

*На правах рукописи*



**Гитинова Муслимат Магомедовна**

**Ранняя диагностика псориатического артрита у больных псориазом на  
основе анализа клинико-генетических маркеров**

3.1.23. Дерматовенерология

3.2.7. Иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук, доцент

**Баткаева Надежда Владимировна**

доктор медицинских наук, академик РАН

**Свитич Оксана Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Уджуху Владислав Юсуфович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт материнства и детства, кафедра дерматовенерологии, профессор кафедры

**Ревякина Вера Афанасьевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение аллергологии и диетотерапии, заведующая отделением

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)

Защита состоится «16» февраля 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Исследование псориаза, его осложненных форм, методов диагностики и лечения проводится длительное время, однако важность раннего выявления тяжелых форм псориаза остается актуальной и требует дальнейших исследований. Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся ускоренным обновлением клеток эпидермиса, что приводит к появлению бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Псориаз вызван дисбалансом иммунной системы, генетическими факторами и воздействием внешних раздражителей [Бутов Ю.С., 2020]. Распространенность псориаза составляет от 3 до 11% населения планеты, но варьирует в зависимости от стран: в Российской Федерации болезнь встречается - около 1-2% [Бутов Ю.С., 2020; Armstrong, A.W., 2020]. По данным официальной государственной статистики в Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 году составляла 243,7 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость – 59,3 на 100 тысяч населения. В странах Центральной Европы распространенность составляет, от 2 до 11%, где наибольший процент попадает на европеоидную и скандинавскую популяцию, более низкая распространенность в азиатских и некоторых африканских популяциях [Danielsen K., 2013; Parisi R., 2013; Rachakonda, T.D., 2014;]. Заболевание псориазом в значительной степени снижает качество жизни пациентов. Это связано со снижением их жизненной активности, ограничением профессиональных возможностей, нарушением сна. [М.М. Гитинова, 2017; Баткаева Н. В., 2018; Баткаева, Н.В., 2018]. При псориазе развиваются тяжелые осложнения такие как псориатический артрит. Псориатический артрит (ПсА) - воспалительное заболевание из группы серонегативных спондилоартритов, характеризующееся хроническим воспалением суставов, позвоночника, энтезисов. Частота встречаемости ПсА составляет 5 - 40 % от всех пациентов с псориазом. По данным ряда авторов частота встречаемости поражения суставов при псориазе составляет 15-60%, популяционная частота ПсА составляет менее 1% [Коротаева, Т.В., 2014; Azuaga, A.V., 2023]. ПсА может развиваться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на взрослое население (от 40 до 50 лет), также встречается у

пациентов молодого возраста (20-30 лет) [Таджибаев, У. А., 2025]. Псориаз имеет общие иммунологические признаки с другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов [Молочков В.А., 2015; Li, K., 2012] и другими [Кочергин, Н.Г., 2005; Белоусова Т.А., 2022]. Некоторые из полиморфных маркеров в гене *TLR9* могут коррелировать с предрасположенностью к заболеванию в зависимости от пола пациента [Баткаева, Н.В., 2024]. Лечение должно быть направлено не только на устранение эпизода обострения псориаза, но и на продление ремиссии, предупреждение развития тяжелых форм [Мельниченко, О. О., 2017; Azuaga, A.V., 2023]. В зависимости от типа и тяжести заболевания, сопутствующих заболеваний, доступны многочисленные методы лечения, такие как местное, системное, биологическое и фототерапевтическое лечение [Сакания, Л.Р., 2012; Albaghdadi, A., 2017]. Таким образом, методы ранней диагностики, схемы лечения и профилактики ПсА представляют большую ценность и высокую актуальность.

### **Степень разработанности темы исследования**

Работы многих исследователей посвящены различным подходам ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом. Раннее выявление ПсА представляет собой одну из основных задач как для дерматовенерологов и ревматологов, так и для всего здравоохранения [Su, Y.J., 2020]. Существует значительное количество исследований, посвященных псориазу, но поиск новых маркеров, методов скрининга и диагностики такого часто встречающегося осложнения как псориатический артрит остается актуальным и востребованным. Недостаточная диагностика ПсА у больных псориазом не только задерживает лечение, но и повышает риск развития тяжелых форм поражения суставов [Олисова О.Ю., 2019]. Большинство работ в последнее время посвящены роли иммунной системы в патогенезе псориаза и псориатического артрита. Большая часть работ нацелена на адаптивный иммунитет, а также влиянию цитокиновой регуляции [Blauvelt A., 2017; Billi, A.C., 2019; Prinz, J.C., 2018; Меркушова Е.Д., 2019]. Таким образом, остается актуальным изучение клинических и иммунологических маркеров ранней диагностики псориатического артрита.

## Цель и задачи исследования

### Цель исследования:

Изучить клинические и иммуногенетические маркеры ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом.

### Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности псориатического артрита у пациентов с псориазом с учётом гендерных различий, отягощённого семейного анамнеза, степени выраженности кожного процесса по индексам PASI и DLQI.

2. Оценить частоту и клинико-морфологические характеристики поражения ногтевых пластинок у пациентов с вульгарным псориазом в зависимости от наличия псориатического артрита, а также определить их диагностическое и прогностическое значение в выявлении ранних признаков суставного синдрома.

3. Изучить ассоциацию полиморфного маркера в гене *TLR9* с развитием псориатического артрита и особенностей его течения у пациентов славянской этнической группы.

4. Оценить уровень экспрессии гена *TLR9* в кератиноцитах поврежденных и неповрежденных псориатическими изменениями участках кожи у пациентов с псориатическим артритом.

5. Сформировать и клинически верифицировать прогностический алгоритм раннего выявления псориатического артрита у пациентов с вульгарным псориазом, основанный на интеграции клинических, анамнестических и молекулярно-генетических маркеров.

## Научная новизна

Впервые проведен анализ корреляции распространенности ПсА и сопутствующей патологии, индекса качества жизни у пациентов, страдающих псориазом различной степени тяжести с полиморфным маркером rs187084 в гене *TLR9*.

