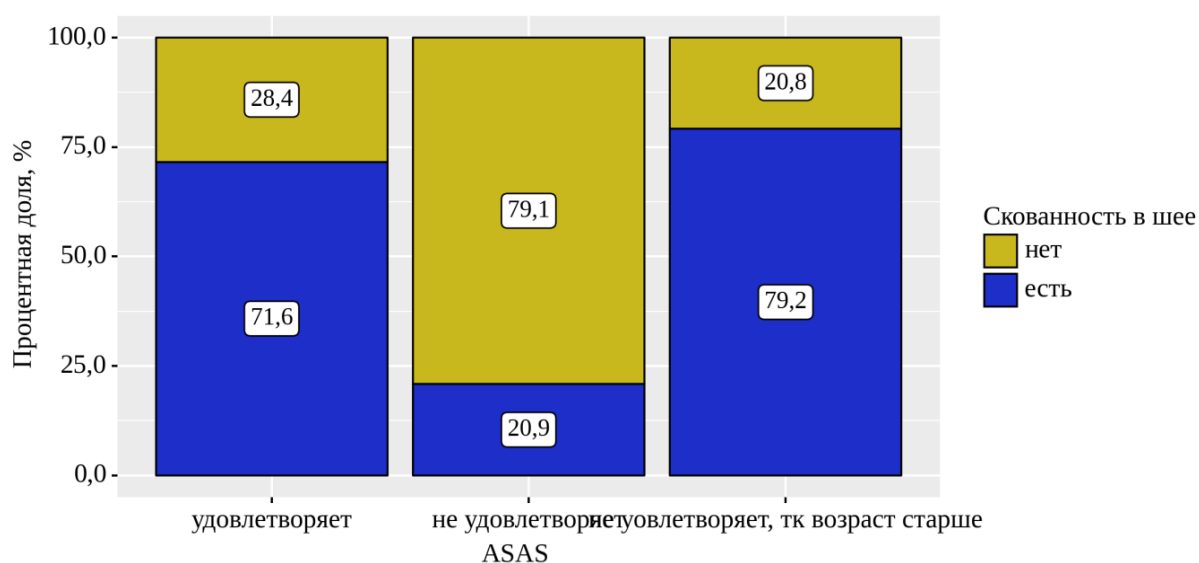


Рисунок 30 – Анализ показателя "Скованность в шее" в зависимости от показателя "ASAS"

При изучении показателя "Скованность в спине " нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали скованность в спине (83,8% и 83,3% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (26,7%).

Таблица 58 – Анализ показателя «Скованность в спине» в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Скованность в спине	нет	12 (16,2)	137 (73,3)	4 (16,7)	$p < 0,001^*$ Рудовлетворяет – не удовлетворяет $t < 0,001$ Рне удовлетворяет – не удовлетворяет, т.к. возраст старше $< 0,001$
	есть	62 (83,8)	50 (26,7)	20 (83,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

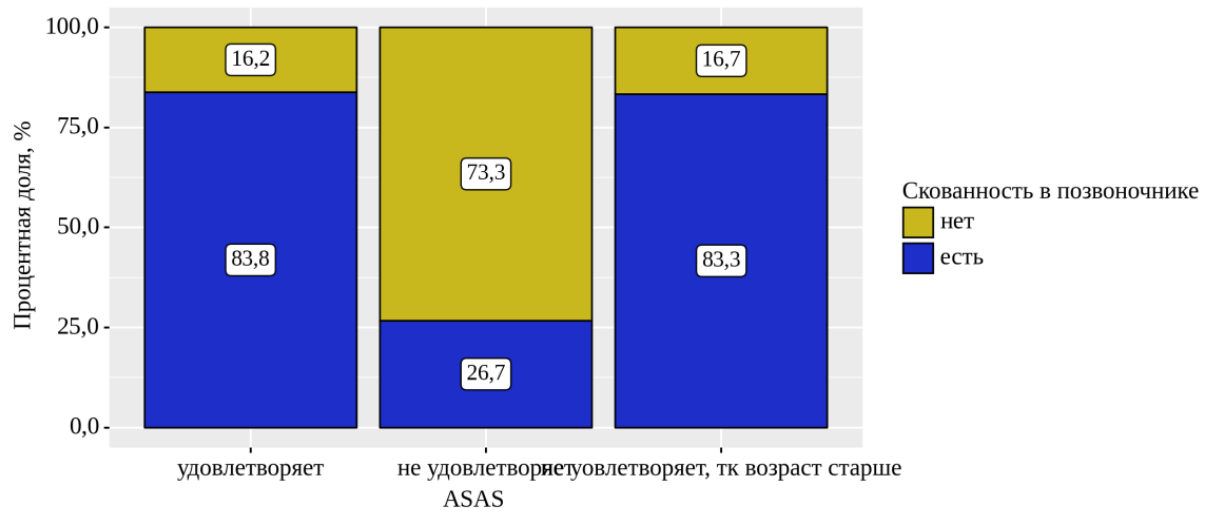


Рисунок 31 – Анализ показателя "Скованность в позвоночнике" в зависимости от показателя "ASAS"

При анализе показателя "Характер болей" в зависимости от показателя "ASAS", были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали именно ноющий/тянущий/сковывающий/давящий характер болей в спине/шее (94,6% и 83,3% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (4,8%).

Таблица 59 – Анализ показателя "Характер болей в спине/шее" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			р
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Характер болей в спине/шее	нет	0 (0,0)	152 (81,3)	0 (0,0)	< 0,001*
	ноющая, тянущая, сковывающая, давящая	70 (94,6)	9 (4,8)	20 (83,3)	
	утром сковывающая, вечером стреляющая	0 (0,0)	23 (12,3)	0 (0,0)	
	Показатель 4	4 (5,4)	3 (1,6)	4 (16,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

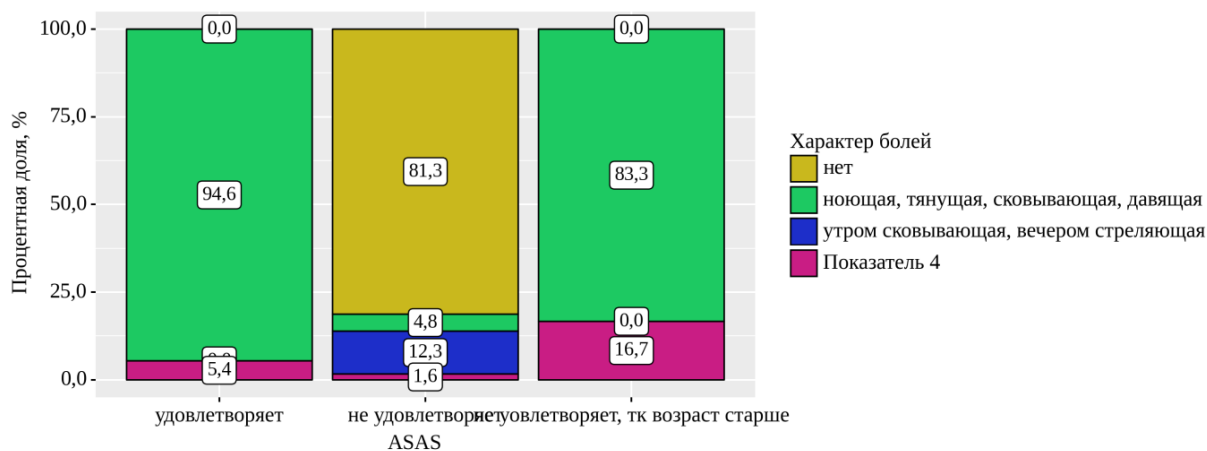


Рисунок 32 – Анализ показателя "Характер болей" в зависимости от показателя "ASAS"

При анализе способов купирования боли в спине/шее в зависимости от показателя "ASAS", были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали, что облегчение приносит разминка/ зарядка (79,7% и 66,7% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (14,3%).

Таблица 60 – Анализ показателя "Чем купируется боль в спине/шее" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			p
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Чем купируется боль в спине/шее	разминка, зарядка, "нужно расходиться"	59 (79,7)	5 (14,3)	16 (66,7)	$0,001^*$ Рудовлетворяет – не удовлетворяет $< 0,001$ Рне удовлетворяет – не удовлетворяет, тк возраст старше $< 0,001$
	НПВС	4 (5,4)	7 (20,0)	1 (4,2)	
	компрессы, мази	1 (1,4)	2 (5,7)	0 (0,0)	
	покой	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	
	самостоятельно проходит	1 (1,4)	2 (5,7)	1 (4,2)	
	ничего не помогает	1 (1,4)	0 (0,0)	3 (12,5)	
	разминка+НПВС	4 (5,4)	1 (2,9)	2 (8,3)	
	разминка+мази	2 (2,7)	3 (8,6)	0 (0,0)	
	другое	2 (2,7)	5 (14,3)	1 (4,2)	
	нпвс+мази, тепло	0 (0,0)	9 (25,7)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При изучении времени, когда возникала боль в спине/шее, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Как группа пациентов, кто удовлетворял критериям ASAS, так и группа, кто не удовлетворял критериям ASAS только по возрастному параметру, статистически значимо чаще отмечали боль именно в ночное время (44,6% и 41,7% соответственно), или после покоя (95,9% и 100% соответственно), чем пациенты, не удовлетворяющие критериям ASAS (2,7% и 4,3% соответственно).

Таблица 61 – Анализ показателя "Боль воспалительная в ночное время" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			р
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Боль воспалительная в ночное время	нет	41 (55,4)	182 (97,3)	14 (58,3)	$< 0,001^*$ Рудовлетворяет – не удовлетворяет $< 0,001$ Рне удовлетворяет – не удовлетворяет, т.к. возраст старше $< 0,001$
	есть	33 (44,6)	5 (2,7)	10 (41,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

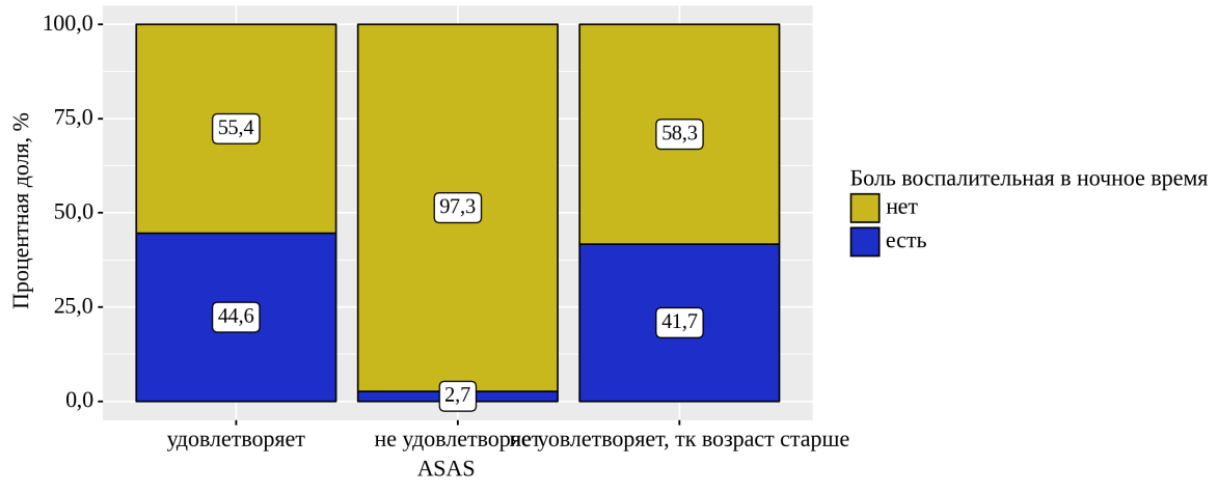


Рисунок 33 – Анализ показателя "Боль воспалительная в ночное время" в зависимости от показателя "ASAS"

Таблица 62 – Анализ показателя "Боль воспалительная в покое" в зависимости от показателя "ASAS"

Показатель	Категории	ASAS			р
		удовлетворяет	не удовлетворяет	не удовлетворяет, т.к. возраст дебюта болей старше 40	
Боль воспалительная в покое	нет	3 (4,1)	179 (95,7)	0 (0,0)	$< 0,001^*$ Рудовлетворяет – не удовлетворяет $< 0,001$ Рне удовлетворяет – не удовлетворяет, тк возраст старше $< 0,001$
	есть	71 (95,9)	8 (4,3)	24 (100,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

