

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

На правах рукопису

Качур Вікторія Василівна

УДК:616.72-002+616.517]-036

ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПРОЯВІВ ТА
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА
ПСОРІАТИЧНИЙ АРТРИТ

14.01.12-ревматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Проценко Галина Олександрівна
професор, доктор медичних наук

Київ - 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ

СКОРОЧЕНЬ.....3

ВСТУП.....5

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія псоріатичного артриту.....12

1.2. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, морфологічні та клінічні прояви псоріатичного артриту.....14

1.3. Оцінка та вибір критеріїв діагностики та методів лікування псоріатичного артриту23

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих.....31

2.2. Методи та об'єм клінічних досліджень.....39

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ

ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-анатомічні варіанти суглобового синдрому та характер ураження шкіри у хворих на псоріатичний артрит.....46

3.2. Особливості інструментальних методів дослідження хворих на псоріатичний артрит.....65

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА

ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ

4.1. Взаємозв'язок варіантів суглобового синдрому та характер ураження шкіри у хворих на псоріатичний артрит, із лабораторними та імунологічними показниками.....82

4.2. Діагностична цінність клініко-лабораторних та імунологічних показників у хворих на псоріатичний артрит.....	98
--	----

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

5.1. Вплив тривалої терапії метотрексатом у вигляді ін'єкцій на перебіг псоріатичного артрити.....	111
--	-----

5.2. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів для лікування псоріатичного артрити.....	124
---	-----

5.3. Використання еферентних методів терапії (плазмаферезу) у хворих на псоріатичний артрит.....	137
--	-----

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....	149
--	-----

ВИСНОВКИ	164
----------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	166
------------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	167
----------------------------------	-----

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АТ - антитіла

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ГК – глюкокортикостероїди

ІПП – інгібітор протонної помпи

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІЛ-10 - інтерлейкін 10

Ig – імуноглобуліни

КС – колінний суглоб

КСФ-М - макрофагальний колонієстимулюючий фактор

КФК — креатининфосфокіназа

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МПКТ - мінеральна щільність кісткової тканини

МТХ - метотрексат

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОА – остеоартроз

ОКЦ - остеокальцин

ПЕ - побічний ефект

Пс - псоріаз

ПсА – псоріатичний артрит

ПОК - попередники остеокластів

ПТГ - паратиреоїдний гормон

РДК - рандомізовані контрольовані клінічні дослідження

РА - ревматоїдний артрит

СК - сечова кислота

СР – синовіальна рідина

СРП – С-реактивний протеїн

УЗД – ультразвукове дослідження

ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа

ХС – хондроїтин сульфат

ЦОГ – циклооксигеназа

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ФНО- α - фактор некроза пухлини альфа

CAM - молекули клітинної адгезії

PBMC - мононуклеари периферичної крові

PDGF - тромбоцитарний фактор росту

ICAM-1 — молекули міжклітинної адгезії першого типу

MMPs - матриксні металопротейни

TGF- β - трансформуючий фактор роста β

ВСТУП

Актуальність теми. Розповсюдженість серонегативних спондилоартритів, до яких належить псоріатичний артрит, в окремих регіонах України досягає 40 та більше випадків на 100. тис. населення. Серед хворих на псоріаз у 7 – 50 % виникає артрит, у 2% - спондиліт [9,32].

Псоріатичний артрит (псоріатична артропатія, артропатичний псоріаз) – це самостійна нозологічна форма неспецифічного запального ураження опорнорухового апарату при псоріазі мультифакторного генезу, яке відноситься до групи серонегативних спондилоартритів та проявляється розвитком ерозивного артрити, внутрішньосуглобового остеолізу і спондилоартрити [167 ,13,59, 123]. Дане захворювання має спадковий характер, характеризується хронічним прогресуючим рецидивуючим перебігом, призводить до тривалої втрати працездатності та стійкої інвалідизації пацієнтів (до 30%).

Псоріатичний артрит може з'явитись у пацієнтів без ознак псоріазу або одночасно з ним - 33% усіх випадків псоріатичного артрити [17,25,59]. Рання діагностика псоріатичних уражень опорно-рухового апарату ускладнюється відсутністю специфічних лабораторних та рентгенологічних змін, а також наявністю багатьох спільних ознак з ревматоїдним артритом, подагрою та хворобою Бехтерева [22,71]. Особливо це стосується випадків, коли суглобовий синдром виникає раніше шкірних проявів [27]. Тому, для ранньої діагностики та підбору необхідної програми фармакотерапії псоріатичного артрити необхідно визначення маркерів захворювання.

