

*На правах рукописи*

*Чебышева*

**Чебышева Светлана Николаевна**

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Геппе Наталья Анатольевна**  
**Корсунская Ирина Марковна**

**Официальные оппоненты:**

**Малиевский Виктор Артурович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой

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

**Зонова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «15» апреля 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. 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 « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент  **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Псориаз – это хроническое генетически детерминированное иммуноопосредованное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей, распространенность которого варьирует от 8,5% взрослого до 2% детского населения во всем мире (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Круглова Л.С. и соавт, 2022; L. Eder et al., 2017). Как известно, треть пациентов с псориазом заболевает в возрасте до 17 лет, поэтому это заболевание является одним из наиболее часто встречающихся дерматозов детского возраста.

В Российской Федерации общая заболеваемость детей псориазом в возрасте от рождения до 14 лет в 2016 г. составила 74,6 на 100 тыс. детского населения, в том числе артропатические формы составляли 9,23 на 100 тыс. детского населения; общая заболеваемость подростков в возрасте 15–17 лет в 2016 г. составила 316,6 на 100 тыс. подростков, из них артропатические формы псориаза составили 9,23 на 100 тыс. детей (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Круглова Л.С. и соавт, 2022).

И хотя псориаз достаточно распространен в детской популяции, постановка диагноза этого дерматоза является трудной задачей, так как бляшки нередко просматриваются или ставятся неправильные диагнозы. И доказательством этому являются исследования, посвященные распространенности псориаза у взрослых: оказалось, что у трети пациентов с псориазом симптомы этого дерматоза хотя бы раз проявлялись в детском возрасте, но заболевание было диагностировано только после 18-летнего возраста. Увеличение случаев псориаза в детском возрасте коррелирует с ростом тяжелых и торпидных к терапии форм этого дерматоза, что ведет к снижению качества жизни и даже инвалидизации пациентов. Всемирная организация здравоохранения объявила в 2014 году псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний в мире (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Дворянкова Е.В. и соавт., 2020; Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., 2021; Круглова Л.С. и соавт, 2022).

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов, которое встречается у 10–25% больных псориазом. Ювенильный псориатический артрит – (юПсА) по классификации International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (1998, 2001 г., Дурбан) входит в структуру ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

На долю ювенильного псориатического артрита у детей приходится от 4 до 9% от всех ювенильных артритов. Распространенность ювенильного псориатического артрита в общей популяции США составляет 0,25%, а среди пациентов с псориазом 11% (Gelfand J.M. et al., 2005). По данным объединенного регистра США и Канады (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance – CARRA), юПсА встречается в 5%, а по данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologicsin Paediatric Rheumatology (BIKER), в 7,4% случаев (Beukelman T. et al., 2017; Prakken B.J. et al., 2018). По данным Многоцентрового регистра Союза педиатров в России, доля юПсА составляет 0,4% в общей структуре ЮИА (Алексеева Е.И., 2015). По данным Московского регистра, среди пациентов с ЮИА больные с ювенильным псориатическим артритом встречаются с частотой 1% (Севостьянов В.К. и соавт, 2017). В Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) это заболевание зарегистрировано у 6% детей среди всех пациентов с ЮИА.

### **Степень разработанности темы исследования**

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

Считается, что до 50% пациентов с юПсА имеют отягощенный анамнез по псориазу и до 20% по заболеванию суставов. Однако проведенные исследования не

выявили постоянно увеличивающейся частоты человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) (Круглова Л.С. и соавт, 2022).

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

Считается, что при юПсА характерны различия в зависимости от возраста манифестации заболевания. Наиболее значимый возраст начала болезни приходится на 2–3 год жизни, менее заметный пик наблюдается в подростковом возрасте. В зависимости от возраста дебюта болезни могут быть наблюдаться различия в клинических проявлениях. Так ранней манифестацией юПсА чаще страдают маленькие девочки и суставной синдром представлен у них олигоартритом с возможной прогрессией до полиартрита. У этих пациентов возможно выявить дактилит, поражение мелких суставов, хронический передний увеит и положительный антинуклеарный фактор. Для поздней манифестации юПсА характерно приблизительно равное гендерное распределение, пациенты с поздним началом юПсА с более высокой вероятностью имеют олигоартрит нижних конечностей, энтезиты, поражение позвоночника и положительный HLA-B27. Сначала описывали сходство этих подгрупп с подгруппами ЮИА. Однако различия все же есть. При позднем варианте начала юПсА только 40% детей являются HLA-B27-положительными и до 30% имеют антинуклеарные АТ, тогда как в подгруппе без псориаза HLA-B27 встречается у 80% пациентов, и тест на антинуклеарные антитела (АТ) обычно отрицательный (Круглова Л.С. и соавт, 2022).

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

### Цель и задачи исследования

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

Задачи:

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

### Научная новизна

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

был выше в 100 и более раз по отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами.

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

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

Для анализа данных были использованы универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных



интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло. Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту 2 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики,

профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями» и пункту 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов» направлений исследований.

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

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

Материалы диссертационного исследования доложены на:

- Пленарном заседании Московского общества детских врачей (кардиоревматологическая секция), 09.03.2016 г., Москва; XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 11.04.2016 г., Москва;
- Образовательном семинаре-конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: взаимодействие науки и практики», 27.04.2017 г., Ярославль;
- Областной научной конференции «Современные аспекты ревматологии», 30.06.2017 г., Мытищи;
- XII Ежегодной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики от простого к сложному», посвященной 170-летию профессора Н.Ф. Филатова, 23.11.2017 г., Москва;
- XIII Ежегодной научно-практической конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященной 260-летию Сеченовского Университета, 23.11.2018 г., Москва;
- Круглом столе «Актуальные вопросы псориаза, псориатического артрита у детей», 28.11.2018 г., Москва; XVI Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии», 15.04.2019 г., Москва;

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

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

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

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

имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 23 печатные работы, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 обзора; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, из них 1 обзор; 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования, из них 2 монографии.