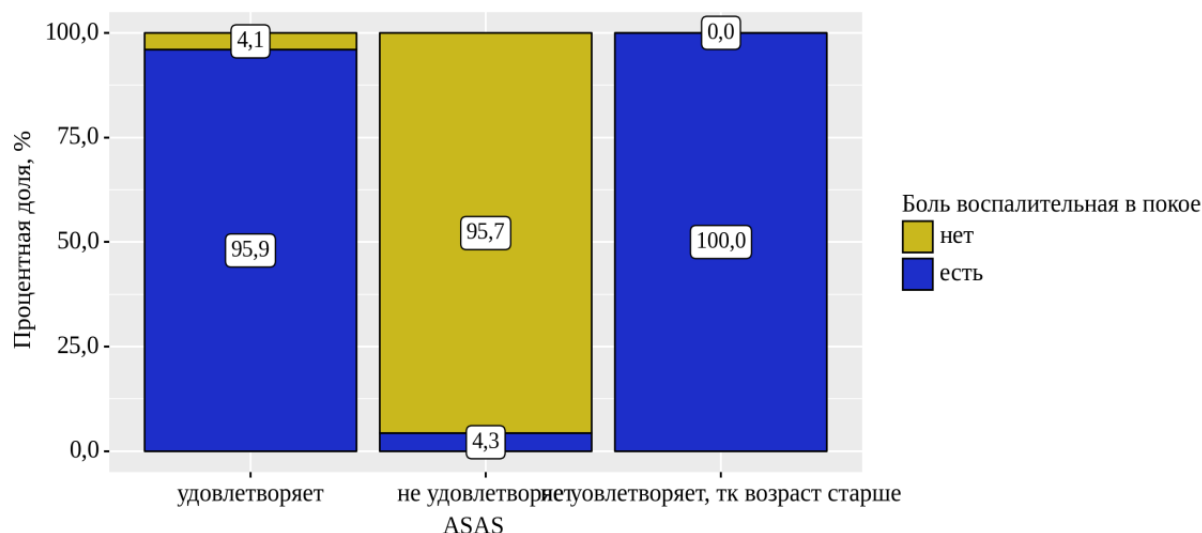


Рисунок 34 – Анализ показателя "Боль воспалительная в покое" в зависимости от показателя "ASAS"

А вот при анализе механической боли в суставах при движениях не удалось установить статистически значимых различий между группами. ($p = 0,166$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)

Таким образом, независимо от возраста дебюта болей в спине/шее (до 40 лет или старше), нами были выявлены статистически значимые различия в группах пациентов. Поэтому мы не рекомендуем использовать возрастной критерий дебюта болей в спине/шее, как один из параметров при оценке критериев ASAS по воспалительной боли в спине, а, соответственно, по аксиальным поражениям у пациентов с псориазом.

Прогностическая модель расчета вероятности того, что критерии ASAS будут удовлетворять

Анализ 1. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все факторы имеют прямую зависимость с ASAS. Наличие боли в позвоночнике увеличивает шансы того, что ASAS будет удовлетворять, в 9,728 раз (95%ДИ 4,699-20,136), наличие скованности в шее увеличивает шансы ASAS в 3,945 раз (95%ДИ 1,785-8,718), наличие скованности в шее увеличивает шансы ASAS в 2,491 раза (95% ДИ 1,044-5,945).

Таблица 63 – Переменные в уравнении

	Коэф.	Вальд	Значимость р	Exp (В) ОШ	95% доверительный интервал для EXP(В)	
					Нижняя	Верхняя
Боль в позвоночнике	2,275	37,559	0,000	9,728	4,699	20,136
Скованность в шее	1,372	11,504	0,001	3,945	1,785	8,718
Скованность в позвоночнике	0,913	4,232	0,040	2,491	1,044	5,945
Константа	-3,441	77,109	0,000	0,032		

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка (R^2), модель учитывает 74,2% факторов, определяющих вероятность, что ASAS «удовлетворяет».

Чувствительность составила 89,4%.

Соответствует проценту верных прогнозов о наличии исхода (ASAS удовлетворяет).

Специфичность составила 91,3%.

Соответствует проценту верных прогнозов об отсутствии исхода (ASAS «не удовлетворяет»).

Диагностическая эффективность составила 91,2%.

Соответствует проценту верных прогнозов как о наличии, так и об отсутствии исхода (ASAS удовлетворяет / не удовлетворяет).

Анализ 2. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, возраст дебюта и возраст появления болей в спине/шее имеют прямую зависимость с ASAS: увеличение возраста дебюта на 1 год увеличивает шансы того, что ASAS «удовлетворяет» в 1,059 раз (95%ДИ 1,003-1,118), увеличение возраста появления болей в спине/шее на 1 год увеличивают шансы, что ASAS «удовлетворяет» в 1,266 раз (95% ДИ 1,156-1,386).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка (R^2), модель учитывает 74,2% факторов, определяющих вероятность, что ASAS «удовлетворяет».

Чувствительность составила 94,6%.

Соответствует проценту верных прогнозов о наличии исхода (ASAS удовлетворяет).

Специфичность составила 91,9%.

Соответствует проценту верных прогнозов об отсутствии исхода (ASAS «не удовлетворяет»).

Диагностическая эффективность составила 91,7%.

Соответствует проценту верных прогнозов как о наличии, так и об отсутствии исхода (ASAS удовлетворяет / не удовлетворяет).

Все остальные факторы в ходе анализа показали, что их влияние статистически не значимо в данном сочетании факторов.

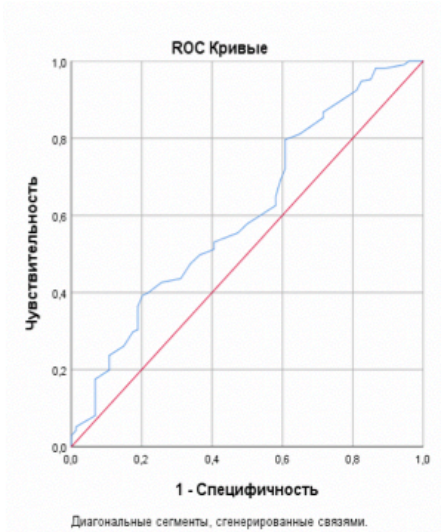
Результаты ROC-анализа

Возраст дебюта псориаза кожи.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ASAS и возраста дебюта (лет), составила $0,608 \pm 0,038$ с 95% ДИ: 0,553-0,683. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,006$).

Пороговое значение возраста дебюта в точке cut-off равно 26,5 лет. При возрасте дебюта, равном или превышающем данное значение прогнозировалось, что ASAS «удовлетворяет». Чувствительность и специфичность метода составили 55,5% и 52,7% соответственно. Полученные данные указаны на рисунке 35.

Оптимальному значению порога классификации (значения факторной переменной, разделяющего пациентов на 2 группы), при отсутствии дополнительных условий, соответствует равенство Se и Sp.



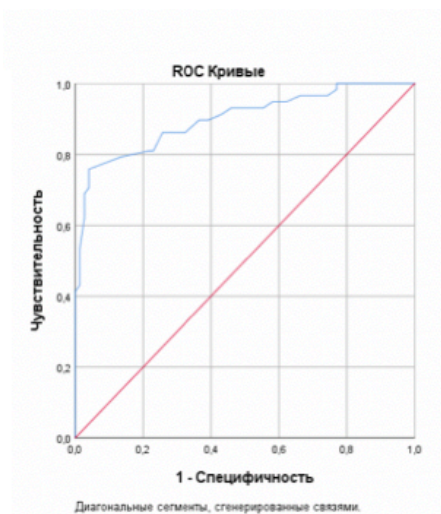
Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: Возраст дебюта ПсО				
Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая знач. ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,608	0,038	0,006	0,533	0,683
Для переменной или переменных результата проверки: Возраст дебюта ПсО - есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния				
а. В соответствии с непараметрическим предположением				
б. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5				

Рисунок 35 – ROC-анализ «Возраст дебюта псориаза кожи»

Возраст дебюта болей в спине/шее.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ASAS и возраста появления болей в спине/шее (лет), составила $0,9 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,844-0,955. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,0001$).

Пороговое значение возраста появления болей в спине/шее в точке cut-off равно 38,5 лет. При возрасте дебюта, равном или превышающем данное значение прогнозировалось, что ASAS «удовлетворяет». Чувствительность и специфичность метода составили 81% и 78,4% соответственно. Полученные данные указаны на рисунке 36.



Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: возраст дебюта болей в спине/шее				
Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая знач. ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,900	0,028	0,0001	0,844	0,955
Для переменной или переменных результата проверки : возраст дебюта болей в спине/шее есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния.				
а. В соответствии с непараметрическим предположением				
б. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5				

Рисунок 36 – ROC-анализ «Возраст дебюта болей в спине/шее»

Прогноз вероятности наличия исхода «удовлетворяет критериям ASAS»

При помощи формулы мы рассчитываем вероятность P того, будет ли удовлетворять ASAS или нет. При помощи точки cut-off мы определили порог, при помощи которого мы сразу можем сказать не только численную вероятность того, что будет удовлетворять ASAS, но и к какой группе будет относиться пациент.

Анализ 1: Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ASAS и значения логистической регрессионной функции, составила $0,874 \pm 0,02$ с 95% ДИ: 0,834-0,914.

Пороговое значение функции $P(1)$ в точке cut-off составляло 0,238. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу ASAS «удовлетворяет». Чувствительность и специфичность метода составили 82,4% и 75,1% соответственно.

Анализ 2: Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ASAS и значения логистической регрессионной функции, составила $0,947 \pm 0,022$ с 95% ДИ: 0,905-0,99.

Пороговое значение функции $P(1)$ в точке cut-off составляло 0,41. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу ASAS «удовлетворяет». Чувствительность и специфичность метода составили 87,9% и 87,8% соответственно.

3.1.2 Результаты проспективного обсервационного многоцентрового исследования

Первичным результатом скринингового обсервационного исследования была доля пациентов, удовлетворяющих критериям воспалительной боли в спине ASAS и предположительным диагнозом аксПсА, среди всех опрошенных пациентов с псориазом кожи.

На основании имеющихся опросников выявления псориатического артрита (PEST, mPEST, SiPAS, ToPAS) нами был разработан возможный универсальный скрининг ранних проявлений псориатического артрита у пациентов с псориазом кожи с учетом аксиальных поражений, который могли бы использовать в своей практике дерматовенерологи, ревматологи и специалисты других специальностей – Screening of Axial Psoriatic Arthritis among Dermatology patients (SAPsAD) (Приложение 2). Данный опросник включал в себя 5 бинарных («да»/ «нет») вопросов с дополнительным категориальным пунктом в вопросе 3 (характер боли, чем купируется боль), с учетом поражения ногтей, возможных дактилитов, энтезитов, спондилита. Согласно рекомендациям Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) подходящим инструментом скрининга для клинических исследований с большим объемом выборки является инструмент в виде скрининга, состоящего из пяти пунктов. Положительный ответ на каждый вопрос оценивался в 1 балл. В вопросе 3 при указании пациентом наличия боли в спине и ее резком/простреливающим характере вопрос оценивался в 0 баллов, так как данный признак в большей степени указывает на механический характер боли в спине.

Нами было опрошено 157 пациентов с псориазом кожи. Все пациенты, прошедшие опросник, ставили отметки в каждом вопросе (в том числе в уточняющих параметрах), не пропуская их. Это указывает на то, что опросник SAPsAD прост для понимания. Из всех опрошенных пациентов 121 имели 1 балл из 5 возможных, 116 – 2 балла, 87 – 3 балла, 61 – 4 балла, 17 – 5 баллов. Из 157 пациентов 38,2% (n=60) указывали на наличие боли в спине воспалительного характера (боль в покое или ночная; ноющий, тянущий характер боли). После чего все 60 пациентов, у кого были заподозрены аксиальные поражения, были направлены к ревматологу для прохождения дообследования. После консультации ревматолога 88,3 % опрошенных (n=53) удовлетворяли критериям воспалительной боли в спине ASAS. Следует иметь в виду, что врач-ревматолог, согласно критериям ASAS, учитывал возраст

начала болей в спине (менее 40 лет). Среди 53 пациентов, кто удовлетворяли критериям воспалительной боли в спине ASAS, 48 пациентов (88,7%) имели 3 и более баллов по опроснику SAPsAD. Следовательно, контрольной точкой, при которой предполагалась высокая вероятность наличия ПсА, было 3 балла и более из 5 возможных по опроснику SAPsAD. Оценка 3 и более баллов являлась показанием для направления к ревматологу.

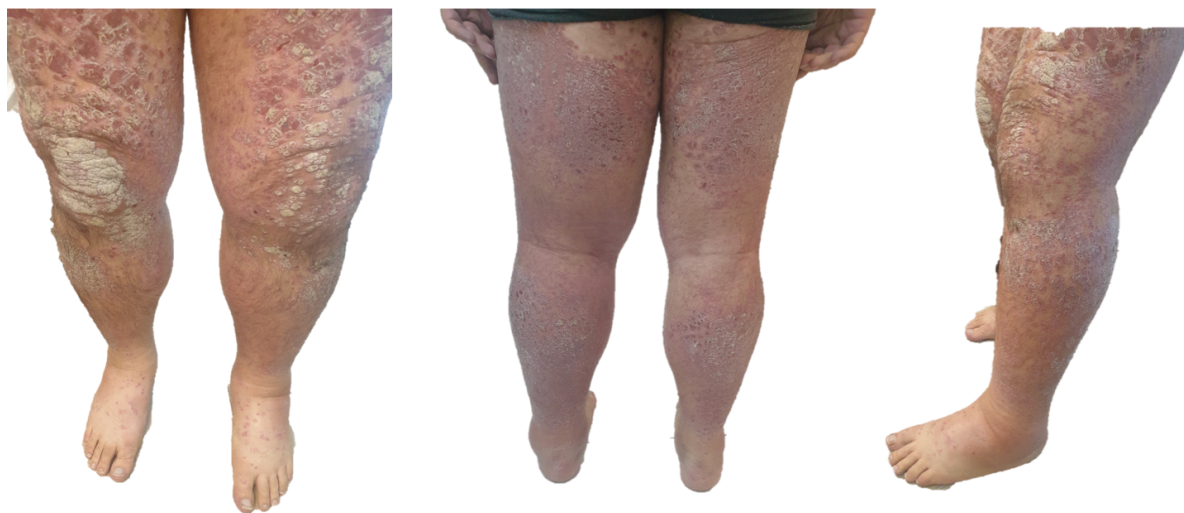


Рисунок 37 – Пациент М. с псориазом кожи и ВБС

Из 53 пациентов, удовлетворяющих критериям воспалительной боли в спине ASAS, у 50 после ревматологического обследования был установлен диагноз ПсА согласно критериям CASPAR. Следует учитывать, что критерии псориатического артрита CASPAR не включают в себя данных по аксиальным поражениям.