В патогенезі псоріатичного артрити провідну роль відіграють імунopatологічні механізми, що характеризуються активацією аутоімунних реакцій гуморального типу із гіперпродукцією імуноглобулінів (Ig) різних класів (особливе значення багатьма дослідниками надається IgA), підвищенням вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), В лімфоцитів, змінами імунорегуляторного індексу [50,56]. Виявляться чіткий зв'язок між рівнем ЦІК в сироватці крові, їх присутністю в субсиновіальному шарі та в

синовіальній оболонці і активністю псоріатичного артрит у цілому, а також з вираженістю суглобового синдрому. Важлива роль в розвитку і прогресуванні ураження шкіри, суглобів, внутрішніх органів також відводиться активованим Т-лімфоцитам різних кластерів. Імунні комплекси, що фіксуються на стінках судин, призводять до пошкодження мікроциркуляторного русла з розвитком характерної для псоріатичного артрит у судинної патології, при чому їх патогенний потенціал пов'язаний як з активацією комлемента, так і зі стимуляцією системи поліморфноядерних лейкоцитів. Важлива роль в розвитку і прогресуванні ураження шкіри, суглобів, внутрішніх органів також відводиться активованим Т-лімфоцитам різних класів [24,45,60].

Вищенаведені дані щодо провідної ролі аутоімунних реакцій гуморального типу в розвитку і прогресуванні ураження кістково-суглобового апарату при псоріатичному артриті обумовлюють доцільність застосування еферентних методів лікування [21]. Тим не менше до цього часу не проведено комплексний аналіз результатів клінічних, імунологічних, біохімічних та інструментальних методів досліджень у хворих на псоріатичний артрит з метою оцінки тяжкості ураження суглобового апарату. Також недостатньо вивченими є питання ефективності і безпечності використання комбінації базисної терапії з еферентними методиками у порівнянні із застосуванням ін'єкційної форми метотрексату на розвиток і прогресування клініко-лабораторних проявів псоріатичного артрит у [49,94].

Наслідками діагностичних помилок та несвоєчасного призначення базисної терапії є тимчасова та стійка втрата працездатності, а також рання інвалідизація пацієнтів. Застосування широкого спектру клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження сприятиме комплексному вивченню особливостей ураження кістково-хрящової тканини у хворих на псоріатичний артрит і забезпечить удосконалення діагностики та диференційної діагностики цього захворювання. Розробка схем

патогенетичної терапії псоріатичного артрити сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів та запобіганню тимчасової та стійкої втрати працездатності.

Таким чином, на сьогоднішній день залишається багато невирішених питань, які стосуються удосконалення діагностики і лікування псоріатичного артрити, що обумовило актуальність подальших досліджень в цьому напрямку і визначило вибір мети і завдань дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. «Вивчення особливості коморбідних станів кісткової тканини у хворих на запальні артропатії (ревматоїдний та псоріатичний артрити, анкілозівний спондиліт та інші спондилоартропатії) та розробити раціональні програми їх виявлення та фармакотерапії (№ держреєстрації 0113U000029, термін виконання 2012-2015рр.). Автор являється співвиконавцем вказаної теми.

Мета дослідження: Оптимізувати діагностику та лікування хворих на псоріатичний артрит, спираючись на дані комплексної оцінки клінічних, лабораторних, структурних та функціональних змін, результати протизапальної, базисної та еферентної терапії.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу суглобового синдрому при псоріатичному артриті, його гендерну залежність та зв'язок з тривалістю захворювання на псоріаз.
2. Дослідити зв'язок індексу розповсюдженості та важкості псоріазу зі шкалою функціональних порушень HAQ, візуальною аналоговою шкалою, їх кореляційних взаємовідносин із рівнем С-реактивного протеїну (СРП) та вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на псоріатичний артрит.
3. Проаналізувати дані рентгенографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ультразвукового дослідження (УЗД) суглобів при псоріатичному

артриті, провести порівняльну оцінку діагностичної точності різних методів візуалізації.

4. Встановити залежність клінічного перебігу псоріатичного артриту від показників клітинного та гуморального імунітету – вмісту кластерів Т- та В-лімфоцитів, рівнів Ig (імуноглобулінів) класів А і М та циркулюючих імунних комплексів.

5. Дослідити ефективність використання ін'єкційної форми метотрексату у пацієнтів з псоріатичним артритом щодо індексу розповсюдженості та важкості псоріазу, шкали функціональних порушень, кількості уражених суглобів, візуальної аналогової шкали та вмісту С-реактивного протеїну.

6. Проаналізувати клінічну ефективність протизапальної терапії та вірогідність побічних реакцій диклофенаку натрію в порівнянні з німесулідом у хворих на псоріатичний артрит.