## Структура и объем диссертации

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 206 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор УДКБ д.м.н. проф. Геппе Н.А., главный врач к.м.н. Грибова Э.П.) и филиале ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Клиника им. В.Г. Короленко». Из них 155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей вошли в контрольную группу. Контрольную группу составили пациенты без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболевания суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям и кожи и ревматологической патологии. 96 пациентам (45 с юПсА, 31 с псориазом и 20 контрольной группы) было проведено молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*. 15 пациентам с юПсА, находящихся на генно-инженерной терапии через полгода после начала ее проведения, повторили молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*, а также использовали дополнительный метод анализа ИФА для *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*. 50 пациентам с юПсА проведена артросонография 178 суставов различной

локализации с использованием УЗИ-прибора экспертного класса Volusion E8 с высокочастотным линейным датчиком.

Под нашим наблюдением находилось 155 пациентов с установленным диагнозом ювенильного псориатического артрита. Диагноз определенного юПсА, согласно Ванкуверским диагностическим критериям, был выставлен 125/155 пациентам (80,6%), вероятный ПсА 30/155 детям (19,4%).

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

Таблица 1 – Демографические показатели пациентов с юПсА (n=155)

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

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

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

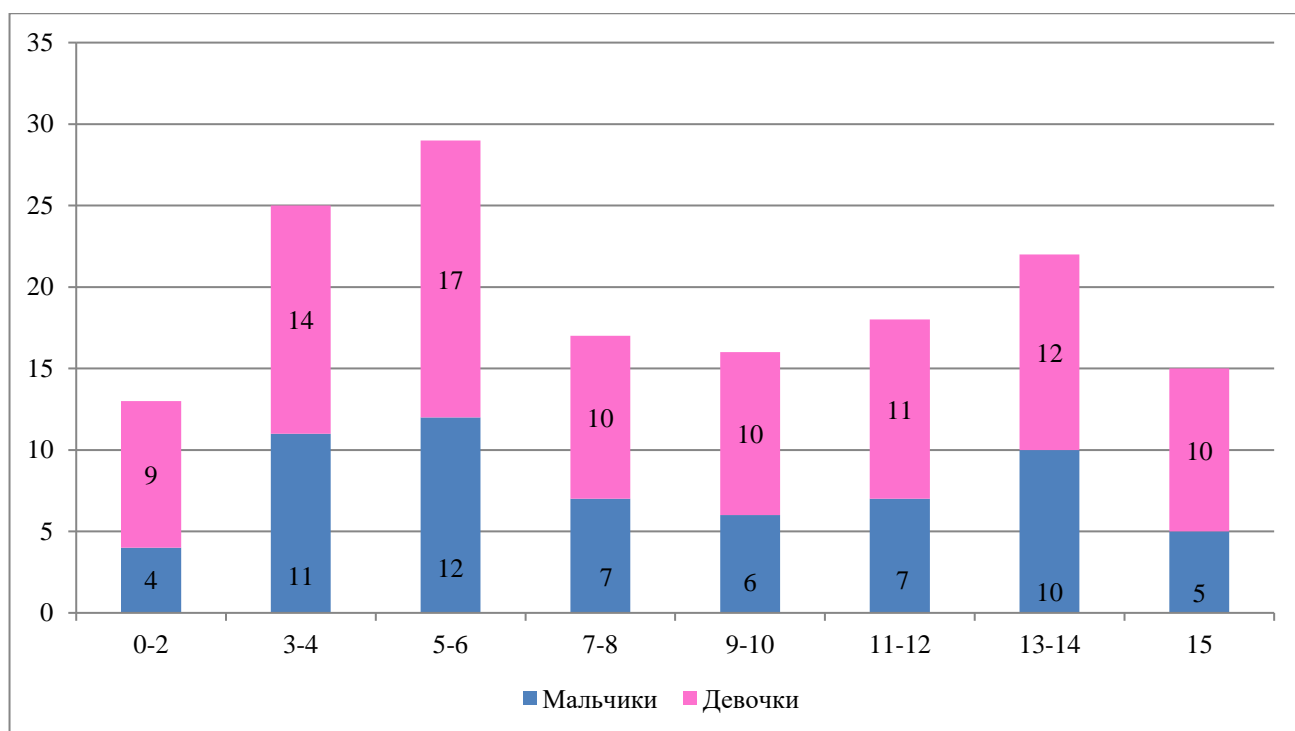


Рисунок 1 – Дебют юПсА в зависимости от возраста детей и пола (n=155)

С целью изучения зависимости варианта дебюта юПсА от возраста и пола ребенка всех пациентов распределили по возрасту дебюта от 0 до 6 лет, от 7 до 10 лет, и от 11 до 15 лет.

Вариант дебюта у наших пациентов зависел от возраста и пола. Асимметричный олигоартрит встречался в дебюте с практически одинаковой частотой у девочек (59%) и мальчиков (68%) ( $p < 0,005$ ). У девочек в дебюте чаще встречался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант юПсА (37%) ( $p < 0,005$ ), у мальчиков спондилоартрит с поражением периферических суставов (26%) ( $p < 0,005$ ) (Таблица 2).

В возрасте 0–6 лет и 7–10 лет у мальчиков преобладает асимметричный олигоартрит (100% и 100% соответственно) ( $p < 0,005$ ), в возрасте 11–15 лет чаще остальных встречается спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%) ( $p < 0,005$ ) (Таблица 3).



Таблица 2 – Структура пациентов разного пола по возрасту и типу дебюта

Признак	Уровень	Численность с 95% ДИ						2-сторонняя значимость точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		мальчики		девочки		Всего			
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы		
Возраст дебюта, лет	0–6 лет	19 27 37	32 44 56	30 40 51	33 43 53	55 67 79	36 43 51	1,0	-
	7–10 лет	7 13 21	12 21 32	13 20 29	14 22 31	24 33 44	15 21 28		
	11–15 лет	15 22 32	24 35 48	24 33 44	26 35 46	44 55 67	28 35 43		
	Всего	62	100	93	100	155	100		
Тип дебюта	Ревматоидо-подобный	14 9	2 6 15	25 34 45	27 37 47	28 38 49	18 25 32	3,7·10 <sup>-7</sup>	0,42
	Спондило-артрит	10 16 25	16 26 38	1 4 9	1 4 10	13 20 29	8 13 19		
	Асимметричный олигоартрит	32 42 53	56 68 78	44 55 67	49 59 69	85 97 108	55 63 70		
	Всего	62	100	93	100	155	100		

Таблица 3 – Таблица сопряженности возраста и типа дебюта у мальчиков

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

В возрасте 0–6 лет у девочек преобладает асимметричный олигоартрит (90%) ( $p < 0,005$ ), в возрасте 11–15 лет преобладает ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит (73%) ( $p < 0,005$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Таблица сопряженности возраста и типа дебюта у девочек

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

По данным литературы считается, что в раннем возрасте (от 1 до 5 лет) дебют юПсА чаще наблюдается у девочек. Для детей с более поздним стартом заболевания гендерное распределение примерно равное или несколько преобладают мальчики (Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., 2021).