МРТ КПС проведена 43 пациентам, у кого была заподозрена ВБС на дерматовенерологическом приеме, с целью выявления признаков АСИ. По данным исследования у большинства пациентов ($n=41$; 95,4%) с псориазом гладкой кожи и ВБС отмечался АСИ по данным МРТ. Только у 2 пациентов с псориазом гладкой кожи и ВБС (4,7%) отсутствовали признаки АСИ на момент проведения МРТ. Таким образом выявлена значимая ассоциация между наличием ВБС и АСИ ($p<0,001$).

В настоящее время нет данных о распространенности спондилита при ПсА у пациентов с псориазом кожи и воспалительной болью в спине, удовлетворяющей критериям ASAS. Часть пациентов с псориатическим спондилитом не соответствуют критериям ASAS: не всегда есть воспалительная боль в спине, а дебют спондилита случается без поражения крестцово-подвздошных сочленений. Высокая первичная доля пациентов с ранними признаками ПсА при использовании SAPsAD может объясняться использованием в нашем опроснике критериев ранних проявлений всех форм псориатического артрита (дактилиты, энтезиты, спондилиты, периферические поражения, псориатическая ониходистрофия). Таким образом, опросник SAPsAD может быть полезным инструментом для быстрого и простого скрининга пациентов с псориазом кожи с учетом возможных проявлений аксиальных поражений. Исследование чувствительности и специфичности опросника SAPsAD продолжается.

Кроме того, нет данных о распространенности спондилита ПсА у пациентов с псориазом кожи, кто удовлетворял критериям воспалительной боли в спине ASAS. Также часть пациентов с псориатическим спондилитом не соответствуют критериям ASAS: не всегда есть воспалительная боль в спине, а дебют спондилита случается без поражения крестцово-подвздошных сочленений. Высокая первичная доля пациентов с ранними признаками ПсА и при дальнейшем дообследовании определялась использованием в нашем опроснике критериев ранних проявлений всех форм псориатического артрита (дактилиты, энтезиты, спондилиты, периферические поражения, псориатическая ониходистрофия).

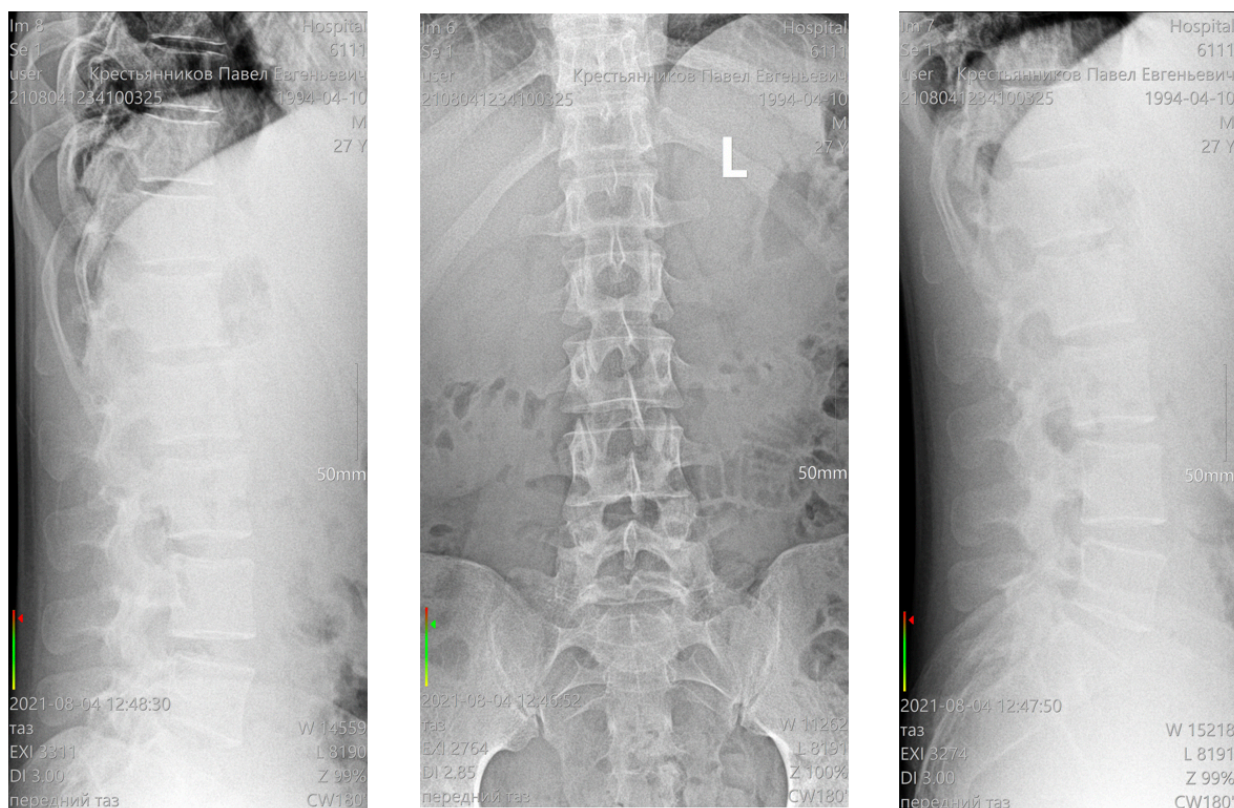


Рисунок 38 – На рентгенограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2х проекциях рентген-признаки дегенеративно-дистрофических изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника

Таким образом, опросник SAPsAD может быть полезным инструментом для быстрого и простого скрининга пациентов с псориазом кожи с учетом возможных проявлений аксиальных поражений. Исследование чувствительности и специфичности опросника SAPsAD продолжается.

3.2 Результаты II этапа исследования

Всего были включены 87 пациентов (54 женщины 62,1% и 33 мужчины 37,9%). Средняя продолжительность ПсО составила 14,8 лет. Среднее значение PASI в группе ГИБП, метотрексата, стандартной десенсибилизирующей терапии составило 36,4, 21,2 и 15,1 соответственно.

Среднее значение ДИКЖ в группе ГИБП, метотрексата, стандартной BSA в группе ГИБП, метотрексата, стандартной десенсибилизирующей терапии составило 37,2, 26,1 и 24 соответственно.

Группа 1 (ингибиторы ИЛ-17А). Большинство пациентов, принимающих ингибиторы ИЛ-17А, отметили выраженную положительную динамику от терапии со стороны кожного процесса и суставов уже к концу 4 недели терапии.

К 12 недели 71,43% (n=15) пациентов достигли уровня PASI 75, 61,91% (n=13) – PASI90 и 42,85% (n=9) – PASI100. К 24 недели дельта PASI75 отмечено у 85,71% (n=18) пациентов, у 66,7% (n=14) – PASI90 и 52,38% (n=11) – PASI100. К 52 неделе 100% (n=21) пациентов достигли уровня PASI 75, 90,48% (n=19) – PASI 90 и 85,71% (n=18) – PASI 100.

Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориатическое поражение ногтей, в ходе терапии было отмечено снижение NAPSИ в среднем на 21 балл к 24-й неделе и на 25 баллов к 52-й. Полное исчезновение симптомов отмечалось у 71,43% (n=15) пациентов. В группе ингибиторов ИЛ-17А отмечалось выраженное улучшение качества жизни у 85,71% пациентов (согласно показателю ДИКЖ <5) уже к 12 неделе терапии. К 24 и 52 неделе ДИКЖ<5 был у 90,48% и 95,24% пациентов соответственно.

При проведении МРТ КПС в режиме STIR с подавлением жира не было обнаружено признаков активного воспалительного процесса. Кроме того, не было отмечено прогрессирования структурных повреждений на рентгенограмме шейного отдела позвоночника. Применение ингибитора ИЛ-17А приводило к снижению выраженности не только аксиальных проявлений заболевания, но также энтезита и дактилита. Все пациенты в группе ингибитора ИЛ-17А сообщили об уменьшении ВБС на 12, 24 и 52 неделе со средним значением BASDAI 5,9 (SD= 2,3), 4,1 (SD = 1,3) и 2,7 (SD = 0,9) соответственно. До терапии отмечалась высокая активность заболевания со средним значением BASDAI 6,6 (SD= 0,8).

Установлено, что 90,48% (n=19) пациентов в группе ингИЛ-17А достигли ACR20 к концу исследования на 52-й неделе. В промежуточной точке оценки результатов на 12-й неделе ACR20 составила 66,7%. У всех пациентов на момент начала терапии наблюдалась высокая активность заболевания, характеризуемой средним значением DAPSA 26,84. Большинство пациентов, получавших ингИЛ-17 (n = 18; 85,71%), достигли ремиссии по DAPSA или низкой активности заболевания по DAPSA через 24 недели терапии. Среднее значение ASDAS в группе 1 перед лечением в точке 0 недель было 3,5 (SD = 1,2). После терапии инг.ИЛ-17А на 12, 24, 52 неделях среднее значение ASDAS составляло 3,07 (0,9), 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно.

Установлено, что пациенты хорошо переносили ингИЛ-17А при длительном применении. О значительных побочных эффектах в группе ингИЛ-17А не сообщалось. Наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Однако исследование проходило в период роста заболеваемости COVID-19 и не все пациенты были согласны проводить лабораторный мониторинг на предмет новой коронавирусной инфекции с целью дифференцировать COVID-19 и нежелательные явления на фоне приема ингИЛ-17.



До терапии



После 52 недель терапии

Рисунок 39 – Динамика изменений ногтевых пластин стоп в течение 52 недель терапии ингибиторами ИЛ-17А



Рисунок 40 – Динамика изменений ногтевых пластин кистей в течение 52 недель терапии ингибиторами ИЛ-17А



До терапии



После 4 недель терапии

Рисунок 41 – Эффективность терапии псориаза кожи ингибиторами ИЛ-17А через 4 недели



До терапии



После 12 недель терапии



До терапии



После 12 недель терапии

Рисунок 42 – Эффективность терапии ладонно-подошвенного псориаза ингибиторами ИЛ-17А через 12 недель



До терапии



После 4 недель терапии



После 12 недель терапии

Рисунок 43 – Эффективность терапии псориаза кожи ингибиторами ИЛ-17А через 12 недель



Рисунок 44 – Эффективность терапии псориаза кожи ингибиторами ИЛ-17А через 4 недели



Рисунок 45 – Эффективность терапии псориаза ногтей ингибиторами ИЛ-17А через 52 недели

Группа 2 (метотрексат). В нашем исследовании метотрексат показал низкую эффективность в терапии аксиальных поражений. Среднее значение BASDAI в группе пациентов, принимающих метотрексат, до терапии составляло 5,7 (SD=2,4). После терапии метотрексатом среднее значение BASDAI на 12, 24, 52 неделе составляло 5,3 (SD= 2,0), 4,9 (SD = 1,4) и 4,3 (SD = 0,9) соответственно. Активность заболевания снизилась по показателю ASDAS на 12, 24, 52 неделе, где среднее значение составляло 2,1 (1,0), 2,3 (1,0) и 2,1 (1,2) соответственно по сравнению со средним значением ASDAS до терапии 2,2 (0,9).

Отмечалась умеренная положительная динамика со стороны кожного процесса при терапии метотрексатом. К 12 недели 28,57% (n=10) пациентов достигли уровня PASI 75, 17,14% (n=6) – PASI90 и 8,57% (n=3) – PASI100. К 24 недели дельта PASI75 отмечено у 45,71% (n=16) пациентов, у 37,14% (n=13)

– PASI90 и 11,43% (n=4) – PASI100. К 52 неделе 62,86% (n=22) пациентов достигли уровня PASI75, 42,86% (n=15) – PASI 90 и 17,14% (n=6) – PASI 100. На 12-й неделе ACR20 был достигнут у 37,14% пациентов. К концу 52 недели терапии ACR20 был достигнут у 60% пациентов. Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориазическое поражение ногтей, через 24 недели терапии средний процент редукции NAPSI составил 34,29%. Полное исчезновение симптомов к 52 неделе отмечалось у 31,4% (n=10) пациентов. Улучшение качества жизни пациентов, где ДИКЖ<5, отмечалось у 54,29%, 60%, 68,57% пациентов на 12, 24, 52 неделях соответственно.