Впервые проведен анализ отличий гематологических показателей между группами больных псориазом и ПсА, со степенью тяжести кожных проявлений, а именно в клиническом и биохимическом анализах крови. Так, высокий уровень эритроцитов, гемоглобина регистрировался у пациентов с кожными проявлениями

псориаза, а высокий уровень тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), низкое содержание лимфоцитов у пациентов с ПсА; в биохимическом анализе крови высокое содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина характеризовало пациентов только с кожными проявлениями псориаза.

Впервые представлены данные об ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития псориазического артрита у мужчин и женщин славянской этнической группы.

Определена прогностическая роль полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития псориазического артрита тяжелого течения (PASI больше 20) с выраженными проявлениями суставных изменений и с поражением ногтей у лиц мужского пола славянской этнической группы.

Впервые при сравнительной оценке экспрессионного уровня в пораженных и не пораженных псориазическими изменениями участках кожи у пациентов с псориазом с ПсА и без него, а также в сравнении с группой здоровых лиц уровень экспрессии гена *TLR9* в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА был статистически значимо выше, в среднем в 4,1 раза по сравнению с непораженными участками кожи.

Впервые предложен алгоритм прогнозирования риска развития ПсА у больных псориазом на основе анализа клинических и иммуногенетических маркеров, у здоровых лиц с неблагоприятным семейным анамнезом и у пациентов с псориазом в дебюте заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенный анализ распространенности ПсА у больных псориазом различной степени тяжести дает сведения о распространенности тяжелых форм псориаза. Выявленные клинические и лабораторные предикторы псориазического артрита у пациентов с псориазом такие как длительность течения заболевания, отягощенный наследственный анамнез, наличие аллергических заболеваний, высокие цифры индекса распространенности и тяжести течения PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и индекса качества жизни пациентов DQLI (Dermatological Quality Life Index ); наличие в общем анализе крови низкого уровня эритроцитов,

концентрации гемоглобина, высокое содержание тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов, в биохимическом анализе крови меньшее содержание АСТ, АЛТ и общего билирубина. Клинические и лабораторные предикторы помогают ранней диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом.

Полученные данные об ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития тяжелого течения псориатического артрита и его осложнений и о разнице в экспрессионном уровне *TLR9* в пораженных и непораженных псориатическими изменениями участках кожи вносят вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПсА. Это может быть использовано в дальнейших исследованиях в области персонализированной медицины и в фармакогеномике с целью оптимизации разработки и применения средств фармакотерапии. Полученные данные могут быть предикторами риска развития ПсА у здоровых мужчин с неблагоприятным семейным анамнезом, а также риска тяжелого течения ПсА с развитием осложнений у мужчин в начале проявления клинических симптомов. Это позволит врачу и пациенту быть более бдительными в отношении риска развития тяжелого течения ПсА и своевременно предпринять превентивные меры, провести коррекцию и оценку эффективности проводимого лечения.

### **Методология и методы исследования**

Проведен анализ основных трудов отечественных и зарубежных ученых по вопросам, касающимся патогенеза, клинической картины, диагностики и роли молекул распознающих рецепторов врожденного иммунитета в иммунопатогенезе псориаза и ПсА. На основе этих данных был разработан дизайн работы, включающий исследования на основе методов клинической диагностики и специальных методов – иммуногенетических, биохимических, статистических и биоинформационных способов анализа данных. Сформированы согласно критериям включения и исключения 3 клинические группы пациентов: с кожными проявлениями псориаза, суставными проявлениями и группа из условно здоровых людей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлено, что у пациентов с ПсА достоверно чаще выявляется отягощённый семейный анамнез ( $p=0,025$ ), более выраженные кожные проявления (PASI в 3,24 раза выше,  $p=0,004$ ) и ухудшение качества жизни (DLQI на 4,7 балла выше,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без ПсА.

2. Поражение ногтевых пластинок (ониходистрофия) статистически значимо ассоциировано с наличием суставного синдрома, независимо от длительности течения заболевания ( $p < 0,001$ ).

3. Аллель *G* и гомозигота *GG* в полиморфном маркере rs187084 в гене *TLR9* у мужчин славянской этнической группы ассоциирована с тяжелым течением ПсА, проявляющемся в высоком индексе PASI (более 20), в выраженных изменениях в суставах с наличием деформаций и контрактур и в поражении ногтей.

4. У лиц с ПсА отмечается повышение экспрессионной активности *TLR9* в пораженных псориазом участках относительно здоровой кожи. Экспрессия гена *TLR9* в пораженных участках кожи у пациентов с ПсА статистически значимо выше, в среднем в 4,1 раз по сравнению с непораженными участками кожи.

5. Клинически верифицирован алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита, основанный на интеграции клинико-лабораторных и иммуногенетических маркеров, включая носительство rs187084 гена *TLR9*. Алгоритм эффективен для оценки риска ПсА как у пациентов с манифесты псориазом, так и у здоровых лиц с отягощённой наследственностью, что позволяет своевременно проводить профилактические мероприятия и персонализировать подходы к лечению.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Алгоритм ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с течением псориаза были внедрены в лечебную и практическую деятельность клиники «Доктор про» (ООО «Родина»); (акт внедрения от 20.09.2022г.) в лечебный процесс кожно-венерологического отделения филиала №8 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ (МО РФ (Центральный военный госпиталь, г. Химки) (акт внедрения от 12.09.2022г.); в учебно-практической деятельности кафедры иммунологии МБФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова под руководством д.м.н.,

профессора Ганковской Л.В. (акт внедрения от 15.09.2022г.); в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН, для проведения курсов и лекций врачам и ординаторам, обучающимся по программам подготовки кадров высшего образования в ординатуре по специальности «Дерматовенерология» (акт внедрения от 21.09.2022г.).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнен поиск и анализ имеющихся литературных источников по теме диссертационной работы. Все этапы диссертационного исследования в полном объеме выполнены лично автором. Составлен дизайн исследования. Проведен расчет размера выборки согласно поставленной цели исследования. Выполнен набор материала, отобраны данные, соответствующие критериям включения и исключения, разработаны и заполнены базы данных. Автор непосредственно участвовал в выборе темы диссертационного исследования, определении цели и формулировке задач, положений и выводов работы, планировании и выполнении исследований, написания рукописи диссертации и подготовке к печати основных ее положений. Клинико-лабораторные исследования, формирование основной группы и группы сравнения проведены автором самостоятельно. Произведен статистический анализ полученных данных, выполнена интерпретация результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

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

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей: 3.1.23. Дерматовенерология; 3.2.7. Иммунология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности 3.1.23 Дерматовенерология, а именно пункту №2. Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи; пункту №3. Вариабельность клинических проявлений дерматозов. Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях; пункту №4. Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи с использованием клинических, лабораторных,

инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов; пункту №9. Изучение распространенности и особенностей течения заболеваний кожи.