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

В группе пациентов с псориазом (60%) стресс достоверно чаще являлся триггером заболевания по сравнению с группой детей с юПсА (36%) (Р-значение точного критерия Фишера 4,0·10<sup>-6</sup>).

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

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

Роль стресса в настоящее время широко обсуждается в развитии ювенильного псориатического артрита и псориаза, считается, что девочки более подвержены стрессовой ситуации в связи с большей эмоциональностью и более ранним развитием пубертата. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что псориаз сильно коррелирует с эмоциональным фоном (Молочков В.А. и соавт., 2007; Дворянкова Е.В. и соавт., 2020). Роль бактерий, в частности стрептококков, в качестве триггера, была известна давно. Колонизация *S. aureus* в очагах поражения встречается примерно у 60% пациентов с псориазом по сравнению с 5–30% в популяции (Круглова Л.С. и соавт., 2022). Поверхностные антигены стрептококка гомологичны человеческим кератином, в частности кератину типа 1 (Матушевская Е.В. и соавт., 2019). Эта гомология может привести к перекрестной реактивности с последующими Т-клеточно-опосредованными ответами. Показано, что стрептококковые инфекции носоглотки могут провоцировать дебют псориаза и обострять хронический процесс (Alekseyenko A.V. et al., 2013). В последние годы появились сообщения о триггерной роли НР инфекции, колонизирующей слизистую оболочку желудка. Антитела к НР были выявлены в крови 47% из 32 больных псориазом (Молочков В.А. и соавт., 2007).

Также мы оценили связь с наследственностью: у 58% наблюдаемых пациентов родственники 1 и 2 степени родства страдали псориазом. У детей с

олигоартикулярным вариантом дебюта чаще выявлялись отягощенная наследственность по псориазу у родственников 1, 2 степени родства (91%), а отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с поражением периферических суставов (33%) ( $p > 0,05$ ). Наследственная предрасположенность по псориазу является одним из ведущих факторов в патогенезе детского псориаза и ювенильного псориазического артрита (Круглова Л.С. и соавт., 2022; Voehncke W.H., Schön M.P., 2015). Первые случаи семейного псориаза были описаны еще в 1881 году R. Willan, и в настоящее время роль генетического фактора не вызывает сомнений. Данные семейных родословных позволяют считать псориаз мультифакториальным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрацией генов. Доля генетического компонента составляет 60–70%, средовой 30–40%.

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

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

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

В разгар заболевания чаще в процесс вовлекался 1-й (61%) ( $p < 0,005$ ) и 3-й (69%) ( $p < 0,005$ ) палец кисти при асимметричном олигоартрите. 1-й палец стопы чаще поражался при спондилоартрите (89%) ( $p < 0,005$ ) (Рисунок 2).

Таблица 5 – Частота встречаемости поражений крупных суставов в дебюте и в разгар юПсА

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

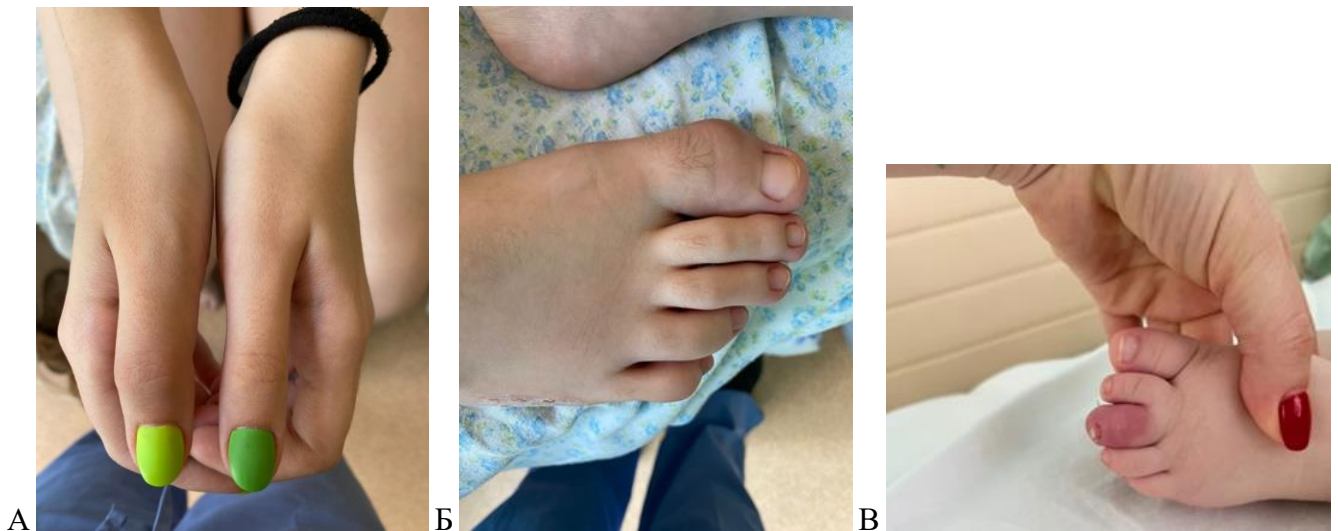


Рисунок 2 – Поражение суставов. А – Поражение межфалангового сустава первого пальца правой кисти у девочки 13 лет с юПсА. Б – Поражение межфалангового сустава первого пальца правой стопы у девочки 13 лет с юПсА. В – Поражение 3 пальца левой стопы (дактилит) у ребенка 1 года 1 месяца с юПсА

По данным литературы, асимметричный олигоартрит встречается в дебюте юПсА с частотой до 80%, а полиартикулярный – до 15–20% (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., 2018; Круглова Л.С. и соавт., 2022; Burden-Teh E. et al., 2016). Наиболее поражаемыми суставами являются коленные суставы, они могут вовлекаться в процесс с частотой до 60–90%, суставы пальцев – в 30–50%, тазобедренные суставы – в 10%, голеностопные – в 10–15% (Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., 2018; Лиля А.М. и соавт., 2018; Круглова Л.С. и соавт., 2022) (Таблица 6).