Группа 3 (дезинтоксикационная стандартная терапия). Оценка результатов в группе стандартной дезинтоксикационной терапии проводилась спустя 4 недели терапии, так как это было максимальное время терапии в данном случае. Оценка промежуточных результатов на 12, 24 неделе терапии не проводилась, так как данный вид терапии не подразумевает непрерывного курса приема препаратов. На протяжении 52 недель наблюдения в данной группе отмечалась ухудшение клинической картины со стороны кожного процесса у 70,97% (n=22) пациентов. К концу 4 недели дельта 12,9% (n=4) пациентов достигли уровня PASI 75, 3,23% (n=1) – PASI90 и 0% (n=0) – PASI100. К концу 52 недели терапии ACR20 был достигнут у 9,68% пациентов. Среднее значение BASDAI до терапии было 5,4 (0,6), а после 52 недель наблюдения составляло 5,9 (1,3), что свидетельствует об ухудшении процесса со стороны костно-суставной системы. Также в данной группе отмечалось улучшение индекса качества жизни (ДИКЖ<5) лишь у 12,9% пациентов к концу 4 недели терапии и у 9,68% пациентов через 52 недели. Положительная динамика со стороны поражений ногтевых пластин в виде полного исчезновения симптомов к концу 4 недели терапии не наблюдалась ни у одного пациента. К концу 52 недели лишь у 6,45% пациентов отмечали какое-либо улучшение со стороны изменения ногтевых пластин.

В течение 52 недель 4 пациента (4,6%) из 87 перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19. На протяжении всего периода исследования курс терапии ингИЛ-17 прерывался у 1 пациента (самостоятельная отмена) на 1 месяц (была пропущена 1 инъекция ингИЛ-17). После ревматологического дообследования перед началом терапии было выявлено, что все пациенты соответствовали критериям CASPAR для ПсА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПсА является гетерогенным многофакторным заболеванием и может иметь широкий спектр симптомов [3]. Так как в последние годы отмечается рост заболеваемости ПсА, увеличивается число случаев его тяжелого, устойчивого к стандартной терапии течения, пациенты все чаще отмечают выраженное ухудшение качества жизни, потерю трудоспособности, раннюю инвалидизацию, возрастает необходимость не только диагностики на доклинических стадиях заболевания, но и ранней терапии, а также вторичной профилактики. На 67-й ассамблее Всемирной организации здравоохранения псориаз был признан неизлечимым, обезображивающим и инвалидизирующим заболеванием, ведущим к социальной дискриминации, стигматизации и развитию таких коморбидных состояний, как псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, психоэмоциональные нарушения. В докладе также было подчеркнуто, что многие люди вынуждены страдать псориазом вследствие ошибочно поставленного и не вовремя распознанного диагноза, а также неадекватного лечения и недостаточной доступности терапии [204]. Поэтому все больше возрастает роль дерматовенерологов в выявлении предикторов и факторов риска развития и тяжелого течения псориатического артрита. Кроме того, в новый стандарт оказания медицинской помощи в трудовые функции врача дерматовенеролога теперь входит оказание специализированной медицинской помощи пациентам с поражениями суставов [13]. Одной из основных проблем в ведении пациентов с псориатической болезнью является несвоевременная диагностика необратимых изменений костно-суставной системы, что приводит к инвалидизации. К особенно тяжелым формам псориатического артрита приводят аксиальные поражения, которые при ранних формах ПсА часто протекают клинически малосимптомно. Более того, чаще всего аксиальные поражения диагностируют у пациентов с уже

установленным диагнозом псориатический артрит, а данных о распространенности аксиальных поражений у больных псориазом гладкой кожи практически нет. Также не сформированы алгоритмы диагностики поражений позвоночника на доклинических стадиях. В нашей работе мы комплексно оценивали пациентов с псориазом гладкой кожи на предмет наличия факторов риска и предикторов псориатического артрита с учетом в том числе и поражений позвоночника. Согласно проведенному нами мета-анализу основными факторами риска развития псориатического артрита являлись: длительные тяжелое течение псориаза кожи, псориаз волосистой части головы, псориатическое поражение ногтевых пластин, механическая травма, прием лекарственных препаратов, психотравмирующие ситуации, инфекционные заболевания, гормональные изменения при беременности, сопутствующие заболевания, высокий индекс массы тела, метаболические изменения и некоторые другие состояния [104, 105]. Несмотря на существующее мнение [205], нами не было выявлено статистически значимого возрастания шансов развития ПсА при инверсном ПсО как при проведении мета-анализа [104], так и в настоящих исследованиях. Среди ранних предикторов ПсА основными являлись: поражения ногтевых пластин, энтезиты, дактилиты и аксиальные поражения. Так как в настоящее время отсутствовали какие-либо данные о характеристике аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи, нами было впервые проведено ретроспективное исследование, где в реальной практике были оценены клиничко-инструментальные особенности ранних аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи. Было выявлено, что ранними проявлениями аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи являются ноющая, тянущая боль в спине (у 37,2% пациентов) или шее (22,1%), которая интенсивнее всего в ночное время или в состоянии покоя, а также чувство скованности в спине (у 46,3% пациентов) или шее (38,9%). Пациенты отмечали, что чаще всего физические упражнения в виде разминки, зарядки или другая умеренная физическая активность приносили чувство облегчения.

Следует отметить, что у пациентов с псориазом гладкой кожи может быть и смешанный (механический и воспалительный) характер болей в спине, что также необходимо учитывать при ранней диагностике и четко дифференцировать именно псориазическое поражение костно-суставной системы [206]. В нашей работе впервые были определены клинические признаки именно воспалительной боли в позвоночнике при аксиальных поражениях, характерных для псориазического артрита. Согласно нашему ретроспективному исследованию и целенаправленному опросу воспалительная боль в спине была выявлена у 36,1%, а при проведении проспективного исследования у 38,2%. Эти данные впервые показывают распространенность воспалительной боли в спине у пациентов с псориазом гладкой кожи и без установленного диагноза псориазического артрита. При анализе инструментальных характеристик аксиальных поражений по данным исследования у 95,4% и пациентов с псориазом гладкой кожи и ВБС отмечался АСИ по данным МРТ, что подтверждает гипотезу о значимой ассоциации между наличием ВБС и АСИ [19,23,24].

При проведении статистического анализа данных ретроспективного исследования в зависимости от показателя «Пол» были выявлены статистически значимые различия по показателям:

- форма псориаза гладкой кожи;
- боли в каких-либо суставах у пациента – женщины чаще сообщали о болях в суставах (64,6%) по сравнению с мужчинами (50,6%). Шансы наличия боли в суставах в группе «Женщины» были выше в 1,777 раза, по сравнению с группой «Мужчины»;
- припухлость пальцев – женщины чаще указывали, что имеется припухлость пальцев (30,7%) по сравнению с мужчинами (20,9%);
- боль в спине – шансы наличия боли в спине в группе «Женщины» были выше в 1,811 раза, по сравнению с группой «Мужчины»;
- возраст дебюта болей в спине/шее у женщин был статистически значимо выше (средний возраст 40 ± 14), чем у мужчин (средний возраст 35 ± 12).

- качество жизни пациента – в нашем исследовании дерматологический индекс качества жизни ДИКЖ статистически значимо был выше у женщин (медиальное значение = 15), чем у мужчин (медиальное значение = 11).

При анализе показателей "Боли в пятке при ходьбе", "Скованность в шее", "Скованность в спине", "Боль в шее", значения mPEST, SiPAS, PASI, BSA в зависимости от показателя "Пол" нам не удалось выявить значимых различий. Данные нашего исследования подтверждают проведенные ранее работы [104,105], в том числе, что женский пол является фактором риска развития и более тяжелого течения ПсА. По результатам нашего анализа можно предполагать также, что женский пол можно считать фактором риска ранних проявлений псориатического артрита, в том числе и аксиальных поражений.

При проведении сравнительного анализа критериев ASAS в нашей работе мы изучили, какие признаки или данные могут указывать на статистически значимое повышение шансов наличия воспалительной боли в спине и аксиальных поражений. Было выявлено:

- медиальное значение возраста дебюта псориаза кожи у пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS, было 26 лет.
- чаще всего пациенты, кто удовлетворял критериям ASAS, отмечали, что впервые псориатические высыпания возникли на коже конечностей, туловища, а не на проблемных локализациях (волосистая часть головы, складки, ногти, ладони, стопы) как упоминается в некоторых исследованиях. Однако мы связываем такие результаты, в целом, с фактом высокой распространенности поражений кожи туловища и конечностей. Поэтому не рекомендуем ориентироваться на данный признак как фактор риска воспалительной боли в спине у пациентов с псориазом кожи;
- также не было выявлено статистически значимых различий между формами/локализациями псориаза кожи и критериями ASAS;
- медиальное значение длительности псориаза кожи было выше в группе пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS (12 лет), чем в группе, которые не удовлетворяли критериям ASAS (7 лет) ($p = 0,012$);

- не было выявлено статистически значимых различий при анализе зависимости данных семейного анализа и критериев ASAS;
- при изучении наличия поражения ногтей, нам не удалось установить статистически значимых различий между пациентами, кто удовлетворял критериям ASAS и не удовлетворял ($p = 0,280$). Соответственно, согласно нашему исследованию поражение ногтей не может являться предиктором воспалительной боли в спине и аксиальных поражений;
- если пациент жаловался на какую-либо боль в любых суставах, то шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять и критериям ASAS по воспалительной боли в спине были выше в 31,209 раза, по сравнению с пациентами, кто не жаловался на боли в суставах (ОШ = 0,032; 95% ДИ: 0,010 – 0,105);
- пациенты, которые указывали, что когда-либо отмечали припухание пальцев, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS, чем те, кто не отмечал подобных симптомов. Шансы наличия припуханий пальцев в группе «не удовлетворяют ASAS» были ниже в 2,744 раза, по сравнению с группой «удовлетворяют ASAS»;
- при оценке показателя "боли в пятке при ходьбе" не удалось выявить статистически значимых различий;
- Те пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся боль в шее (независимо от характера болей) статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел боли в шее. Шансы наличия боли в шее в группе «не удовлетворяет» были ниже в 6,456 раза, по сравнению с группой «удовлетворяет»;
- пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся скованность в шее статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел скованности в шее. Шансы наличия скованности в шее в группе «удовлетворяют критериям

ASAS» были выше в 6,658 раза, по сравнению с группой «не удовлетворяют критериям ASAS»;

- пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся боль в спине (не зависимо от характера болей) статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел боли в спине. Очень важно отметить, что даже сам факт наличия боли без уточнения характера болей уже статистически значимо повышал шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS в 13,725 раза, по сравнению с группой «не удовлетворяют ASAS»;
- пациенты, которые отмечали когда-либо имеющуюся скованность в спине статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS по воспалительной боли с спине, чем те, кто не имел скованности в спине. Шансы наличия скованности в спине в группе «удовлетворяют критериям ASAS» были выше в 10,407 раза, по сравнению с группой «не удовлетворяют критериям ASAS»;
- статистически значимо пациенты, которые отмечали ноющую/ тянущую/ сковывающую/ давящую боль в спине/шее, чаще удовлетворяли критериям ASAS, чем пациенты, которые отмечали резкую/ стреляющую боль или смешанный характер болей в спине/шее ($p < 0,001$);
- статистически значимо чаще те пациенты с болью в спине/шее, которые сообщали об облегчении боли после разминки/ зарядки, удовлетворяли в последующем критериям ASAS по сравнению с пациентами, кому облегчение приносили другие способы ($p < 0,001$);
- пациенты, которые сообщали о воспалительной боли в спине именно в покое или в ночное время, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS при дальнейшей диагностике ($p < 0,001$). Наличие болей именно в покое или ночью увеличивало шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS в 132,385 раза и 10,517 раза соответственно по сравнению в теми, кто не имел болей в покое;

- Пациенты, которые удовлетворяли критериям ASAS, имели медиальное значение показателя ДИКЖ равное 15 по сравнению с показателем 13 у таких, кто не удовлетворял критериям ASAS;
- Пациенты, удовлетворяющие критериям ASAS, статистически значимо имели медиальное значение SiPAS = 2 ($p < 0,001$) и mPEST = 2 ($p < 0,001$);
- Медиальное значение показателя распространенности кожного процесса BSA у пациентов, удовлетворяющих ASAS, было равно 18 по сравнению медиальным значением 12 у тех пациентов, кто не удовлетворял критериям ASAS ($p < 0,001$). Медиальное значение степени тяжести PASI у пациентов, удовлетворяющих ASAS, было равно 13 по сравнению с медиальным значением 8 у тех, кто не удовлетворял критериям ASAS.