Также работа соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология, пункту №2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; пункту №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; пункту №8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы. Выполнение работ осуществлялось в рамках научных исследований на кафедре дерматовенерологии и косметологии непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Лабораторные исследования были выполнены на кафедре иммунологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационное исследование базируется на большом объеме клинико-экспериментальных исследований и результатов, с применением современного программного обеспечения для осуществления биоинформационного и статистического анализа данных. Выводы работы обоснованы и отражают цель и задачи исследования. Исследования были осуществлены на сертифицированном оборудовании, с действующими свидетельствами и аттестатами о метрологической поверке. Апробация работы проведена на заседании кафедр дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ФНМО МИ РУДН), и кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФНМО МИ РУДН (протокол № 1 от 09 ноября 2022 года).

Материалы диссертационной работы были представлены на следующих российских конференциях и конгрессах: «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2017»; Москва 01-05 декабря 2017 года; Актуальные вопросы

дерматовенерологии (Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского - 2 декабря 2017г.); «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2018»; Москва 23-30 ноября 2018 года; XXIV-й Междисциплинарный симпозиум «Новое в дерматовенерологии и косметологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика»; (Центральный дом ученых - 27 ноября 2018 года); «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2019»; Москва 22-29 ноября 2019 года; XXV междисциплинарный симпозиум «Новое в дерматовенерологии, косметологии, андрологии и гинекологии: наука и практика»; (Центральный дом ученых - 26 ноября 2019года). XII-й Форум дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Синтез науки и практики», Москва 17-18 октября ,2022 года; XIII-й Форум дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Синтез науки и практики», Москва 17-18 октября ,2023 года.

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed); 4 иные публикации по результатам исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 3 глав, включающих обзор литературы (глава 1), материалы и методы (глава 2) и основную часть работы, которая состоит из глав описания результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений А, Б. В текст диссертации включены 30 рисунков, 1 схема, 16 таблиц в тексте и 9 таблиц в приложении. Список литературы содержит 196 источников, в том числе 52 публикации отечественных и 144 зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в выявлении предикторов ранней диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом, с помощью оценки клинических, лабораторных, а также иммунологических данных. Исследование одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (Протокол № 10 от 22.09.2022 г.).

Работа выполнялась в два этапа. На первом этапе была проведена оценка клинических и биохимических особенностей пациентов с псориазом и ПсА. На втором этапе исследования всем пациентам проводили иммуногенетическое исследование с целью выявить генетические и экспрессионные маркеры.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие у пациента псориаза среднетяжелого и тяжелого течения (оценивалось по индексу PASI); длительность течения кожного процесса у больных псориазом не менее 2 лет; наличие у пациента с псориазом псориатического артрита (для группы с псориатическим артритом); возраст больных 18–65 лет (18–25 лет; 26–40 лет; 40–65 лет); согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии; наличие острых и обострения хронических болезней; у женщин наличие беременности или кормление грудью; наличие ВИЧ-инфекции; невозможность больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании; решение пациента не принимать участие в исследовании; депрессия и другие психические заболевания; судорожный синдром в анамнезе; аутоиммунные заболевания; возраст младше 18 и старше 65 лет; участие в любом другом исследовании.

### Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В основную группу включены 168 больных, страдающих псориазом различной степени тяжести, в возрасте от 18 до 65 лет, среди них 123 (73,2%) мужчины и 45 (26,8%) женщин. У 31 (18,4%) человека был установлен диагноз псориатический артрит, из них было 16 (51,6%) мужчин и 15 (48,4%) женщин. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стандартное обследование согласно клиническим рекомендациям РФ 2023 (Россия) по лечению псориаза, в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии

филиал клиника им. В.Г.Короленко. Для оценки ассоциации полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* с риском развития ПсА было взято 29 образцов, которые были поделены на группы.

В качестве групп сравнения выступали здоровые лица без псориатических поражений и с благоприятным семейным анамнезом 145 (100%) человек и лица с псориазом, но без артрита 138 (100%) пациентов. Последняя группа была поделена на подгруппы в соответствии с половой принадлежностью (108 (78,2%) мужчин и 30 (21,7%) женщин), индексом PASI, дебютом и семейным анамнезом. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