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

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

По данным литературы, около 1/3 пациентов имеют асимметричный артрит суставов пальцев рук или ног. Артрит мелких суставов может сопровождаться типичными псориатическими бляшками или эритемой в проекции пораженных суставов, что довольно характерно для юПсА (Круглова Л.С. и соавт., 2022).

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

По литературным данным, дактилит выявляют у 32–48% пациентов с псориатическим артритом (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., 2021), он является патогномичным признаком псориатического артрита. В 30% случаев дактилит наблюдается в дебюте псориатического процесса и увеличивается пропорционально длительности течения псориатического артрита. Дактилит свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в отношении прогрессирования заболевания (Круглова Л.С. и соавт., 2022).

Энтезиты были выявлены у 10,3% и 27,1% наших пациентов соответственно в дебюте и в разгар заболевания. Энтезиты при псориатическом артрите встречаются у 15–25% пациентов, но по мере прогрессирования болезни их частота может увеличиваться до 36–53% (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., 2021; Круглова Л.С. и соавт., 2022).

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

У наших пациентов с юПсА превалировал бляшечный псориаз с частотой 76%. В детской популяции бляшечный псориаз встречается с частотой до 70%. Каплевидный псориаз был выявлен 12,8% больных. В детской популяции этот вариант встречается с частотой 30%. Псориаз волосистой части головы имел место у 36% детей, в детской популяции поражение волосистой части головы встречается в 79% случаев и наиболее часто является первичной локализацией патологического процесса у детей. В настоящее время существуют некоторые данные, говорящие о связи псориаза волосистой части головы и псориатического артрита, но они крайне противоречивы. Так, по данным Y. Saley и соавт. (2009), поражение волосистой



части головы прогностически служит неблагоприятным признаком и чаще сочетается с псориатическим артритом у 65–70% пациентов. F. Wilson и соавт. (2009) относят псориаз волосистой части головы к безусловному предиктору артрита псориатического генеза. Согласно результатам комплексного исследования V. Wrigth, J. Moll (1973), псориатический артрит развивается у 82% пациентов, в дебюте у которых отмечалось псориатическое поражение волосистой части головы. Но артрит у 40–45% больных развивался через 12 и более лет от начала кожного процесса, что не позволяет считать псориаз волосистой части головы предиктором псориатического артрита. Но большинство авторов склонны полагать, что псориаз волосистой части головы относят к так называемым «проблемным» локализациям ограниченного псориаза – открытым участкам кожи, что неблагоприятно влияет на качество жизни больного и действительно является отягощаемым фактором развития юПсА (Матушевская Е.В. и соавт., 2019; Круглова Л.С. и соавт., 2022).

Псориатическая ониходистрофия (коморбидное состояние) выявлена у 23,2% детей. У детей она развивается несколько реже, чем у взрослых, в 39,2% случаев и наиболее часто у мальчиков. Считается, что в группе больных с вовлечением в процесс ногтевых пластинок можно проследить переход аутоиммунного воспаления из области дермы на связочный аппарат и структуры суставов. Ониходистрофию также относят к факторам риска развития псориатического артрита. В нескольких проспективных исследованиях и метаанализе выявлена связь между псориатическим артритом и ониходистрофией (Круглова Л.С. и соавт., 2020; Rahman P., Elder J.T., 2005). У 19,2% наших больных наблюдался симптом «наперстка». К факторам риска развития псориатического артрита относят и «симптом наперстка», и явления «онихолизиса».

Сочетанное поражение кожи и ногтевых пластин отмечалось у 20,8% детей с юПсА. Анализ согласованности сочетанного поражения кожи и ногтевых пластин Каппа Fleiss (,000) и Альфа Krippendorf ( ,000) у детей с юПсА показывает, что согласованность поражений очень высокая: если у пациента отмечено сочетанное

поражение кожи и ногтей, то очень высока вероятность, что будут отмечены также и псориатическая ониходистрофия, и симптом «наперстка».

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

В группе юПсА (68%) чаще, чем в группе псориаза (29%), встречались пациенты с легким течением по PASI ( $p < 0,005$ ) (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Поражение кожи и ногтевых пластин у детей с юПсА.

А – Вульгарный псориаз на коже стопы у ребенка с юПсА. Б – Вульгарный псориаз на коже шеи у ребенка с юПсА. В – Ониходистрофия у ребенка с юПсА. Г – Псориатическое поражение волосистой части головы у девочки с юПсА

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

Рентгенологическая картина при ПсА имеет особенности: это сужение суставной щели, резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолиты, костные пролиферации, паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты, но все эти изменения наблюдаются при длительном течении заболевания и неадекватной терапии. У 60,6% пациентов через три – четыре года от начала болезни наблюдалась I рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (Steinbroker), у 29,6% – II стадия, III рентгенологическая стадия – у 9,8% детей. У всех наших пациентов был хорошо выражен остеопороз, в дебюте околоуставной, затем диффузный. Выявить эрозии, узурацию возможно было только у пациентов с длительным периодом заболевания. Изменения в суставах часто носили асимметричный характер в связи с асимметричностью суставного процесса (Рисунок 4).

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



Рисунок 4 – Рентгенологические изменения у пациентов с юПсА. А – кисти девочки, страдающей юПсА в течение 7 лет. Суставные щели сужены за счет гибели хряща. Эпифизы деформированы. Множественные патологические подвывихи с контрактурами. Б – стопы девочки, страдающей юПсА в течение 3 лет. На рентгенограмме выраженный остеопороз. Других патологических изменений не определяется. В – стопы мальчика, страдающего юПсА в течение 9 лет. Суставные щели костей предплюсны сужены, местами едва прослеживаются с единичными узуррами

Наиболее встречающимися изменениями в суставах у наших пациентов были увеличение количества внутрисуставной жидкости и пролиферация синовиальной оболочки. Появление жидкости в суставах определялось у большего числа проведенных УЗ-исследований (93,3%), при рентгенологическом исследовании выпот определялся только в 25,8% случаев ( $p < 0,005$ ). Шанс выявить этот симптом при артросонографии в 20 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании (Рисунок 5).