Несмотря на то, что возраст дебюта боли в спине <40 лет является одним из критериев, используемых в ASAS, следует отметить, что аксиальные поражения развиваются у пациентов с ПсА и в более старшем (>40 лет) возрасте [34]. Поэтому в нашей работе мы проанализировали отдельно группу пациентов, кто не удовлетворял критериям ASAS только по параметру возраста (возраст дебюта болей в спине до 40 лет). Независимо от возраста дебюта болей в спине/шее (до 40 лет или старше), нами также были выявлены статистически значимые различия в группах пациентов. Поэтому мы не рекомендуем использовать возрастной критерий дебюта болей в спине/шее, как один из параметров при оценке критериев ASAS по воспалительной боли в спине, а, соответственно, по аксиальным поражениям у пациентов с псориазом.

Также в нашем исследовании при составлении прогностической модели было выявлено, что возраст дебюта и возраст появления болей в спине/шее имеют прямую зависимость с ASAS: увеличение возраста дебюта на 1 год увеличивает шансы того, что ASAS «удовлетворяет» в 1,059 раз (95%ДИ 1,003-1,118), увеличение возраста появления болей в спине/шее на 1 год увеличивают шансы, что ASAS «удовлетворяет» в 1,266 раз (95% ДИ 1,156-1,386). При проведении ROC-анализа пороговое значение возраста дебюта в

точке cut-off было равно 26,5 лет. При возрасте дебюта, равном или превышающем данное значение прогнозировалось, что ASAS «удовлетворяет». Пороговое значение возраста появления болей в спине/шее в точке cut-off равно 38,5 лет. При возрасте дебюта, равном или превышающем данное значение прогнозировалось, что ASAS «удовлетворяет».

Это первое крупномасштабное исследование, в котором не только был сформирован мета-анализ имеющихся данных о ранних проявлениях, факторах риска, предикторах ПсА, но и проведено собственное исследование в реальной клинической практике по комплексной оценке всех ранних проявлений псориатического артрита, включая аксиальные поражения. Также сформированы прогностические модели, описывающие шансы и риски развития воспалительной боли в спине и аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи.

В настоящее время проблема ранней диагностики псориатического артрита все еще остается актуальной. С учетом отсутствия алгоритмов диагностики и ведения пациентов с псориазом гладкой кожи и ранними признаками псориатического артрита с учетом всех форм, в том числе и аксиальных поражений, нами был разработан универсальный скрининг – SAPsAD. Результаты скринингового обсервационного исследования с применением опросника SAPsAD показано, что доля пациентов с 3 и более баллов, среди всех пациентов с ВБС и удовлетворяющих критериям ASAS, составила 88,7%. Доля пациентов с ВБС и предположительным диагнозом аксПсА – 38,2%, из которых 88,3% удовлетворяли критериям воспалительной боли в спине ASAS, а у 94% был установлен диагноз ПсА согласно критериям CASPAR. В отличие от имеющихся скрининговых форм SAPsAD позволяет комплексно оценивать все формы псориатического артрита с учетом их ранних проявлений и возможных аксиальных поражений. Ранее существующий и наиболее часто используемый в РФ опросник для выявления псориатического артрита mPEST включает в себя графическую схему, где пациенты могут отмечать область болезненных суставов. Однако в реальной

клинической практике пациенты редко связывают боль в спине/шее именно с псориатическим процессом без дополнительных уточняющих вопросов, поэтому зачастую не делают отметок на графической схеме [24]. Опросник SAPsAD включает не только целенаправленный вопрос о боли в спине/шее, но и содержит уточняющую характеристику боли в спине/шее, характерную именно для псориатического артрита, что повышает его диагностическую ценность. Другой опросник SiPAS не включает в себя вопрос о наличии псориатического поражения ногтей, а ToPAS содержит большое количество вопросов и несколько сложнее для понимания пациентами и использования в реальной клинической практике, чем SAPsAD [30-32]. Необходимо проведение дальнейшего изучения чувствительности и специфичности опросника SAPsAD.

В настоящее время многие специалисты поднимают тему раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов при аксиальных поражениях, энтезитах и дактилитах с целью предупреждения инвалидизации [5, 37, 39, 63]. Кроме того, назначение ГИБП на доклинической стадии можно рассматривать и с позиции вторичной профилактики ПсА. Однако все еще отсутствуют четкие схемы терапии аксиальных поражений при ПсА. Также нет схем терапии в случае ранних проявлений аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи без установленного диагноза ПсА. Все схемы терапии учитывают аксиальные поражения у пациентов, которым уже был диагностирован ПсА [34]. В нашем исследовании мы приводим первый опыт использования ГИБП из группы ингибиторов ИЛ17А у пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями как ранними проявлениями псориатического артрита. Большинство пациентов, принимающих ингИЛ-17, отметили выраженную положительную динамику от терапии со стороны кожного процесса и суставов уже к концу 4 недели терапии. Установлено, что пациенты хорошо переносят ингИЛ-17 при длительном применении, о значительных побочных эффектах в группе ингИЛ-17 не сообщалось, что говорит о безопасности применения ингибиторов

ИЛ17А в данных пациентов. В настоящее время в России и других странах отсутствуют подобные исследования.

Знание ФР, предикторов ПсА и умение их распознавать помогут дерматовенерологам и ревматологам эффективно оценивать и прогнозировать состояние пациента. Коррекция модифицируемых ФР, ранняя диагностика и назначение соответствующей терапии будут способствовать уменьшению числа случаев тяжелых форм ПсА, развития функциональных расстройств и предотвращению роста инвалидизации. Тем не менее, необходимо дальнейшее изучение способов ранней диагностики аксиальных поражений и других форм ПсА, а также составление схем терапии пациентов с псориазом гладкой кожи и ранними аксиальными поражениями для оптимизации лечения и улучшения качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность аксиальных поражений у больных псориазом гладкой кожи, согласно критериям воспалительной боли ASAS, составила 36,1%. По данным ретроспективного анализа ранними проявлениями аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи являются ноющая, тянущая боль в спине (37,2%) или шее (22,1%), а также чувство скованности в спине (46,3%) или шее (38,9%). У 95,4% пациентов с псориазом гладкой кожи и ВБС отмечался АСИ по данным МРТ.
2. К основным факторам риска и предикторами развития псориатического артрита относятся: длительность псориаза кожи более 12 лет, боль в любых суставах, припухание пальцев, боль/скованность в шее, боль/скованность в спине, боль в суставах в покое/ночное время, распространенный (BSA более 18 баллов), тяжелый (PASI более 13 баллов) процесс. Наличие болей в спине/шее в покое или ночью увеличивает шансы развития воспалительной боли (критерии ASAS) в 132 раза и 10 раз соответственно, скованности в спине/шее – в 10 и 6 раз соответственно. Увеличение возраста появления болей в спине/шее на 1 год увеличивают шансы формирования аксиальных поражений в 1,3 раза.
3. Результаты скринингового обсервационного исследования с применением опросника SAPsAD показано, что доля пациентов с 3 и более баллов, среди всех пациентов с ВБС и удовлетворяющих критериям ASAS, составила 88,7%. Доля пациентов с ВБС и предположительным диагнозом аксПсА – 38,2%, из которых 88,3% удовлетворяли критериям воспалительной боли в спине ASAS, а у 94% был установлен диагноз ПсА согласно критериям CASPAR.

4. Применение ингибиторов ИЛ-17А вызывает высокий эффект: к 52 неделе 100% пациентов достигли уровня PASI 75, 90,5%– PASI 90 и 85,7%– PASI 100, NAPSI 100 отмечалось у 71,4 пациентов. Все пациенты отмечали уменьшение воспалительной боли на 12, 24 и 52 неделе со средним значением BASDAI 5,9 (SD= 2,3), 4,1 (SD = 1,3) и 2,7 (SD = 0,9) соответственно. Установлено, что 90,5 % пациентов достигли ACR20 к концу исследования на 52-й неделе. При этом большинство пациентов, (85,7%) достигли ремиссии или низкой активности заболевания по DAPSA через 24 недели терапии. Среднее значение ASDAS на 12, 24, 52 неделях составило 3,07 (0,9), 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно.
5. Применение ингибиторов ИЛ-17 вызывает выраженное улучшение качества жизни у 85,7% пациентов (ДИКЖ <5 баллов) уже к 12 неделе терапии, к 24 и 52 неделе количество пациентов с ДИКЖ <5 баллов составило 90,5% и 95,2% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В реальной клинической практике необходима ранняя диагностика факторов риска и предикторов псориатического артрита с учетом аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи с использованием опросника SAPsAD в комплексе с имеющимися шкалами и индексами.
2. Для подтверждения наличия аксиальных повреждений у пациентов с ранними проявлениями псориатического артрита также необходимо использовать инструментальные методы исследования: рентгенографию шейного отдела позвоночника (прямая проекция) и МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме T2 STIR с подавлением жира.
3. Все пациенты с псориазом гладкой кожи и факторами риска развития псориатического артрита должны быть под диспансерным наблюдением с периодическим мониторингом предикторов и ранних проявлений псориатического артрита.
4. Пациентам с псориазом гладкой кожи при наличии предикторов развития псориатического артрита рекомендовано ускоренное ранее назначение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-17 с целью предотвращения развития тяжелых форм ПсА и инвалидизации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо подробное изучение звеньев патогенеза развития как аксиальных поражений, так и других ранних проявлений всех форм псориатического артрита.
2. Необходимо дальнейшее изучение факторов риска и предикторов развития ранних форм псориатического артрита у пациентов с псориазом гладкой кожи и без еще установленного диагноза ПсА.
3. Необходимы утвержденные протоколы ведения пациентов с псориазом гладкой кожи и ранними признаками псориатического артрита.
4. Необходима разработка более точных диагностических критериев псориатического артрита с учетом наличия аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи, а также более широкое их внедрение их в реальную клиническую практику.
5. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности и безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17 при аксиальных поражениях у пациентов с псориазом гладкой кожи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСИ – активный сакроилеит

АксП – аксиальные поражения

аксПсА – аксиальный псориатический артрит

ВЧГ – волосистая часть головы

ВБС – воспалительная боль в спине

тсБПВП – базисные таргетные синтетические противоревматические противовоспалительные препараты

сБПВП – синтетические противоревматические противовоспалительные препараты

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни (DLQI, Dermatology Life Quality Index)

ДК – дендритная клетка

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ - интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФН – интерферон

КПС – крестцово-подвздошные сочленения

КС – краевые синдесмофиты

ЛС – лекарственное средство

мАТ, МАТ – моноклональное антитело

МРТ – магнитно-резонансная томография

МБС – механическая боль в спине

МТ – метотрексат

НЗР – нормальный закон распределения

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления

ПсО – псориаз гладкой кожи

ПсА – псориатический артрит

ПУВА – фотохимиотерапия с использованием фотосенсибилизаторов и ультрафиолетовых лучей спектра А

ПВС – паравертебральные синдесмофиты

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

РККИ – рандомизированные контролируемые клинические исследования

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РНК – рибонуклеиновая кислота

СИ – сакроилеит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СпА – спондилоартрит

СРБ – с-реактивный белок

T2T– тактика treat-to-target «лечение до достижения цели»

ФР – фактор риска

ФНО-а – фактор некроза опухоли альфа

ASAS – The Assessment of SpondyloArthritis international Society, международное общество по изучению спондилоартритов

BSA – Body Surface Area - индекс площади поражения при псориазе

CASPAR – Classification criteria for Psoriatic Arthritis – критерии классификации для псориатического артрита

DAMPs – damage-associated molecular-pattern molecules, молекулярные паттерны, связанные с повреждением

DAPSA – Disease Activity In Psoriatic Arthritis, индекс активности псориатического артрита

DAS – Disease Activity Score, индекс активности заболевания

FDA – Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

GRACE – GRAPPA Composite Exercise, комплексный индекс активности

HLA – Human Leukocyte Antigen - комплекс гистосовместимости

IFN – interferon, интерферон

Ig – иммуноглобулин

ЯК – янус киназа

ЯК-STAT – сигнальный путь, опосредованный янус киназами

MAL – метиламинолевулинат

miRNA – микро-РНК

NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index (индекс тяжести поражения ногтей при псориазе)

НК-клетки – естественные киллеры

OR – odds ratio, отношение шансов

RR – relative risk, отношение рисков

PASI – Psoriatic area and severity index - индекс площади поражения и тяжести течения процесса при псориазе

PASDAS – Psoriatic Arthritis Disease Activity Score, шкала активности псориатического артрита

PSORS – psoriasis susceptibility genes - гены предрасположенности к псориазу

PUVA – фотохимиотерапия с использованием фотосенсибилизаторов и ультрафиолетовых лучей спектра А

STIR – Short Tau Inversion Recovery, режим жироподавления

Th – Т-хелперные лимфоциты

TLR – толл-подобные рецепторы

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

T-reg – Т-регуляторные лимфоциты

WHO – World Health Organization, всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Veale, DJ. The pathogenesis of psoriatic arthritis / D.J. Veale, U. Fearon // *Lancet*. – 2018. – Т. 391. - № 10136. – С. 2273-2284.
2. Мишина, О.С. Заболеваемость псориазом и псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы / О.С. Мишина, Т.В. Коротаева // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – Т. 53. – № 3. – С. 251–257.
3. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова // *Современная ревматология*. – 2018. – Т. 12. - № 2. – С. 22-35.
4. Tillett, W. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. / R. Charlton, A. Nightingale // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Т. 56. - № 12. – С. 2109-2113.
5. Pereverzina, N. POS1102 The prevalence of inflammatory back pain patients with skin psoriasis without psoriatic arthritis. Data from dermatological real-world setting. / N. Pereverzina, L. Kruglova, T. Korotaeva, A. Lila // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – №81. - С. 879.
6. Lassiter, W., Inflammatory back pain / W. Lassiter, A. Allam // *Statpearls Publishing*. – 2022.
7. 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.
8. Jadon, D. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. / D. Jadon, R. Sengupta, A. Nightingale // *Ann Rheum Dis*. – 2017. – Т. 76. - № 4. – С.701-707.
9. Haroon, M. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis / M. Haroon, P. Gallagher, O. FitzGerald // *Ann Rheum Dis*. – 2015. – Т. 74. - № 6. – С.1045-50.