7. Вивчити результати, отримані при призначенні еферентної терапії при псоріатичному артриті, динаміку шкірного та суглобового синдромів, вплив плазмаферезу на імунологічні показники, а також дати клінічні рекомендації відносно доцільності альтернативних методів лікування.

Об'єкт дослідження: псоріатичний артрит.

Предмет дослідження: показники, які характеризують клінічні, лабораторні, структурні та функціональні зміни у хворих на псоріатичний артрит.

Методи дослідження:

- клінічні (загальний огляд, збір анамнезу, кількість болісних та припухлих суглобів),
- лабораторні (загальний аналіз крові, СРП, РФ),
- біохімічні (АЛТ, АСТ, креатинін, сечова кислота),
- імунологічні (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+,
- імуnoreгуляторний індекс CD4+/CD8+, рівень IgA та ЦІК)
- інструментальні (рентгенграфія, МРТ, ультразвукове дослідження суглобів),

- функціональні (BAШ, HAQ, PASI),
- методи статистичної обробки результатів досліджень.

Наукова новизна дослідження:

В роботі вперше проведено комплексний аналіз результатів клінічних, імунологічних, біохімічних та інструментальних досліджень, на основі чого поглиблено уявлення про патогенетичні механізми розвитку і прогресування уражень суглобового апарату при псоріатичному артриті.

Встановлено, що тяжкість перебігу псоріатичного артрити асоціюються із активністю аутоімунних реакцій гуморального типу та визначено прогностичні імунологічні маркери у хворих на ПсА.

Здійснено наукове обґрунтування диференційованого застосування ін'єкційної форми метотрексату та плазмаферезу для попередження загострень і прогресування псоріатичного артрити.

Практичне значення одержаних результатів.

Доведено необхідність використання комплексної діагностики ПсА з клінічною оцінкою всіх характерних проявів даного захворювання та врахуванням особливостей артрити, шкірних уражень, псоріатичної оніхопатії, а також імунологічних показників з визначенням вмісту субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, рівня IgA та ЦІК, що дозволяє уточнити ступінь активності запального процесу та є додатковими показниками ефективності ранньої діагностики і лікування. Додатково до клінічного обстеження у хворих на ПсА обов'язково слід проводити оцінку вмісту сечової кислоти для визначення активності запального процесу.

Встановлено практичне значення магнітно-резонансної томографії та ультразвукового дослідження суглобів, які дозволяють частіше діагностувати ентезити, теносиновіти та зміни гіалінового хряща при ПсА.

Доведено високу ефективність і безпечність застосування комбінованої терапії плазмаферезом додатково до ін'єкційної форми метотрексату у хворих з ексудативним псоріазом, псоріатичною еритродермією та вульгарним поширеним псоріазом.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження впроваджені в практику клінічної роботи у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України. Здобувач сформував мету та задачі дослідження, самостійно виконав пошук літературних джерел та аналіз літературних даних на тему дисертації, патентний пошук. Автор самостійно проводив відбір та курацію пацієнтів, спостереження за їх станом в динаміці, корекцію терапії, що проводилась. Автором самостійно було створено базу даних, сформовані висновки та практичні рекомендації, підготовлено та віддано в друк статті та тези за темою дисертаційної роботи, самостійно оформлено дисертаційну роботу у повному обсязі. Також автор роботи представив результати дослідження на науково-практичних конференціях та національних конгресах ревматологів України. За матеріалами роботи автором була складена 1 стендова доповідь, яка була представлена на Ревматологічній конференції «Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до діагностики та лікування» Київ, 18-19 березня 2014р. Виконавцем не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертаційна робота є самостійною науковою роботою автора.

Апробація результатів дисертаційної роботи.

Результати досліджень, які були наведені в дисертаційній роботі, були представлені на:

1. Всеукраїнській науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань» (Київ, 25–26 жовтня 2012р.).

2. VI Національному конгресі ревматологів України (Київ, 19-21 листопада 2013р.)
3. Ревматологічній конференції «Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до діагностики та лікування» (Київ, 18-19 березня 2014р.)
4. Підсумкових наукових конференціях, присвячених пам'яті М.Д. Стражеска «Актуальні питання сучасної кардіології» (м. Київ, 2013 р.).
5. Науковій підсумковій сесії ДУ «ННЦ « Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеско» НАМН України м. Київ, 5-6 березня 2014 г.

Публікації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових робіт: 5 статей наукових фахових виданнях України, з них 1 стаття в журналі, що включений до наукометричної бази, а також 3 тез доповідей наукових конференцій, в тому числі 1 в іноземному виданні.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія псоріатичного артриту.