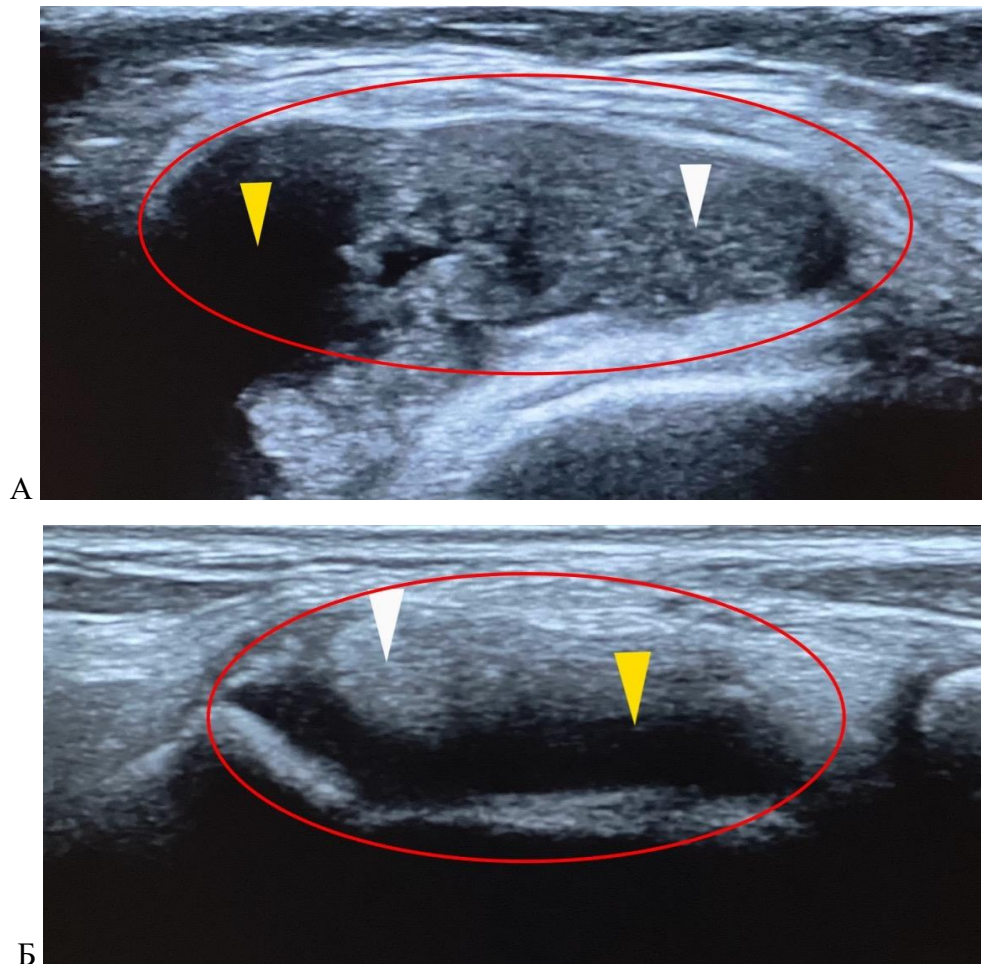


Рисунок 5 – УЗИ коленного и голеностопного суставов у детей с юПсА. А – выраженный синовит коленного сустава с утолщенной синовиальной оболочкой. Б – выраженный синовит голеностопного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

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

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

Увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения выявлена в 88,8 %, при рентгенологическом исследовании зарегистрировано в 23,6% случаев

( $p < 0,005$ ). Шанс выявить симптом при артрозонографии в 14 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании.

В 12,4% случаях при артрозонографии имело место истончение гиалинового хряща, при рентгенологическом исследовании уменьшение толщины гиалинового хряща выявлялось в 4,5% ( $p < 0,05$ ). Шанс выявить истончение гиалинового хряща при УЗ-исследовании в 1,3 раза выше, чем при рентгенологическом исследовании (Рисунок 6).

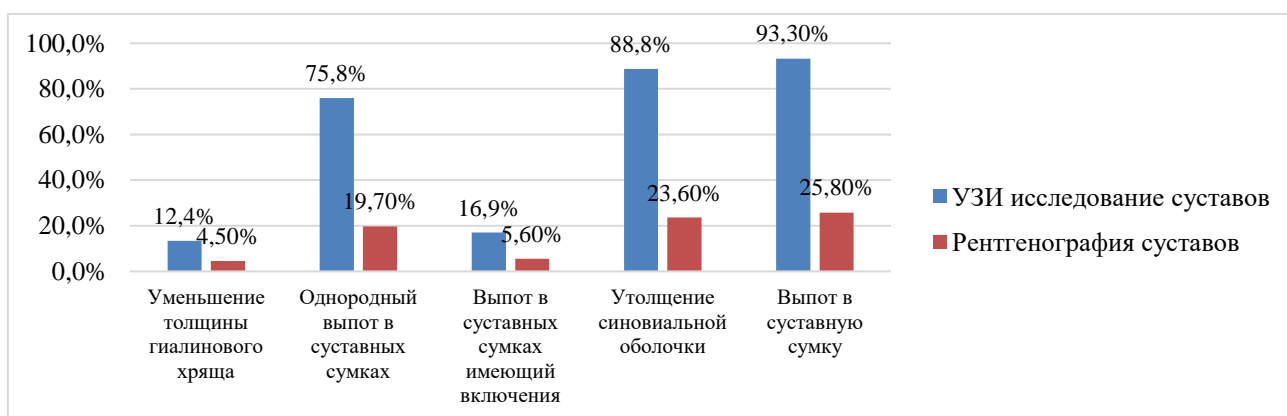


Рисунок 6 – Выявляемость симптомов поражения суставов при УЗИ и рентгенографии у детей с юПсА

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

Существенное место в патогенезе псориаза и псориатического артрита принадлежит дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. TNF- $\alpha$  является ключевым цитокином в ответе врожденного иммунитета, при развитии псориаза и псориатического артрита повышается его концентрация. Белок имеет множество эффектов – от воспаления до апоптоза, также он стимулирует синтез IL-1, IL-6, IL-8, нуклеарный (ядерный) фактор Каппа би (NF- $\kappa$ B), молекул адгезии (молекул клеточной адгезии ICAM-1, P-селектина, E-селектина). TNF- $\alpha$  играет одну из ведущих ролей в псориатическом процессе

наряду с другими ключевыми игроками, такими как IL-17, STAT3 (signal transducers and activators of transcription – сигнальный белок активатор транскрипции), PPAR $\gamma$  (peroxisomeproliferator activated receptor  $\gamma$  – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), IL-22, IL-23, COMT (катехол-О-метилтрансфераза).