10. Burgers, L. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives / L. Burgers, K. Raza, A.H. van der Helm-van Mil // *RMD Open*. – 2019. – Т. 5. - № 1. – С. e000870.
11. Van Steenberghe, H. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients / H. Van Steenberghe, J.A.P. da Silva, T.W.J. Huizinga // *Nat Rev Rheumatol*. – 2018. – Т. 14. - № 1. – С. 32-41.
12. Круглова, Л.С. Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориатическом артрите / Л.С. Круглова, Н.О. Переверзина // *Фарматека*. – 2021. – №14. – С. 22-26.
13. 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.
14. Gottlieb, A.B. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists / A.B. Gottlieb, J.F. Merola // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Т. 84. – № 1. – С. 92-101.
15. Fernandez-Sueiro J.L. The Challenge and Need of Defining Axial Psoriatic / J.L. Fernandez-Sueiro // *Arthritis Rheum*. – 2009. – № 36. – С. 2633-2634.
16. De Vlam, K. Is Axial Involvement Underestimated in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from the BEPAS Cohort / K. De Vlam, R. Lories, S. Steinfeld // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – № 75. – С. 1156-1157.
17. Ritchlin, C.T. Psoriatic Arthritis / C.T. Ritchlin, R.A. Colbert, D.D. Gladman // *N Engl J Med*. – 2017. – Т. 376. - № 10. – P. 957-970.
18. Niccoli, L. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study / L. Niccoli, C. Nannini, E. Cassara // *Int J Rheum Dis*. – 2012. – Т. 15. - № 4. – С.414-418.

19. Логинова, Е. Ю. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА) / Е.Ю. Логинова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № S1. – С. 15-19.
20. Gladman, D.D. Differences in the expression of spondyloarthritis: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / D.D. Gladman, B. Brubacher, D. Buskila // Clin Invest Med. – 1993. – № 16. – С. 1-7.
21. Van der Heijde, D. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis / D. Van der Heijde, S. Ramiro, R. Landewe // Ann Rheum Dis. – 2017. – Т. 76. – № 6. – С. 978-991.
22. Lindqvist, U. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Register – 2-years follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis / U. Lindqvist, G-M. Alenius, T. Husmark // J Rheumatol. – 2008. – Т. 35. – № 4. – С. 668-673.
23. Губарь, Е.Е. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА) / Е.Е. Губарь // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 1. – С. 34-40.
24. Чамурлиева, М.Н. Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической практике / М.Н. Чамурлиева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 48-54.
25. Jadon, D.R. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis / D.R. Jadon, R. Sengupta, A. Nightingale // Ann Rheum Dis. – 2016. – № 0. – С. 1-7.
26. Chandran, V. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis / V. Chandran, D.C. Tulusso, R.J. Cook, D.D. Gladman // Rheumatology. – 2010. – Т. 37. – № 4. – С. 809-815.
27. Bagel, J. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. / J. Bagel, S. Schwartzman // Am J Clin Dermatol. – 2018. – Т. 19. – № 6. – С. 839-852.

28. Gladman, D.D. Inflammatory spinal disease in psoriatic arthritis: a Report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. / D.D. Gladman // J Rheumatol. – 2012. – № 39. – С. 2.

29. Чамурлиева, М.Н. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epydemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования / М.Н. Чамурлиева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52. – № 6. – С. 636-642.

30. Salaffi, F. A validation study of the Simple Psoriatic Arthritis Screening (SiPAS) questionnaire to screen psoriasis patients for psoriatic arthritis / F. Salaffi // Clin Exp Rheumatol. – 2018. – Т. 36. – № 1. – С. 127-135.

31. Gladman, D.D. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS) / D.D. Gladman // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. – Т. 68. – № 4. – С. 497-501.

32. Tom, B.D.M. Validation of the Toronto psoriatic arthritis screen version 2 (ToPAS 2) / B.D.M. Tom // The Journal of rheumatology. – 2015. – Т. 42. – № 5. – С. 841-846.

33. Губарь, Е.Е. Поражение осевого скелета при псориазическом артрите / Е.Е. Губарь, Е.Е., Е.Ю. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 46-55.

34. Coates L. C. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis // Arthritis & rheumatology. – 2016. – Т. 68. – №. 5. – С. 1060-1071.

35. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генноинженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона) / Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев,

Е.А. Белоусова, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Коротаева, Л.С. Круглова, М.М. Кохан, А.М. Лил, В.Р. Хайрутдинов, И.Л. Халиф, М.М. Хобейш // Современная ревматология. - 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 4–18.

36. Faustini, F. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis / F. Faustini, D. Simon, I. Oliveira, A. Kleyer // Ann Rheum Dis. – 2016. – № 0. – С. 1-7.

37. Круглова, Л.С. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.А. Петрий // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 7. – С. 25-28.

38. Real-life efficacy of guselkumab in patients with early psoriatic arthritis / I. Pantano, D. Mauro, F. Romano, A. Gambardella, M. Valenti, D. Simone, D. Iacono, A. Costanzo, G. Argenziano, F. Ciccia // Rheumatology (Oxford). – 2022. – Т. 61. – № 3. – С.1217-1221.

39. 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.

40. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом // Российское общество дерматологов и венерологов. – Москва. – 2022.– С.6-7.

41. Michalec, I.M. WHO. Global report on psoriasis / I.M. Michalec, B. Loring, S.M. John // World Health Organization. – 2016. – С.5-12.

42. Потекаев, Н. Н. Псориатическая болезнь / Н.Н. Потекаев, Л.С. Круглова. – Москва : МДВ, 2014. – С. 264. – ISBN: 978-5-906748-02-7. – Текст : научный.

43. Особенности и тенденции заболеваемости и распространенности псориаза в субъектах Российской Федерации за период 2009-2017 г.г. / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Т.А. Сырнева, А.Н. Шакирова, И.Д. Кузнецов //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – №. 8. – С. 9-15.

44. Danielsen, K. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort / K. Danielsen, A.O. Olsen, T. Wilsgaard, A.S. Furberg // *Br J. Dermatol.* – 2013. – Т. 168. – № 6. – С. 1303–1310.

45. Псориатическая болезнь: этиология, патогенез, течение на современном этапе / Ж.А. Шортанбаева, Л.Т. Альменова, У.Т. Бейсебаева, А.Б. Хабижанов, А.Ш. Абилхайыр, Н.Б. Бабазаде, У.П. Халмирзаева // *Вестник КазНМУ.* – 2017. – №. 4. – С. 484-486.

46. 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 // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Т. 80. – № 1. – С. 251-265.

47. Chimenti, M.S. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease / M.S. Chimenti, F. Caso, S. Alivernini // *Autoimmun Rev.* – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 565-575.

48. Okada, Y. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes / Y. Okada, B. Han, L.C. Tsoi // *Am J Hum Genet.* – 2014. – Т. 95. – № 2. – С. 162-172.

49. Eder, L. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis / L. Eder, T. Law, V. Chandran // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. – Т. 63. – № 8. – С. 1091-1097.

50. New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine / D. Yan, J.E. Gudjonsson, S. Le, E. Maverakis, O. Plazyo, C. Ritchlin, W. Liao // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2022. – Т. 141. – № 9. – С. 2112-2122.

51. Harden, J.L. The immunogenetics of Psoriasis: a comprehensive review / J.L. Harden, J.G. Krueger, A.M. Bowcock // *Journal of Autoimmunity.* – 2015. – № 64. – С. 66-73.

52. Chandra, A. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis / A. Chandra, A. Ray, S. Senapati, R. Chatterjee // *Molecular Immunology*. – 2015. – № 64. – C. 313-323.
53. Cox, M.J. Sequencing the human microbiome in health and disease / M.J. Cox, W.O.C.M. Cookson, M.F. Moffatt // *Human Molecular Genetics*. – 2013. – № 33. – C. 88-94.
54. Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature / Sh. Naik, N. Bouladoux, J.L. Linehan, S-J. Han, O.J. Harrison // *Nature*. – 2015. – № 520. – C. 104-108.
55. Scarpa, R. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis / R. Scarpa, A. Del Puente, C. di Girolamo // *Ann Rheum Dis*. – 1992. – T. 51. – № 1. – C. 78-79.
56. De Vlam, K. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management / K. De Vlam, A.B. Gottlieb, P.J. Mease // *Acta Derm Venereol*. – 2014. – T. 94. – № 6. – C. 627-634.
57. Van Mechelen, M. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? / M. Van Mechelen, R.J. Lories // *Curr Opin Rheumatol*. – 2016. – T. 28. – № 2. – C. 176-180.
58. The group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) treatment recommendations 2021 / L.C. Coates, E.R. Soriano, N. Corp, H. Bertheussen, K.C. Duffin, C.B. Campanholo, J. Chau, L. Eder, D.G. Fernández-Ávila, O. FitzGerald, A. Garg, D.D. Gladman, N. Goel, P.S. Helliwell, M.E. Husni, D.R. Jadon, A. Katz, D. Laheru, J. Latella, Y.Y. Leung, C. Lindsay, E. Lubrano, L.D. Mazzuocolo, P.J. Mease, D. O'Sullivan, A. Ogdie, W. Olsder, P.E. Palominos, L. Schick, I. Steinkoenig, M. de Wit, D.A. van der Windt, A. Kavanaugh // *Ann Rheum Dis*. – 2022. – T. 18. – № 8. – C. 465-479.
59. Hagforsen, E. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustule in palmoplantar pustulosis / E. Hagforsen, H. Hedstrand, F. Nyberg, G. Michaëlsson // *Br J Dermatol*. – 2010. – T. 163. – № 3. – C. 572–579.

60. Смирнова, С.В. Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16. – №. 2. – С. 127-138.
61. Da Fonte Senra, L.M. IL-17E exhibits pro-inflammatory effects in psoriasis through induction of innate immune responses and neutrophil recruitment / L.M. Da Fonte Senra // University of Geneva. – 2018.
62. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum / M. Murakami, E. Hagforsen, V. Morhenn, A. Ishida-Yamamoto, H. Iizuka // Exp Dermatol. – 2011. – Т. 20. – № 10. – С. 845–847.
63. Псориаз. / Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев, Т.В. Коротаева, А.М. Лиля, Н.О. Переверзина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 328 с. ISBN 978-5-9704-7105-0. – Текст : научный.
64. Noncommunicable diseases: Risk factors : сайт : некоммерч. интернет-версия. - URL: https://www.who.int/topics/risk_factors/ru/(дата обращения: 25.010.2022)
65. Pattison, E. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study / E. Pattison, B.J. Harrison, C.E. Griffiths // Ann Rheum Dis.– 2008. – Т. 67. – № 5. – С. 672-676.
66. Thumboo, J. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study / J. Thumboo, K. Uramoto, M.I. Shbeeb // J Rheumatol. – 2002. – Т. 29. – № 4. – С. 757-762.
67. Schwartz, J. Getting under the Skin: Report from the International Psoriasis Council Workshop on the Role of Stress in Psoriasis / J. Schwartz, A.W. Evers, C. Bundy, A.B. Kimball // Front Psychol. – 2016. – № 7. – С. 87.
68. Trojacka, E. Influence of exogenous and endogenous factors on the course of psoriasis / E. Trojacka, M. Zaleska, R. Galus // Pol Merkur Lekarski. – 2015. – Т. 38. – № 225. – С. 169-173.
69. Stojanovich, L. Stress and autoimmunity / L. Stojanovich // Autoimmun Rev. – 2010. – Т. 9. – № 5. – С. 271-276.

70. Song, H. Association of Stress-Related Disorders with Subsequent Autoimmune Disease / H. Song, F. Fang, G. Tomasson G. // *JAMA*. – 2018. – T. 319. – № 23. – C. 2388-2400.

71. Eder, L. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a Prospective Cohort Study / L. Eder, A. Haddad, C.F. Rosen // *Arthritis Rheumatol*. – 2016. – T. 68. – № 4. – C. 915-923.

72. Tasdelen, O.Y. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis / O.Y. Tasdelen, F.G. Yurdakul, S. Duran, H. Bodur // *Int J Rheum Dis*. – 2015. – T. 18. – № 4. – C. 466-469.