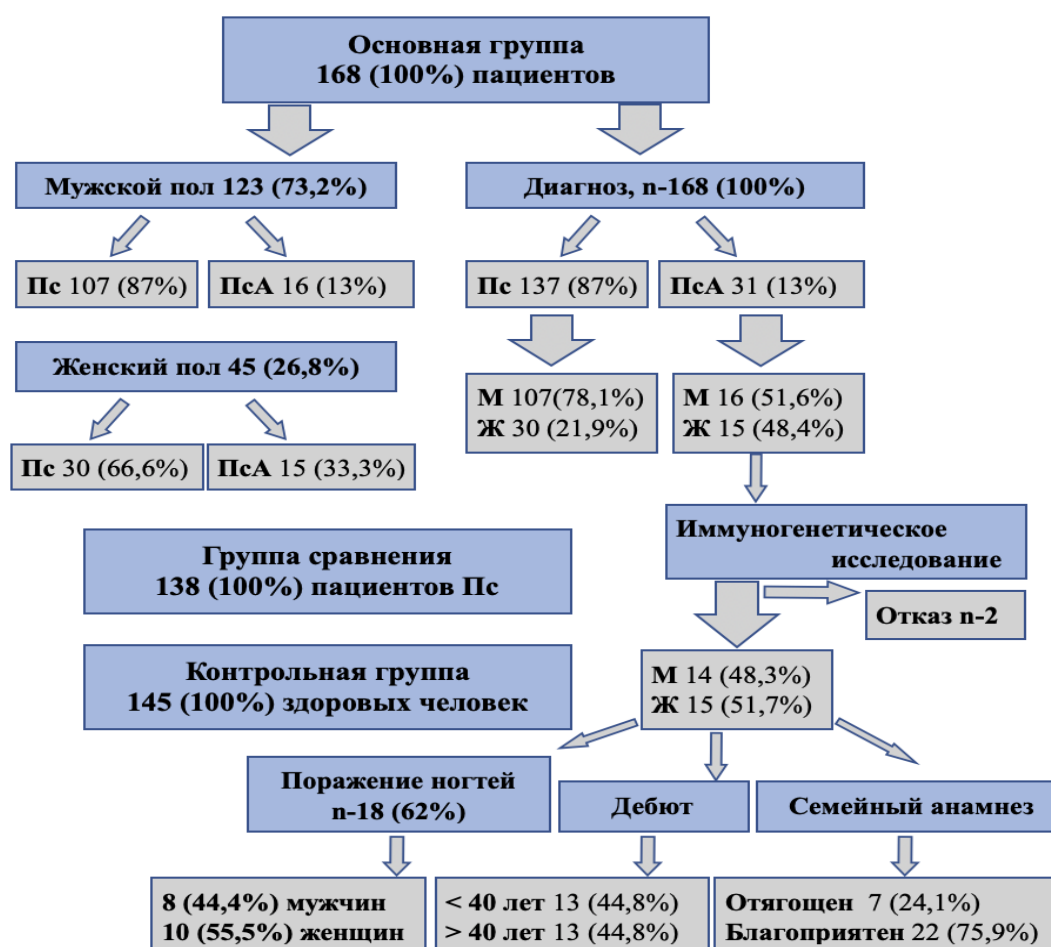


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Общеклинические исследования пациентов с псориазом

Проводили сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания с учетом факторов риска развития псориаза и псориатического артрита. При дерматологическом осмотре оценивали наличие или отсутствие специфических высыпаний (папул); цвет, размеры очагов поражения; выраженность шелушения на поверхности

элементов (чешуйки, корко-чешуйки) и легкость их отделения при поскабливании; локализация высыпаний; тенденция к появлению свежих папул и к их слиянию в крупные бляшки (что свидетельствует об остроте процесса).

Производили осмотр ногтевых пластин. Для подтверждения клинического диагноза «псориаз» использовали классическую триаду признаков, которая характерна для острой стадии псориаза: феномен стеаринового пятна; феномен псориатической пленки; феномен кровавой росы.

### **Общеклинические исследования пациентов с ПсА**

У пациентов с жалобами или тяжелым течением псориаза находили поражение суставов в виде: поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (горизонтальный тип поражения); одновременное поражение 3-х суставов одного пальца (осевое поражение); раннее вовлечение в процесс пальцев стоп; талалгии; наличие остеолизиса; сакроилеит. Оценка тяжести заболевания и, впоследствии, эффективность проведенной терапии, осуществлялась методом определения у каждого пациента Индекса распространенности и тяжести псориаза – PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Качество жизни пациентов оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни – Dermatology Life Quality Index (DLQI). Всем госпитализированным пациентам был проведен спектр лабораторных анализов, включавшее в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, иммуногенетические исследования. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) использовали для исследования экспрессии гена *TLR9* и находящегося в нем полиморфного маркера rs5743836.

**Статистический анализ** и визуализация полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а также при помощи программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2016. Описательные характеристики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для категориальных переменных, среднего (стандартное отклонение  $\pm$ ) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных. Для сравнения групп в отношении количественных переменных

использовали тест Манна-Уитни, в отношении категориальных показателей – точный тест Фишера. При исследовании различий между группами по количественным признакам производили оценку средней разницы с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% CI), по бинарным показателям – отношение шансов с соответствующим 95% CI, по порядковым данным – отношение пропорциональных шансов с соответствующим 95% CI (с использованием порядковой регрессии), для получения указанных оценок, скорректированных на длительность течения заболевания, использовали двухфакторные линейные, логистические регрессионные модели и модели пропорциональных шансов. Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывали при помощи критерия  $\chi^2$ . При ожидаемом значении в одной из ячеек менее 10, критерий  $\chi^2$  рассчитывали с поправкой Йейтса, а при ожидаемом значении меньше 5 использовали точный критерий Фишера. Для количественной оценки связи между возникновением ПсА и носительством неблагоприятного полиморфного маркера рассчитывали отношение шансов и 95% CI. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Гендерные и демографические характеристики пациентов**

В исследование было включено 168 пациентов, страдающих псориазом различной степени тяжести. Из них 123 (73,2%) мужчины и 45 (26,8%) женщин ( $p < 0,0001$ ). Пациенты были стратифицированы на две группы. Первая группа — 137 (81,5%) человек с только кожными проявлениями псориаза, вторая группа — 31 (18,5%) больной с диагнозом ПсА (Рисунок 2). При анализе гендерных различий среди мужчин псориаз был у 107 (87,0%) из 123, среди женщин - у 30 (66,6%) из 45; ПсА встречался у 16 (13,0%) из 123 мужчин и у 15 (33,3%) из 45 женщин. ПсА чаще был у женщин с вульгарным псориазом, чем у мужчин,  $p=0,006$ . Все пациенты были в возрасте 54 ( $\pm 14$ ) года, значимых различий между группами в отношении возраста выявлено не было. Средняя длительность псориаза составила 2,5 (0–15) года (максимальная длительность – 55 лет). Средняя длительность заболевания среди пациентов с ПсА составляла 7 (2,5–18,5) лет, среди пациентов, не имеющих

артрита – 1,5 (0–14) года ( $p=0,007$ ), увеличение длительности псориаза в 2 раза было ассоциировано с увеличением шансов наличия ПсА в 1,16 [95% CI: 1,05; 1,29] раза.