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

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

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

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

Используя дополнительный метод анализа, мы подтвердили снижение уровня *TNF- $\alpha$*  на белковом уровне у пациентов после терапии. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови, показали

снижение уровней TNF- $\alpha$  у пациентов с юПсА после лечения до уровня группы контроля.

Ранее неоднократно было показано, что патогенез ПсА управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами клеток Т-хелперов 17 (Th17) и ключевыми цитокинами в структурах суставов. Было установлено, что уровень IL-6 увеличен в синовиальной оболочке пациентов с ПсА по сравнению с пораженной кожей (Horneff G. et al., 2016). Однако, повышенный уровень IL-6 наблюдается не только при ПсА, но и при псориазе. Так линия трансгенных мышей K14-IL-6 проявляет псориазический фенотип псориаза с эпидермальной сверхэкспрессией IL-6 (Rachakonda T.D. et al., 2014).

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

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

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

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



Патогенетическая связь между псориазом и псориатическим артритом хорошо отражает механистические гипотезы патогенеза заболевания. Псориатическая кожа характеризуется гиперплазией эпидермиса и рогового слоя, инфильтрацией эпидермиса нейтрофильными гранулоцитами и инфильтрацией дермы Т-клетками, дендритными клетками и макрофагами, что приводит к клиническим признакам – эритематозным серебристым бляшкам (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Круглова Л.С. и соавт., 2020). Аналогичным образом ПсА характеризуется хроническим воспалением, которое вызывает эрозию и потерю костной массы, а также образование новой кости вокруг пораженных суставов. Чрезмерная воспалительная реакция приводит к энтезиту с решающим вкладом IL-17 продуцирующих Т-клеток и энтезальных резидентных клеток, экспрессирующих IL-23 (Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р., 2021).

Решающая роль интерлейкинов семейства IL-17 неоспорима, поскольку повышенные уровни IL-17 и IL-17R были обнаружены как в псориатической коже, так и в синовиальной жидкости пациентов с ПсА (Gelfand J.M. et al., 2005).

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

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

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

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

TLR2 – поверхностный мембранный рецептор, распознающий патоген-связанные молекулярные структуры. TLR2 гетеродимеризуется либо с TLR1, либо с TLR6 с образованием функционального рецептора. Одной из наиболее хорошо охарактеризованных функций TLR2 является распознавание различных типов бактериальных липопептидов, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, некоторые компоненты микобактерий. Было показано, что TLR2 также способен распознавать эндогенные сигналы опасности, такие как HMGB1 и biglycan. Так, было показано, что адапторный белок SNAPIN, а также некоторые белки теплового шока запускают TLR2-зависимые ответы и аналогичным образом коррелируют с последующими уровнями воспаления (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018; Круглова Л.С. и соавт., 2020). Таким образом, эндогенный запуск TLR2 может также являться вероятным фактором распространения воспаления, которое характерно для широкого круга аутоиммунных заболеваний.

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

Полученные данные не противоречат результатам других исследователей, где утверждалось, что толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом (Gelfand J.M. et al., 2005). Неоднократно было показано, что воспаление суставов при ПсА связано с тем, что синовиальные фибробласты экспрессируют и реагируют на стимуляцию TLR2 (Horneff G. et al., 2016; Veukelman T. et al., 2017). Отмечалась повышенная экспрессия TLR2 на субпопуляциях моноцитов у пациентов с ПсА (Алексеева Е.И., 2015). Об участии лейкоцитов в повышении экспрессии TLR синовиальных фибробластов свидетельствует активация TLR2 и TLR4 в синовиальной оболочке провоспалительными цитокинами, такими как IL-12 и IFN $\gamma$  (Севостьянов В.К. и соавт., 2017).

Блокада TNF- $\alpha$  приводила к значительному снижению экспрессии TLR2 в моноцитах крови и синовиальной оболочке.

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

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

Псориатическая болезнь представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR9 (Круглова Л.С. и соавт., 2020). Толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях вместе с провоспалительными цитокинами, управляют псориатическим процессом (Адаскевич В.П., Катина М.А., 2018). Группа внутриклеточных TLR, называемых эндосомальными TLR, участвует в патогенезе и развитии псориаза, воспринимая эндогенную ДНК и РНК, высвобождаемые из мертвых клеток.

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

Эндосомальные TLR по-разному экспрессируются в разных иммунных клетках. Плазмацитоидные дендритные клетки экспрессируют в основном TLR7 и TLR9, а миелоидные дендритные клетки экспрессируют TLR7 и TLR8. Таким образом, комплексы LL37/РНК и LL37/ДНК могут запускать продукцию различных провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, S100A8/9, STAT3, PPAR $\gamma$ , COMT, а также интерферонов типа I в иммунных клетках путем активации эндосомального TLR9 (Севостьянов В.К. и соавт., 2017; Rachakonda T.D. et al., 2014; Boehncke W.H., Schön M.P., 2015; Burden-Teh E. et al., 2016; Horneff G. et al., 2016; Beukelman T. et al., 2017; Paller A.S. et al., 2019). При этом продуцируемые цитокины активируют Т-клетки в клетки Th1, Th22 и Th17, тем самым дополнительно активируя цитокины, приводя к хроническому кожному воспалению.