73. Elnady, B.D. Isotretinoin induced seronegative spondyloarthropathy: magnetic resonance imaging as diagnostic and prognostic biomarker [abstract] / Elnady B.D., Desouky D., Elkhoully T. // *Arthritis Rheum*. – 2017. – № 69. – C. 1569.

74. Henning, P. Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling / P. Henning, H.H. Conaway, U.H. Lerner // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2015. – № 6. – C. 31.

75. Wu, S. Use of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen (paracetamol), and risk of psoriasis and psoriatic arthritis: a cohort study / S. Wu, J. Han, A.A. Qureshi // *Acta Derm Venereol*. – 2015. – T. 95. – № 2. – C. 217-223.

76. Li, W. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis / W. Li, J. Han, H.K. Choi, A.A. Qureshi // *Am J Epidemiol*. – 2012. – T. 175. – № 5. – C. 402-413.

77. Hui, M. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies / M. Doherty, W. Zhang // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – T. 70. – № 7. – C. 1231-1237.

78. Xie, W. 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 // *J Am Acad Dermatol*. – 2021. – T. 84. – № 3. – C. 701-711.

79. Nguyen, U.D.T. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study / U.D.T. Nguyen, Y. Zhang, N. Lu // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – T. 77. – № 1. – C. 119-123.
80. Eder, L. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients / L. Eder, S. Shanmugarajah, A. Thavaneswaran // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – T. 71. – № 2. – C. 219-224.
81. Green, A. PROMPT study group. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis / A. Green, G. Shaddick, R. Charlton // *Br J Dermatol.* – 2020. – T. 182. – № 3. – C. 714-720.
82. Maciejewska-Radomska, A. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland Postepy / A. Maciejewska-Radomska, A. Szczerkowska-Dobosz, K. Rebala // *Dermatol Alergol.* – 2015. – T. 32. – № 6. – C. 455-458.
83. Aterido, A. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis / A. Aterido, J/D/ Cacete, J. Tornero // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – T. 78. – № 3. – C. 214158.
84. Farh, K.K. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants / K.K. Farh, A. Marson, J. Zhu // *Nature.* – 2015. – T. 518. – № 7539. – C. 337-343.
85. Laborde, C.M. Advances of Genomic medicine in psoriatic arthritis // C.M. Laborde, L. Larzabal, A. Gonzalez-Cantero // *J Pers Med.* – 2022. – T. 12. – № 1. – C. 35.
86. Defining imaging sub-phenotypes of psoriatic arthritis: integrative analysis of imaging data and gene expression in a PsA patient cohort / L. Eder, Q. Li, S. Rahmati, P. Rahman, I. Jurisica, V. Chandran // *Rheumatology.* – 2022. – T. 61. – № 12. – C. 4952-4961.
87. Ostensen, M. Pregnancy in psoriatic arthritis / M. Ostensen // *Scandinavian journal of rheumatology.* – 1988. – T. 17. – № 1. – C. 67-70.

88. McHugh, N. J. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis / N.J. McHugh, M.R. Laurent // *Rheumatology*. – 1989. – T. 28. – № 1. – C. 50-52.
89. Clowse, M.E.B. Comparison of Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Pregnancies: Disease Activity, Treatment, and Outcomes / M.E.B. Clowse // *Arthritis Rheum*. – 2014. – T. 66. – C. S706-S707.
90. Mouyis, M.A. Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis / M.A. Mouyis, C.C. Thornton, D. Williams, I.P. Giles // *The Journal of Rheumatology*. – 2017. – T. 44. – № 1. – C. 128-129.
91. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study / F.C. Wilson, M. Icen, C.S. Crowson, M.T. McEvoy, S.E. Gabriel, H.M. Kremers // *Arthritis Care & Research*. – 2009. – T. 61. – № 2. – C. 233-239.
92. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis / S.R. Feldman, Y. Zhao, L. Shi, M. Tran, J. Lu // *Arthritis care & research*. – 2015. – T. 67. – № 5. – C. 708-717.
93. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study / T.J. Love, Y. Zhu, Y. Zhang, L. Wall-Burns, A. Ogdie, J.M. Gelfand, H.K. Choi // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – T. 71. – № 8. – C. 1273-1277.
94. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis / R. Soltani-Arabshahi, B. Wong, B.J. Feng, D.E. Goldgar, K.C. Duffin, G.G. Krueger // *Archives of Dermatology*. – 2010. – T. 146. – № 7. – C. 721-726.
95. Klingberg, E. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study / E. Klingberg, A. Bilberg, S. Björkman // *Arthritis research & therapy*. – 2019. – T. 21. – № 1. – C. 1-10.
96. Russolillo, A. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management / A. Russolillo, S. Iervolino, R. Peluso // *Rheumatology*. – 2013. – T. 52. – № 1. – C. 62-67.
97. Moroni, L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis / L. Moroni, N. Farina, L. Dagna L. // *Clinical rheumatology*. – 2020. – T. 39. – C. 1039-1047.

98. Eder, L. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis / L. Eder, A. Thavaneswaran, V. Chandran, D.D. Gladman // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Т. 72. – № 4. – С. 578-582.

99. Nas, K. Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis / K. Nas, E. Capkin, A.Z. Dagli // *Modern Rheumatology*. – 2017. – Т. 27. – № 2. – С. 345-349.

100. Passia, E. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis / E. Passia, M. Vis, L.C. Coates // *Arthritis Research & Therapy*. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 1-10.

101. Van Muijen, M. E. The skin may clear but the arthritis won't disappear: focusing on concomitant and new-onset psoriatic arthritis in a daily practice cohort of psoriasis patients on biologic therapy / M.E. van Muijen, T.W.van Hal, H.M.Groenewoud // *Psoriasis: Targets and Therapy*. – 2020. – С. 29-37.

102. Maejima, H. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index / H. Maejima, T. Taniguchi, A. Watarai // *Int J Dermatol*. – 2010. – Т. 49. – № 8. – P. 901-906.

103. Langenbruch, A. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis / A. Langenbruch, M.A. Radtke, M. Krensel // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – Т. 171. – № 5. – С. 1123-1128.

104. Переверзина, Н.О. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 2. / Л.С. Круглова, Т.В. Коротаяева, А.М. Лиля // *Современная ревматология*. – 2022. – Т. 16. – № 2. – P. 26–33.

105. Переверзина, Н.О. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориатического артрита. Часть 1. / Л.С. Круглова, Т.В. Коротаяева, А.М. Лиля // *Современная ревматология*. – 2022. – Т. 16. – № 1. – P. 14–19.

106. Chandran, V. Pathway to biomarker discovery in psoriatic arthritis / V. Chandran // Expert review of clinical immunology. – 2020. – T. 16. – №. 5. – C. 471-478.
107. Stuart, P.E. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture / P.E. Stuart, R.P. Nair, L.C. Tsoi // The American Journal of Human Genetics. – 2015. – T. 97. – № 6. – C. 816-836.
108. Talamonti, M. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab / M. Talamonti, E. Botti, M. Galluzzo, M. Teoli // British Journal of Dermatology. – 2013. – T. 169. – № 2. – C. 458-463.
109. Pollock, R.A. Gene expression differences between psoriasis patients with and without inflammatory arthritis / R.A. Pollock, F. Abji, K. Liang // The Journal of investigative dermatology. – 2015. – T. 135. – № 2. – C. 620-623.
110. Abji, F. Brief report: CXCL10 is a possible biomarker for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis / F. Abji, R.A. Pollock, K. Liang // Arthritis & Rheumatology. – 2016. – T. 68. – № 12. – C. 2911-2916.
111. Cretu, D. Differentiating psoriatic arthritis from psoriasis without psoriatic arthritis using novel serum biomarkers / D. Cretu, L. Gao, K. Liang // Arthritis care & research. – 2018. – T. 70. – № 3. – C. 454-461.
112. Frasca, L. Anti-LL37 antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA / L. Frasca, R. Palazzo, M.S. Chimenti // Frontiers in immunology. – 2018. – T. 9. – C. 1936.
113. Yuan, Y. Identification of novel autoantibodies associated with psoriatic arthritis / Y. Yuan, J. Qiu, Z.T. Lin // Arthritis & Rheumatology. – 2019. – T. 71. – № 6. – C. 941-951.
114. Dolcino, M. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis / M. Dolcino, C. Lunardi, A. Ottria // PLoS One. – 2014. – T. 9. – №. 12. – C. e115424.

115. Chimenti, M.S. Auto-reactions, autoimmunity and psoriatic arthritis / M.S. Chimenti, P. Triggianese, M. Nuccetelli // *Autoimmunity reviews*. – 2015. – Т. 14. – № 12. – С. 1142-1146.
116. Fitzgerald, O. Biomarkers of radiographic progression in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2011 annual meeting / O. Fitzgerald, C.T. Ritchlin P.J. Mease // *The Journal of Rheumatology*. – 2012. – Т. 39. – № 11. – С. 2189-2192.
117. Mc Ardle, A. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis / A. Mc Ardle, B. Flatley, S.R. Pennington // *Arthritis research & therapy*. – 2015. – Т. 17. – С. 1-12.
118. Lai, T.L. Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease / T.L. Lai, H.T. Pang, Y.Y. Cheuk // *Clinical rheumatology*. – 2016. – Т. 35. – С. 2031-2037.
119. Taylor, W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2006. – Т. 54. – № 8. – С. 2665-2673.
120. Raposo, I. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis / I. Raposo, T. Torres // *Actas dermo-sifiliograficas*. – 2015. – Т. 106. – № 6. – С. 452-457.
121. Кубанов, А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2019. – Т. 95. – № 4 – С. 8-13.
122. Gladman, D. D. Axial disease in psoriatic arthritis / D.D. Gladman // *Current rheumatology reports*. – 2007. – Т. 9. – № 6. – С. 455-460.
123. Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions / A.

Menter, N.J. Korman, C.A. Elmetts //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2011. – Т. 65. – № 1. – С. 137-174.

124. Queiro, R. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study / R. Queiro, J. Belzunegui //Clinical rheumatology. – 2002. – Т. 21. – № 1. – С. 10-13.

125. Chandran, V. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study / V. Chandran, J. Barrett, C.T. Schentag // The Journal of rheumatology. – 2009. – Т. 36. – № 12. – С. 2744-2750.

126. Feld, J. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison / J. Feld, V. Chandran, N. Haroon //Nature Reviews Rheumatology. – 2018. – Т. 14. – № 6. – С. 363-371.

127. Артамонова, О.Г. Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита / О.Г. Артамонова, А.Э. Каримова, В.В. Чикин, А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 5. – С. 00–00.

128. Zabotti, A. From psoriasis to psoriatic arthritis: insights from imaging on the transition to psoriatic arthritis and implications for arthritis prevention / A. Zabotti // Current Rheumatology Reports. – 2020. – Т. 22. – № 6. – С. 1-9.

129. Chyuan, I. T. Role of interleukin-(IL-) 17 in the pathogenesis and targeted therapies in spondyloarthropathies / I.T. Chyuan, J.Y. Chen //Mediators of inflammation. – 2018. – Т. 2018. – С. 2403935.

130. Hojgaard, P. Pain mechanisms and ultrasonic inflammatory activity as prognostic factors in patients with psoriatic arthritis: a prospective cohort study / P. Hojgaard // Arthritis care & research. – 2019. – Т. 71. – № 6. – С. 798-810.

131. Weisman, M.H. Inflammatory back pain: the United States perspective / M.H. Weisman // Rheumatic Disease Clinics. – 2012. – Т. 38. – № 3. – С. 501-512.

132. Martin, B.I. Expenditures and health status among adults with back and neck problems / B.I. Martin, R.A. Deyo //Jama. – 2008. – Т. 299. – № 6. – С. 656-664.

133. Luo, X. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States / X. Luo, R. Pietrobon // *Spine*. – 2004. – Т. 29. – № 1. – С. 79-86.

134. Belinchón, I. Dermatologists' role in the early diagnosis of psoriatic arthritis: expert recommendations / I. Belinchón // *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. – 2020. – Т. 111. – № 10. – С. 835-846.

135. Sieper, J. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) / J. Sieper, D.M.F.M. van der Heijde // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Т. 68. – № 6. – С. 784-788.

136. Lubrano, E. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods / E. Lubrano, A. Marchesoni // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2009. – Т. 27. – № 6. – С. 977-980.

137. Губарь, Е.Е. Особенности поражения аксиального скелета при псориазическом артрите: данные реальной клинической практики / Е.Е. Губарь, Е.Ю. Логинова Ю.Л. Корсакова // *Научно-практическая ревматология*. – 2020. – Т. 58. – № 4. – С. 401–406.

138. Helliwell, P. S. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): a report from the GRAPPA 2009 annual meeting / P.S. Helliwell // *The Journal of Rheumatology*. – 2011. – Т. 38. – № 3. – С. 551-552.

139. Husni, M.E. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool / M.E. Husni, K.H. Meyer // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – Т. 57. – № 4. – С. 581-587.

140. Coates, L.C. Development and testing of new candidate psoriatic arthritis screening questionnaires combining optimal questions from existing tools / L.C. Coates, J. Walsh // *Arthritis care & research*. – 2014. – Т. 66. – № 9. – С. 1410-1416.