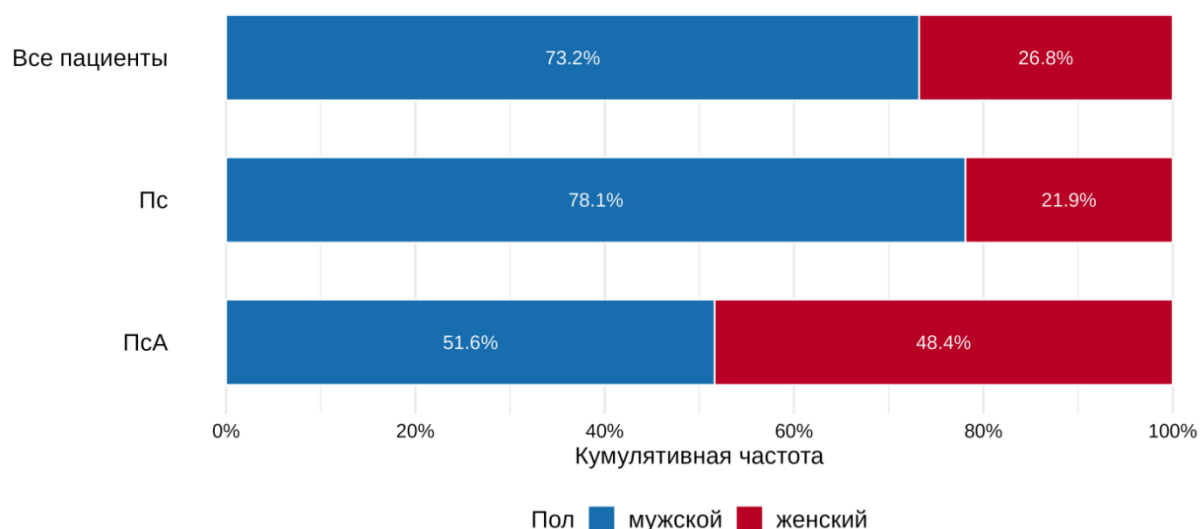


Рисунок 2 – Гендерный состав пациентов, включенных в исследование ( $n=168$ ),  $p=0,006$

Наличие ПсА было ассоциировано с наличием отягощенной наследственности (Отношение шансов (ОШ) = 3,57 [95% CI: 1,15; 10,9], в том числе независимо от длительности заболевания: ОШ = 3,61 [95% CI: 1,15; 11,3],  $p=0,025$ ).

Индекс PASI был в пределах 20-30 баллов у большинства пациентов, и больше в группе пациентов с ПсА (58,1%), что значительно выше, чем в других группах исследования (Рисунок 3, Таблица 1).

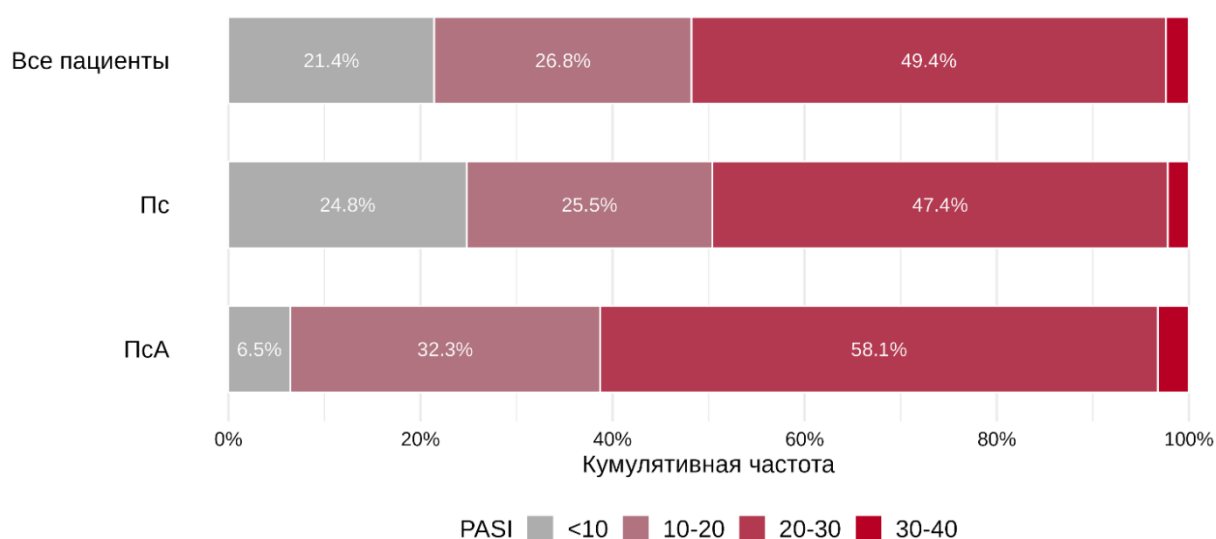


Рисунок 3 – Степень тяжести заболевания в когорте пациентов

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания представлена в Таблице 1. У больных с ПсА выявлены статистически значимо более высокие значения индекса PASI (среднее значение 21,3 против 6,6 у пациентов без ПсА;  $p = 0,004$ ) и DLQI (в среднем 14,9 против 10,2;  $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий между группами по степени тяжести заболевания по шкале PASI нет (ОШ = 1,88 [95% CI: 0,91; 4,04],  $p=0,101$ ), однако более тяжелое течение у пациентов с ПсА (ОШ= 3,24 [95% CI: 1,49; 7,36],  $p=0,004$ ). ПсА ассоциирован с увеличением оценки по шкале PASI в среднем на 3,8 [95% CI: 1,1; 6,5] балла,  $p=0,006$ . Индекс качества жизни у больных с только кожными проявлениями псориаза был значимо ниже, чем у пациентов с ПсА,  $p=0,001$ . Оценка по шкале DLQI была в среднем на 3,8 [95% CI: 1,7; 5,9] выше при наличии ПсА ( $p < 0,001$ ), а при длительном течении заболевания – в среднем на 4,7 [95% CI: 2,6; 6,8] баллов выше ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, в зависимости от тяжести течения заболевания