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









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

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

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

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

### Алгоритм ранней диагностики юПсА

			
Ребенок с псориазом любой степени тяжести даже с отсутствием клинической и лабораторной активности, а особенно пациентам с поражением волосистой части головы и феноменом Кебнера и детям с псориазом, имеющим продромальные симптомы юПсА: слабость, скованность, артралгии	Ребенок с псориазом с псориатической ониходистрофией и (или) симптомом наперстка, и (или) дактилитом, и (или) энтезитом	Ребенок с псориазом любой степени тяжести	Ребенок с ЮИА, имеющий родственников 1, 2 степени родства, страдающих псориазом. Суставной синдром представлен асимметричным олигоартритом и (или) имеются дактилиты, и (или) энтезиты, и (или) поражение межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового сустава V пальца кисти
			
Артросонография коленных суставов 2 раза в год, осмотр ревматолога 2 раза в год на постоянной основе	Артросонография межфаланговых суставов кистей и стоп 2 раза в год, консультация ревматолога 2 раза в год на постоянной основе	Исследование на экспрессию генов <i>TNF-α</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-17</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR9</i> , осмотр ревматолога 2 раза в год	Осмотр дерматолога 2 раза в год на постоянной основе

### ВЫВОДЫ

1. Для клинической картины юПсА характерно развитие суставного синдрома от асимметричного олигоартрита в дебюте (63,2%) до ревматоидоподобного (полиартикулярного) через 5 лет от начала болезни (40,7%) с вовлечением в процесс как крупных: коленных (66,1%,  $p < 0,005$ ), голеностопных (63,2%,  $p < 0,005$ ), тазобедренных (26,5%,  $p < 0,005$ ), так и мелких суставов кистей (50,8%) и стоп

(26%) с высокой частотой дактилитов (50,8%) и энтезитов (27,4%) в разгар заболевания. Трансформация суставного синдрома начинается через четыре года от дебюта юПсА.

2. Дебют юПсА зависит от возраста и пола пациентов: асимметричный олигоартрит в дебюте встречается у девочек (59%) и мальчиков (68%) приблизительно с одинаковой частотой, ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант наблюдается чаще у девочек (37%,  $p < 0,005$ ), а у мальчиков – спондилоартрит с поражением периферических суставов (26%,  $p < 0,005$ ).

3. У мальчиков в возрасте 0–6 лет и 7–10 лет чаще встречается асимметричный олигоартрит (100%,  $p < 0,005$  и 100%,  $p < 0,005$  соответственно), в возрасте 11–15 лет – спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%,  $p < 0,005$ ). У девочек в возрасте 0–6 лет преобладает асимметричный олигоартрит (90%,  $p < 0,005$ ), в возрасте 11–15 лет – ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит (73%,  $p < 0,005$ ).

4. В группе пациентов с псориазом (60%) стресс достоверно чаще являлся триггером заболевания по сравнению с группой детей с юПсА (36%) ( $P$ -значение точного критерия Фишера 4,0.10-6). В обеих группах пациентов стресс являлся наиболее значимым провоцирующим фактором. Вторым по значимости провоцирующим фактором был инфекционный. Выявлена взаимосвязь с вариантом дебюта суставного синдрома с провоцирующим фактором заболевания: при ревматоидоподобном варианте чаще в качестве провоцирующего фактора выступает стресс (73%,  $p < 0,005$ ), при спондилоартрите выше доля инфекционного фактора (60%,  $p < 0,005$ ).

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

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

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

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

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

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



синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения при артросонографии в 14 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить истончение гиалинового хряща при УЗ-исследовании в 1,3 раза выше, чем при рентгенологическом исследовании.

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

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

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем детям с псориазом необходимо (даже при отсутствии воспалительной активности заболевания) и при наличии симптомов неблагоприятного течения псориаза, таких как: поражение волосистой части головы и /или наличие феномена Кебнера, и /или продромальных симптомов юПсА (слабость, скованность, артралгии), и /или дактилитов, и /или энтезитов, и /или псориатической ониходистрофии, и /или симптома «наперстка», – проводить 2 раза в год УЗИ

коленных и межфаланговых суставов кистей и стоп и 2 раза в год консультации ревматолога для выявления первых признаков артрита.

2. У пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, имеющих симптомы высокого риска трансформации заболевания в юПсА, такие как: отягощенный анамнез по псориазу (особенно по отцовской линии), и /или ассиметричный олигоартрит, и /или энтезиты, и /или дактилиты, и /или поражение межфалангового сустава I пальца, и /или поражение проксимального межфалангового сустава V пальца кисти, – должны осматриваться дерматологом 2 раза в год для выявления первых признаков псориаза.

3. Уровень экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках может быть маркером эффективности проводимой терапии. ИФА можно также использовать в качестве мониторинга уровней *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*. Высокие показатели экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* цитокинов и рецепторов у пациентов с псориазом могут свидетельствовать о возможной трансформации в ювенильный псориазический артрит и требовать усиления терапии.

4. В связи с выявленной триггерной ролью стресса и инфекции при юПсА и псориазе все пациенты с этой патологией должны наблюдаться клиническим психологом и обследоваться на инфекции.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Чебышева, С.Н.** Сложный больной в практике педиатра-ревматолога / [Н.А. Геппе и др.]; под ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. – 310 с. – ISBN 978-5-8948-1674-6.

2. **Чебышева, С.Н.** Современные методы диагностики и лечения псориазического артрита у детей / **С.Н. Чебышева**, Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, О.С. Розвадовская, Г.В. Михалева // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 34.