141. Coates, L.C. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study) / L.C. Coates, T. Aslam // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – Т. 168. – № 4. – С. 802-807.

142. Coates, L.C. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data / L.C. Coates, P.S. Helliwell // *Arthritis care & research*. – 2010. – Т. 62. – № 7. – С. 965-969.

143. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т.В. Коротаева // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – Т. 52. – № 6. – С. 650–659.

144. Marino, F. Toxicological considerations in the treatment of axial spondylo-arthritis / F. Marino, S. D'Angelo // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2020. – Т. 16. – № 8. – С. 663-672.

145. Псориатический артрит. Диагностика и лечения. : методическое пособие / М.Ю. Алияхунова, С.Х. Нуритдинова, Т.А. Хан, Р.А. Хакимова , Д.Н. Исламова – Ташкент, 2017. – 53 с. - текст : научный.

146. Gossec, L. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L. Gossec, J.S. Smolen // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Т. 71. – № 1. – С. 4-12.

147. Sarzi-Puttini, P. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide / P. Sarzi-Puttini, S. Santandrea // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2001. – Т. 19. – №. 1; SUPP 22. – С. S-17.

148. Ritchlin, C. T. Treatment recommendations for psoriatic arthritis / C.T. Ritchlin, A. Kavanaugh // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Т. 68. – № 9. – С. 1387-1394.

149. Haroon, M. Inflammatory back pain in psoriatic arthritis is significantly more responsive to corticosteroids compared to back pain in ankylosing spondylitis: a prospective, open-labelled, controlled pilot study / M. Haroon, M. Ahmad // *Arthritis Research & Therapy*. – 2018. – Т. 20. – С. 1-7.

150. Haibel, H. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial / H. Haibel, C. Fendler, J. Listing // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – T. 73. – № 1. – C. 243-246.

151. Wilsdon, T.D. Methotrexate for psoriatic arthritis / T.D. Wilsdon, S.L. Whittle // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – № 1.

152. Willkens, R.F. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis / R.F. Willkens, H.J. Williams, J.R. Ward // *Arthritis & Rheumatism*. – 1984. – T. 27. – № 4. – C. 376-381.

153. Kingsley, G.H. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis / G.H. Kingsley, A. Kowalczyk // *Rheumatology*. – 2012. – T. 51. – № 8. – C. 1368-1377.

154. Coates, L.C. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial / L.C. Coates, A.R. Moverley // *The Lancet*. – 2015. – T. 386. – № 10012. – C. 2489-2498.

155. Amatore, F. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults / F. Amatore, A.P. Villani // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – T. 33. – № 3. – C. 464-483.

156. Fougousse, A.C. Use of systemic medications for treating adult atopic dermatitis in France: results of a practice survey / A.C. Fougousse, C. Jacobzone // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2021. – C. 179-183.

157. Warren, R.B. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R.B. Warren, U. Mrowietz // *The Lancet*. – 2017. – T. 389. – № 10068. – C. 528-537.

158. Tournier, A. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France / A. Tournier, A. Khemis // *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. – 2019. – T. 146. – № 2. – C. 106-114.

159. Felten, R. Is there still a place for methotrexate in severe psoriatic arthritis? / R. Felten, R., L.G. De Cursay //Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. – 2022. – T. 14. – C. 1759720X221092376.

160. Van Mens, L.J.J. Residual disease activity and treatment adjustments in psoriatic arthritis in current clinical practice / L.J. van Mens, M.G. van de Sande //Arthritis research & therapy. – 2017. – T. 19. – C. 1-8.

161. Chen, J. Methotrexate for ankylosing spondylitis / J. Chen, M.M. Veras //Cochrane database of systematic reviews. – 2013. – № 2.

162. Otero, M.E. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE / M.E. Otero, J.M/ van den Reek //British Journal of Dermatology. – 2017. – T. 177. – № 2. – C. 497-504.

163. Ogdie, A. Risk of incident liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: a population-based study / A. Ogdie, S.K. Grewal //Journal of Investigative Dermatology. – 2018. – T. 138. – № 4. – C. 760-767.

164. Singh, J.A. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis / J.A. Singh, G. Guyatt //Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. – 2019. – T. 4. – № 1. – C. 31-58.

165. Gossec, L. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update / L. Gossec, X. Baraliakos //Annals of the rheumatic diseases. – 2020. – T. 79. – № 6. – C. 700-712.

166. Coates, L.C. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis / L.C. Coates, A. Kavanaugh //Arthritis & rheumatology. – 2016. – T. 68. – № 5. – C. 1060-1071.

167. Madan, V. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology / V. Madan, C.E.M. Griffiths //Dermatologic therapy. – 2007. – T. 20. – № 4. – C. 239-250.

168. Sueiro, J.L.F. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis / J.L.F. Sueiro, X.J. Roura // *Reumatología Clínica*. – 2011. – T. 7. – № 3. – C. 179-188.

169. Antoni, C.E. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) / C.E. Antoni, A. Kavanaugh, B. Kirkham // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – T. 52. – № 4. – C. 1227-1236.

170. Gladman, D.D. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study / D.D. Gladman, J.S. Sampalis // *The Journal of rheumatology*. – 2010. – T. 37. – № 9. – C. 1898-1906.

171. Kavanaugh, A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study / A. Kavanaugh, I. McInnes // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2009. – T. 60. – № 4. – C. 976-986.

172. McInnes, I.B. OP0158 Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled psummit I study / I.B. McInnes, A. Kavanaugh // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – T. 71. – № 3. – C. 107-107.

173. Gottlieb, A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial / A. Gottlieb, A. Menter // *The Lancet*. – 2009. – T. 373. – № 9664. – C. 633-640.

174. Deodhar, A. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study / A. Deodhar, A.B. Gottlieb // *The Lancet*. – 2018. – T. 391. – № 10136. – C. 2213-2224.

175. Эффективность ингибитора ИЛ-17А при генерализованном пустулёзном псориазе: клинический случай / О.Ю. Олисова, Е.С. Снарская, Н.Г. Кочергин, Н.П. Теплюк, Д.В. Игнатъев, А.Р. Тавитова, В. Махмуди // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 73–83.
176. Fromont, A. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor / A. Fromont, J. De Seze // *Cytokine*. – 2009. – Т. 45. – № 2. – С. 55-57.
177. McInnes, I.B. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study / I.B. McInnes, P.J. Mease // *Arthritis research & therapy*. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 1-9.
178. McInnes, I.B. 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 // *Rheumatology*. – 2017. – Т. 56. – № 11. – С. 1993-2003.
179. Mease, P.J. Subcutaneous secukinumab inhibits radiographic progression in psoriatic arthritis: primary results from a large randomized, controlled, double-blind phase 3 study / P.J. Mease, D. van der Heijde // *Arthritis Rheumatol*. – 2017. – Т. 69. – №10. – С. 1-4.
180. Nash, P. FRI0457 Secukinumab provides significant and sustained improvement in nail psoriasis and signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients with nail phenotype: 52-week results from the phase III FUTURE 5 study / P. Nash, P.J. Mease, B. Kirkham // *BMJ*. – 2019. – Т. 78. – С. 921-922.
181. Baraliakos, X. OP0235 Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of the MAXIMISE trial / X. Baraliakos, L.C. Coates // *BMJ*. – 2019. Т. 78. – С. 195-196.
182. Schreiber, S. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials / S.

Schreiber, J.F. Colombel // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2019. – T. 78. – № 4. – C. 473-479.

183. Van der Heijde, D. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial / D. van der Heijde, J.C.C. Wei // *The Lancet*. – 2018. – T. 392. – № 10163. – C. 2441-2451.

184. Deodhar, A. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors / A. Deodhar, D. Poddubnyy, C. Pacheco-Tena // *Arthritis & rheumatology*. – 2019. – T. 71. – № 4. – C. 599-611.

185. Breban, M. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment / M. Breban, P. Ravaud // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – T. 58. – № 1. – C. 88-97.

186. De Jong, H.M.Y. Sustained remission with methotrexate monotherapy after 22-week induction treatment with TNF-alpha inhibitor and methotrexate in early psoriatic arthritis: an open-label extension of a randomized placebo-controlled trial / H.M. de Jong, L.J. van Mens, M.T. Nurmohamed // *Arthritis Research & Therapy*. – 2019. – T. 21. – № 1. – C. 1-6.

187. Van der Heijde, D. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. van der Heijde, A. Kivitz, M.H. Schiff // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2006. – T. 54. – № 7. – C. 2136-2146.

188. Inman, R.D. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled,

phase III trial / R.D. Inman, J.C. Davis // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2008. – T. 58. – № 11. – C. 3402-3412.

189. Heiberg, M.S. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study / M.S. Heiberg, W. Koldingsnes // *Arthritis Care & Research*. – 2008. – T. 59. – № 2. – C. 234-240.

190. Fagerli, K.M. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study / K.M. Fagerli, E. Lie // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – T. 73. – № 1. – C. 132-137.

191. Fernandes, B.M. Portuguese recommendations for the use of biological and targeted synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis–2020 update / B.M. Fernandes, F. Guimarães // *ARP rheumatology*. – 2021. – T. 1. – № 1. – C. 63-82.

192. Pogácsás, L. Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary / L. Pogácsás, A. Borsi, P. Takács // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2017. – T. 28. – № 7. – C. 635-641.

193. Dauth, S. Psoriatic arthritis: combinational therapy of biologics and methotrexate–What do we know? / S. Dauth, M. Köhm // *Clinical Trials in Degenerative Diseases*. – 2019. – T. 4. – № 4. – C. 94.

194. Behrens, F. Addition or removal of concomitant methotrexate alters adalimumab effectiveness in rheumatoid arthritis but not psoriatic arthritis / F. Behrens, M. Koehm // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2019. – T. 48. – № 5. – C. 375-382.

195. Combe, B. Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2

studies / B. Combe, T.F. Tsai // *Arthritis Research & Therapy*. – 2021. – T. 23. – C. 1-10.

196. Smolen, J.S. Efficacy and safety of ixekizumab with or without methotrexate in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis: 52-week results from SPIRIT-H2H study / J.S. Smolen, A. Sebba // *Rheumatology and Therapy*. – 2020. – T. 7. – C. 1021-1035.

197. Kirkham, B. AB0945 Secukinumab efficacy in patients with active psoriatic arthritis: pooled analysis of four phase 3 trials by prior anti-tnf therapy and concomitant methotrexate use / B. Kirkham, P.J. Mease // *Ann Rheum Dis*. – 2018. – T. 17. – C. 1597–1598.

198. Koehm, M. Neither Add-on nor Withdrawal of Methotrexate Impacts Efficacy of IL12/23 Inhibition in Active PsA: data from a Multicenter Investigator-initiated Randomized Placebo-controlled Clinical Trial on Arthritis, Dactylitis, Enthesitis, Psoriasis, QoL and Function / M. Koehm // *Arthritis Rheumatol*. – 2021. – T. 73.

199. Nash, P. Safety and efficacy of tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis: interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study / P. Nash, L.C. Coates // *Rheumatology and therapy*. – 2020. – T. 7. – C. 553-580.

200. Nash, P. Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib plus methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance / P. Nash, P.J. Mease, D. Fleishaker // *The Lancet Rheumatology*. – 2021. – T. 3. – № 1. – C. e28-e39.

201. Nash, P. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis / P. Nash // *Rheumatology*. – 2022. – T. 61. – № 8. – C. 3257-3268.

202. O'Dwyer T., O'Shea F., Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review // *Rheumatology international*. – 2014. – T. 34. – № 7. – C. 887-902.

203. International Alliance for Responsible Drinking (IARD). Drinking guidelines: General population. – 2019.
204. Документ WHA67.9: World Health Assembly, 67. Psoriasis, 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162768>.
205. Yan, D. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis / D. Yan, R. Ahn, S. Leslie, W. Liao // *Dermatol Ther.* – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 593-604.
206. Chandran, V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: same or different? / V. Chandran // *Current opinion in rheumatology.* – 2019. – Т. 31. – № 4. – С. 329-334.
207. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов / Т.В. Коротаева // *Доктор. Ру.* – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 19-25.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

SAPsAD: скрининг аксиальных поражений как ранних проявлений псориатического артрита у пациентов с псориазом кожи

1- Отмечали Вы когда-нибудь опухание и болезненность пальца руки или ноги и/или другого сустава без видимой причины?	Да нет
2- Бывает ли, что весь палец руки или ноги отекает настолько, что приобретает вид «сосиски»?	Да Нет
<p>3- Отмечали ли Вы боль и/или скованность в пояснице или шее в утреннее время, ночью, после покоя?</p> <p>Если да, то:</p> <p>- была ли эта боль тянущая/ноющая</p> <p style="text-align: center;">резкая/ простреливающая</p> <p>- приносила ли облегчение разминка/зарядка/физические упражнения</p>	<p>Да Нет</p> <p>подчеркнуть</p> <p>подчеркнуть</p>
4- Бывает ли у Вас болезненность в области пятки?	Да Нет
5- Отмечали ли вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног какие-нибудь изменения (в виде точечных углублений, либо неровности)	Да Нет