Характеристика	Все пациенты	Пс(n-137)	ПсА(n-31)	p
PASI	17,7 ( $\pm 7,2$ ) 20 (10–24)	17,3 ( $\pm 7,2$ ) 19 (10–23)	19,5 ( $\pm 6,9$ ) 22 (12–25)	0,053
<10 баллов	36 (21,4%)	34 (24,8%)	2 (6,5%)	0,101
10-20 баллов	45 (26,8%)	35 (25,5%)	10 (32,3%)	
20-30 баллов	83 (49,4%)	65 (47,4%)	18 (58,1%)	
30-40 баллов	4 (2,4%)	3 (2,2%)	1 (3,2%)	
Качество жизни (DLQI)	16,8 ( $\pm 5,5$ ) 16 (12–21)	16,1 ( $\pm 5,4$ ) 15 (12–20)	19,9 ( $\pm 4,6$ ) 20 (16,5–24,5)	<0,001
Поражение ногтей	43/134 (32,1%)	24/103 (23,3%)	19/31 (61,3%)	<0,001
Инвалидность	39/129 (30,2%)	28/99 (28,3%)	11/30 (36,7%)	0,376

Выявлена статистически значимая ассоциация поражения ногтей у пациентов с наличием ПсА (61,3%), в отличие от группы с кожными проявлениями псориаза (23,3%) независимо от длительности заболевания ( $p < 0,001$ ). Различная

сопутствующая патология встречалась у 109/135 (80,7%) пациентов, у пациентов с кожными проявлениями псориаза 84/105 (80%), у пациентов с ПсА 25/30 (83,3%). Выявлена более высокая частота оперативных вмешательств в анамнезе ( $p=0,049$ ), частота заболеваний органов желудочно-кишечного тракта ( $p=0,011$ ) и щитовидной железы ( $p=0,032$ ) в группе ПсА.

Пациенты с ПсА значимо чаще получали генно-инженерные биологические препараты ( $p=0,011$ ) и цитостатики ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами только с кожными проявлениями псориаза, также отмечена тенденция к большей частоте проведения физиотерапевтического лечения у пациентов с ПсА ( $p=0,061$ ).

В Таблице 2 представлены результаты анализа лабораторных данных в первый день госпитализации. У пациентов с ПсА значимо ниже содержание эритроцитов, лимфоцитов и гемоглобина, выше уровень тромбоцитов и СОЭ. В результатах биохимического анализа крови у пациентов с ПсА ниже содержание АЛТ, АСТ, общего билирубина.

Таблица 2 – Результаты лабораторного исследования

Характеристика	Все пациенты (n-168)	Пс(n-137)	ПсА(n-31)	P
IgE (МЕ/мл)	17 (6,4–62,7)	17 (6,4–62,7)	19,2 (12,3–157)	0,821
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,6 (4,3–4,9)	4,6 (4,4–5)	4,3 (4,1–4,7)	<b>0,033</b>
Гемоглобин (г/л)	142 (133–150)	144 (137–151)	133 (129–141)	<b>0,003</b>
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	252 (209,5–294,5)	239 (208–285)	290,5 (259–334)	<b>0,006</b>
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	7,3 (6,1–9,1)	7,2 (6,1–9,3)	7,9 (6,3–8,9)	0,661
Эозинофилы (%)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1,3–3,7)	0,677
Нейтрофилы (%)	62,9 (55–68,2)	59,2 (55–68,1)	64,7 (58,7–68,5)	0,31
Лимфоциты (%)	28 (23–35)	28,9 (24–35,1)	25 (19–29)	<b>0,066</b>
СОЭ (мм/ч)	12 (6–19)	10,5 (6–19)	15 (12,5–20)	<b>0,068</b>
АЛТ (Ед./л)	23,6 (16,2–37,2)	27,8 (18–39,4)	17,3 (12,2–21,9)	<b>0,002</b>
АСТ (Ед./л)	21,7 (18–29,6)	22,4 (18,2–31,4)	19,5 (17,2–23,3)	<b>0,09</b>
Билирубин общий (мкмоль/л)	12,4 (10,3–18,1)	16,5 (11–18,4)	11,4 (8,3–12,9)	<b>0,027</b>
Общий белок (г/л)	72,5 (68,7–75,8)	72,5 (67,8–75,3)	73,7 (69,7–76,5)	0,63
Мочевина (ммоль/л)	4,7 (3,6–5,6)	4,7 (3,6–5,6)	4,5 (3,7–5,6)	0,755
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 (5,2–6,3)	5,7 (5,2–6,4)	5,8 (5,2–6)	0,431

Полученные нами результаты отличий гематологических показателей, можно использовать для оценки рисков ПсА у пациентов с псориазом.

### **Молекулярно-генетическое исследование предиктивной роли гена TLR9 в отношении развития псориатического артрита и его осложненных форм**

Проанализирован полиморфный маркер rs187084 в гене TLR9 и его ассоциация с риском развития ПсА. Аллель А изучаемого маркера при ПсА встречается с частотой 0,414, а в контрольной группе – 0,579. Аллель G чаще встречался в группе с ПсА (частота 0,586) по сравнению с контрольной выборкой (частота - 0,421;  $p < 0,05$ ), повышая риск развития ПсА у носителя аллеля G почти в 2 раза ( $OR=1,95$ ;  $95\%CI=1,1-3,46$ ). Проведено сравнение распределения аллелей в группах пациентов с ПсА и пациентов с псориазом без артрита: аллель G встречался чаще в первой группе (частота 0,586 и 0,456;  $p < 0,1$ ). Гомозигота GG встречается у пациентов с ПсА (частота 0,345) чаще, чем в контрольной группе (0,179) и группе с псориазом без артрита (0,219). Носительство генотипа GG повышает риск развития ПсА по сравнению с группой контроля почти в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ;  $OR=2,41$ ;  $95\%CI=1-5,78$ ). Аллель G полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9 повышает риск развития ПсА у лиц мужского пола славянской этнической группы в 2,9 раз ( $p < 0,01$ ;  $OR=2,91$ ;  $95\%CI=1,27-6,64$ ), риск развития тяжелого течения ПсА с индексом PASI более 20 в 2,6 раз ( $p < 0,05$ ;  $OR=2,56$ ;  $95\%CI=1-6,6$ ), риск развития поражения ногтей в 4,1 раз ( $p < 0,05$ ;  $OR=4,13$ ;  $95\%CI=1,3-13,12$ ), а риск течения ПсА с выраженными проявлениями суставных изменений, наличием деформаций и контрактур в 3,3 раза ( $p < 0,01$ ;  $OR=3,34$ ;  $95\%CI=1,35-8,31$ ). Гомозигота GG также ассоциирована с риском развития ПсА у мужчин, увеличивая риск развития патологии в 4,6 раз ( $p < 0,01$ ;  $OR=4,58$ ;  $95\%CI=1,48-14,17$ ), а риск развития выраженных суставных изменений в 6,4 ( $p < 0,01$ ;  $OR=6,41$ ;  $95\%CI=1,88-21,78$ ) и поражения ногтей 7,6 раз ( $p < 0,01$ ;  $OR=7,63$ ;  $95\%CI=1,71-33,95$ ). Уровень экспрессии гена TLR9 в кератиноцитах поражённых псориатическими изменениями участков кожи у пациентов с ПсА статистически значимо выше, чем в непоражённых участках (в 4,1 [ $95\% CI: 1,55; 10,7$ ] раза,  $p=0,008$ ). Полученные