3. **Чебышева, С.** Блокаторы фактора некроза опухолей  $\alpha$  при псориатическом артрите у детей / **С. Чебышева**, Е. Жолобова, И. Шахбазян, А. Мелешкина, О. Розвадовская, Н. Геппе // *Врач.* – 2010. – № 1. – С. 27–28.
4. **Чебышева, С.Н.** Псориатический артрит / **С.Н. Чебышева**. В кн.: Руководство по детской ревматологии / Под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 720 с. – С. 285–299. – ISBN: 978-5-9704-1588-7. – Текст: непосредственный.
5. **Чебышева, С.Н.** Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей / **С.Н. Чебышева**, Е.С. Жолобова, А.В. Мелешкина // *Доктор.Ру.* – 2012. – № 9 (77). – С. 32–36.
6. **Чебышева, С.Н.** Место ультразвуковой диагностики при псориатическом артрите у детей / **С.Н. Чебышева**, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, Е.С. Жолобова, Т.Я. Шевченко, А.А. Леонтьева // *Лечащий врач.* – 2015. – № 8. – С. 54–56.
7. **Чебышева, С.Н.** Положительный опыт применения препарата метотрексат у подростка с псориатическим артритом / **С.Н. Чебышева**, Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, М.Н. Николаева, К.В. Алексанян // *Лечащий врач.* – 2017. – № 4. – С. 47.
8. Алексанян, К.В. Особенности клинической картины псориатического артрита у детей / К.В. Алексанян, **С.Н. Чебышева**, Е.С. Жолобова, А.В. Мелешкина // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 67–73. [Scopus]
9. **Chebysheva, S.N.** Psoriatic arthritis in children: characteristics of the clinical picture / **S.N. Chebysheva**, E.S. Zholobova, K. Aleksanyan, A.V. Meleshkina, N. Geppe // *Georgian Medical News.* – 2019. – № 289. – P. 73–77. [Scopus]
10. Aleksanyan, K. Hallmark clinical features of juvenile psoriatic arthritis (jpsa) / K. Aleksanyan, **S. Chebysheva**, A. Meleshkina, E. Popova, E. Zholobova // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2020. – Vol. 79. – P. 1788–1789.
11. **Чебышева, С.Н.** Клинические особенности псориатического артрита в детском возрасте / **С.Н. Чебышева**, Н.А. Геппе, Е.С. Жолобова, К.В. Алексанян, А.В. Мелешкина, Д.В. Дагбаева // *Доктор.Ру.* – 2020. – Т. 19. – № 10. – С. 22–26.

12. Дворянкова, Е.В. Ключевые аспекты псориаза у детей / Е.В. Дворянкова, З.А. Невозинская, О.В. Ваал, М.И. Дениева, И.М. Корсунская, **С.Н. Чебышева** // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 10. – С. 16–21.
13. Алексанян, К.В. Оценка эффективности и безопасности терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом / К.В. Алексанян, Е.С. Жолобова, **С.Н. Чебышева**, А.В. Мелешкина, Л.А. Галстян, Е.Ю. Попова, М.Н. Николаева // **Вопросы практической педиатрии.** – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 27–35. [Scopus]
14. Алексанян, К.В. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом / К.В. Алексанян, Е.С. Жолобова, **С.Н. Чебышева**, А.В. Мелешкина, М.Н. Николаева, Е.Ю. Попова, Л.А. Галстян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 108–116. [Scopus]
15. Aleksanyan, K. Etanercept And Adalimumab in The Treatment Of Juvenile Psoriatic Arthritis / K. Aleksanyan, S. Chebysheva, O. Sukhovyova, E. Zholobova // Annals of the rheumatic diseases. – 2021. – Vol. 80. – S. 1. – P. 187–188.
16. **Чебышева, С.Н.** Экспрессия гена TLR9 в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью / **С.Н. Чебышева**, В.В. Соболев, Е.В. Денисова, А.Г. Соболева, Н.А. Геппе, И.М. Корсунская // **Consilium Medicum.** – 2022. – Т. 24. – № 8. – С. 537–540.
17. Красикова, В.Н. Особенности псориаза у детей / В.Н. Красникова, **С.Н. Чебышева**, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская // Медицинский Совет. – 2022. – Т. 16. – № 19. – С. 110–113. [Scopus]
18. Соболев, В.В. Экспрессия гена TNF- $\alpha$  в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом / В.В. Соболев, **С.Н. Чебышева**, Н.А. Геппе, К.В. Каткова, А.Г. Соболева, И.М. Корсунская // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 13. – С. 6–10. [Scopus]
19. Sobolev, V.V. The Role of Transcription Factor PPAR- $\gamma$  in the Pathogenesis of Psoriasis, Skin Cells, and Immune Cells / V.V. Sobolev, E. Tchepourina, I.M. Korsunskaya, N.A. Geppe, **S.N. Chebysheva**, A.G. Soboleva, A. Mezentsev // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23. – № 17. – P. 9708. [Scopus]

20. Sobolev, V.V. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis / V.V. Sobolev, E.V. Denisova, **S.N. Chebysheva**, N.A. Geppe, I.M. Korsunskaya // Bull Exp Biol Med. – 2022. – Vol. 173. – № 1. – P. 77–80. [**Scopus**]
21. **Чебышева, С.Н.** Значение ультразвуковой диагностики в ведении пациентов с ювенильным псориатическим артритом / **С.Н. Чебышева**, Н.А. Геппе, А.В. Полянская, Л.А. Галстян, Н.В. Алексакова, А.В. Желанникова, Х.Х. Гаджиева, О.Г. Ширинская, А.Д. Пильх, Т.Я. Шевченко, М.Н. Николаева, Е.Ю. Афонина, И.М. Корсунская, Л.Р. Сакания, И.М. Фарбер // **Педиатрия. Consilium Medicum.** – 2023. – № 2. – С. 205–209.
22. Соболев, В.В. Потенциальная воспалительная роль толл-подобного рецептора 2 при псориатическом артрите / В.В. Соболев, **С.Н. Чебышева**, Е.В. Денисова, С.И. Артемьева, Н.А. Геппе, А.Г. Соболева, И.М. Корсунская // **Медицинский совет.** – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 84–88. [**Scopus**]
23. **Чебышева, С.Н.** Изменение экспрессии IL-17 у педиатрических больных псориатическим артритом / **С.Н. Чебышева**, В.В. Соболев, Н.А. Геппе, А.Г. Соболева, И.М. Корсунская // **Медицинский совет.** – 2023. – Т. 17. – № 14. – С. 71–75. [**Scopus**]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – антитела

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПсА – псориатический артрит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – ревматоидный фактор

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

юПсА – ювенильный псориатический артрит

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

CARRA – Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance

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

HLA – Human Leukocyte Antigens, человеческий лейкоцитарный антиген

IL – Interleukin, интерлейкин

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

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

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

PPARγ – Peroxisome proliferator Activated Receptor γ; рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами

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

TLR – Toll-like receptors, толл-подобные рецепторы

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