данные об экспрессии TLR9 в поражённой коже подтверждают его роль как потенциальной молекулярной мишени для таргетной терапии.

Создан алгоритм прогнозирования риска развития ПсА, основанный на интеграции клинико-лабораторных и иммуногенетических маркеров, расчета индекса PASI, наличия псориатической ониходистрофии, отягощённого семейного анамнеза, включая носительство rs187084 гена TLR9 (Рисунок 4).

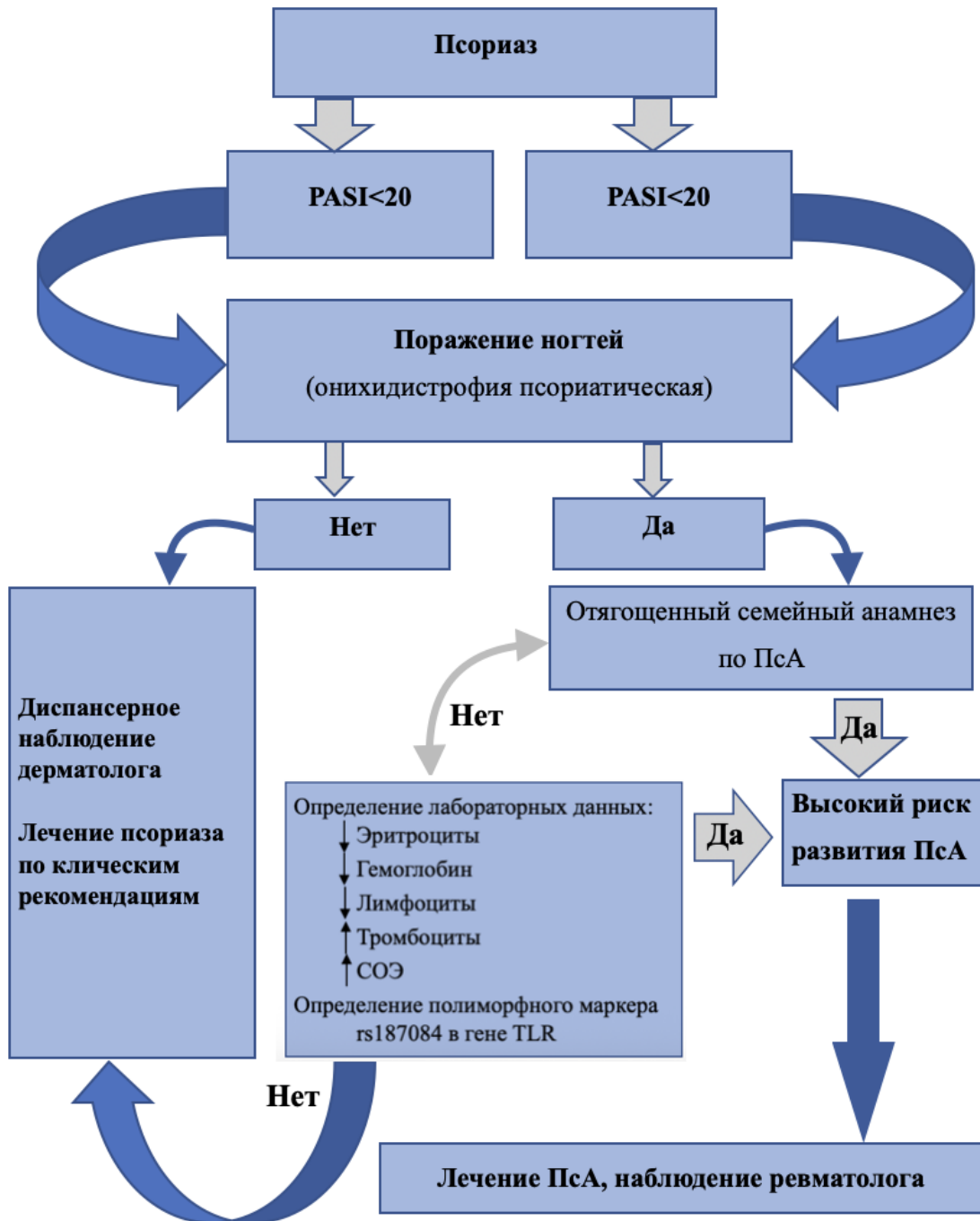


Рисунок 4 – Алгоритм прогнозирования риска развития псориатического артрита у больных псориазом

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что псориатический артрит достоверно чаще развивается у пациентов женского пола с вульгарным псориазом ( $p < 0,05$ ). Наличие ПсА ассоциировано с отягощённым семейным анамнезом ( $p = 0,025$ ). У больных с ПсА выявлены статистически значимо более высокие значения индекса PASI (среднее значение 21,3 против 6,6 у пациентов без ПсА;  $p = 0,004$ ) и DLQI (в среднем 14,9 против 10,2;  $p < 0,001$ ), что указывает на тяжёлое течение кожного процесса и более выраженное снижение качества жизни.

2. Установлено, что поражение ногтевых пластинок (псориатическая ониходистрофия) значительно чаще встречается у пациентов с псориатическим артритом (83,3%) по сравнению с пациентами, имеющими только кожные проявления псориаза (41,2%) ( $\chi^2 = 13,14$ ;  $p < 0,001$ ). Наиболее часто у больных с ПсА наблюдались точечные углубления (65,3%), подногтевые геморрагии (48,6%) и онихолизис (53,1%). Статистический анализ показал, что наличие ониходистрофии не зависит от длительности заболевания ( $p > 0,05$ ), но значительно повышает вероятность развития суставного синдрома.

3. Выявлено, что аллель *G* полиморфного маркера rs187084 в гене *TLR9* повышает риск развития ПсА у лиц мужского пола славянской этнической группы в 2,9 раз, риск развития тяжелого течения ПсА с индексом PASI более 20 в 2,6 раз, риск развития поражения ногтей в 4,1 раз, а риск течения ПсА с выраженными проявлениями суставных изменений, наличием деформаций и контрактур в 3,3 раза. Гомозигота *GG* также ассоциирована с риском развития ПсА у мужчин, увеличивая риск развития патологии в 4,6 раз, а риск развития выраженных суставных изменений и поражения ногтей в 6,4 и 7,6 раз соответственно.

4. Установлено, что уровень экспрессии гена *TLR9* в кератиноцитах поражённых псориатическими изменениями участков кожи у пациентов с псориатическим артритом статистически значимо выше, чем в непоражённых участках (в 4,1 раза;  $p < 0,001$ ).

5. На основе полученных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных получен алгоритм прогнозирования риска развития

псориазического артрита (ПсА), на основании расчета индекса PASI > 15, DLQI > 10, наличия псориазической ониходистрофии, отягощённого семейного анамнеза, генотипа GG полиморфного маркера rs187084 в гене TLR9. Алгоритм продемонстрировал высокую клиническую прогностическую эффективность.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При первичном обследовании пациентов с псориазом рекомендуется активно выявлять факторы риска развития псориазического артрита, включая: PASI > 15-20, DLQI > 10, наличие псориазической ониходистрофии и отягощённый семейный анамнез по ПсА/псориазу, как потенциального раннего признака развития ПсА. Все эти пациенты требуют диспансерного наблюдения на предмет ранней диагностики артрита, даже при отсутствии суставных проявлений.

2. При выявлении лабораторных маркеров воспаления, характерных для ПсА (повышение тромбоцитов, СОЭ, снижение лимфоцитов), необходимо активное наблюдение и ранняя консультация ревматолога даже при минимальных суставных жалобах.

3. У лиц с высокой активностью кожного процесса (PASI > 20), наличием ониходистрофии и отягощённой наследственностью целесообразно проведение молекулярно-генетического анализа на полиморфизм rs187084 гена TLR9 как части индивидуализированной оценки риска ПсА.

4. Полученные данные об экспрессии TLR9 в поражённой коже подтверждают его роль как потенциальной молекулярной мишени, что может быть использовано при выборе или разработке таргетной терапии в будущем.

5. Алгоритм прогнозирования риска ПсА, включающий клинико-анамнестические и генетические показатели, может быть рекомендован к внедрению в работу специализированных дерматовенерологических и ревматологических центров.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ СІССЕРТАЦИИ**

1. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Себорейный дерматит и псориаз волосистой части головы: трудности дифференциальной диагностики // Вестник последипломного медицинского образования. – 2017. – №1. – С. 62-63.
2. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н., Головинов А.И. Индекс качества жизни у больных тяжелыми формами псориаза // Вестник последипломного медицинского образования. – 2017. – №4. – С. 77.
3. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Состояние гепатобилиарной системы у больных тяжелыми формами псориаза // Вестник последипломного медицинского образования. – 2018. – №4. – С. 37-39.
4. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами // Русский медицинский журнал. – 2018. – Том 26. – №8-2. - С. 68-71.
5. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н., Головинов А.И./Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина. – 2018. – Том 22. – №1. – С. 92-100.
6. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н. Сравнительная оценка Dermatology life quality index у больных хроническими воспалительными дерматозами // Вестник последипломного медицинского образования. – 2018. – №2. – С. 30-34.
7. Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., **Гитинова М.М.**, Маляренко Е.Н. Сравнительная оценка Dermatology life quality index у больных псориазом и с псориатическим артритом // Актуальные вопросы дерматовенерологии (Сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Леонова. Под общей

редакцией Л.В. Силиной, Т.П. Исаенко. 2018). Издательство: Курский государственный медицинский университет (Курск). – 2018. – С.19-23

8. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Маляренко Е.Н. Анализ основных показателей лейкограммы у больных тяжелыми формами псориаза // **Аллергология и Иммунология.** – 2018. – № 2. – С. 117.

9. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. Влияние системной терапии тяжелых форм псориаза антиметаболитами на показатели печени и крови у пациентов // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2019. – №1. – С. 75-79.

10. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Коротаева Т.В. Оценка уровней индикаторов системного воспаления и функции гепатобилиарной системы у больных тяжелыми формами псориаза // **Аллергология и Иммунология.** – 2019. – №1 – Том 20. – С.10-13.

11. Меркушова Е.Д., Хасанова Е.М., Свитич О.А., Баткаева Н.В., **Гитинова М.М.**, Ганковская Л.В. Роль TLR9 и компонентов инфламмосомного комплекса в иммунопатогенезе псориаза // **Российский иммунологический журнал.** – 2019. – Т. 13(22). – № 2. – С. 406-408. [PubMed]

12. **Гитинова М.М.**, Баткаева Н.В., Олисова О.Ю. Роль TLR7 в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2024. – Том 27. – С. 654-665. [Scopus]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПсА – псориатический артрит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

АСТ – аспаратаминотрансферазы

АЛТ – аланинаминотрансферазы

PASI – Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространённости и тяжести псориаза

DLQI – Dermatology Life Quality Index – Дерматологический индекс качества жизни