Псоріатичний артрит (псоріатична артропатія, артропатичний псоріаз) – це самостійна нозологічна форма неспецифічного запального ураження опорнорухового апарату при псоріазі мультифакторного генезу, яка відноситься до групи серонегативних спондилоартритів та проявляється розвитком ерозивного артриту, внутрішньосуглобового остеолізу і спондилоартриту. Псоріатичний артрит (ПсА) тривалий час розглядався, як один з варіантів псоріазу (Пс), або як його ускладнення [3]. Дійсно, ураження шкіри є одним з основних симптомів поліморфної картини захворювання. Добре відомо, що протягом тривалого часу, який іноді триває десятиріччями, ПсА може протікати без Пс [167, 13, 59, 123].

Думка про ПсА, як про один з варіантів ревматоїдного артриту (РА), або як про випадкове поєднання Пс та РА, та що під впливом дерматозу РА має деякі особливості, на даний час повністю заперечується. Проведенні численні дослідження, які підтверджують нозологічну самостійність ПсА. [61, 64, 76, 79].

Псоріатичний артрит частіше виникає у пацієнтів, які хворіють тривалий час, незалежно від характеру протікання та тяжкості шкірних проявів. Але, разом з тим є чітка залежність стану артриту від загострення дерматозу [78, 161, 173]. Ураження шкіри може бути тотальним, коли висипання розповсюджуються на долоні та підошви, також у процес долучаються нігтьові пластини. Ураження суглобів у хворих, частіше за все виникає через 3-5 та більше років після появи псоріатичних висипань, рідше артрит передує їм, або виникає одночасно. Зазвичай, артрит вперше виникає при загостренні шкірного процесу. Взаємозв'язок між шкірними та суглобовими проявами зберігається, але є випадки, коли синхронність ураження відсутня [27, 32, 88, 111].

Клінічна картина ПсА різноманітна. Кістково-суглобові прояви мають запальний характер різної інтенсивності та тяжкості. При ПсА ураження суглобів відбувається асиметрично, частіше уражуються дрібні периферичні суглоби кистей та стоп (міжфалангові, п'яснофалангові, плюснефалангові) [59,90,149].

Поступово без будь якої послідовності в патологічний процес втягаються інші суглоби, а також хребет. Артралгії характеризуються різною інтенсивністю: від легких, які швидко минають, до інтенсивних, які тривають майже безперервно, посилюються при рухах та не минають у стані спокою [22,142].

ПсА відноситься до групи серонегативних спондилоартритів, до якої також відноситься анкілозуючий спондилоартрит, реактивний артрит, синдром Рейтера, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт. Для вищезгаданих захворювань характерні такі загальні симптоми, як сакроілеїт, периферичні артрити, висипання на шкірі, ерозивні зміни слизових оболонок очей, статевих органів, кишечника, відсутність підшкірних вузликів, негативний ревматоїдний фактор, а також сімейний анамнез [54,104,122]. Для ПсА характерний виражений поліморфізм клінічних проявів, та різноманітність первинних симптомів. Загалом, ПсА має специфічні прояви суглобового синдрому, які не спостерігаються при інших артропатіях [142,143]. ПсА розвивається поступово, без видимої причини. Перші ознаки з'являються у вигляді суб'єктивних розладів – артралгій, при яких відсутні або незначно виражені клінічні та рентгенологічні зміни. Більш значимі об'єктивні клінічні ознаки розвиваються дещо пізніше, як правило через 2-3 роки від початку захворювання [31,147].

1.2. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, морфологічні та клінічні прояви псоріатичного артрити

Етіологія ПсА залишається нез'ясованою. Розвиток ПсА залежить від багатьох етіопатогенетичних аспектів, а саме, від генетичних, імунологічних, та зовнішніх факторів. Факторами зовнішнього середовища, які беруть участь в патогенезі є інфекції, як бактеріальні, так і вірусні, а також травми [13,46,118]. Так як ПсА входить до групи серонегативних спондилоартритів, які часто пов'язані з інфекційним агентом, встановлено, що інфекція може являтися фактором, який має значення в розвитку ПсА. У хворих на ПсА при дослідженні периферичної крові та синовіальної рідини знаходили молекулярні маркери стрептококової інфекції. В етіології ПсА надають великого значення наявності ВІЛ-інфекції, наприклад, в Замбії 94% хворих ПсА мають ВІЛ-інфекцію, коли в загальній популяції частота ВІЛ-інфекції складає 30% [90,112].

ВІЛ-інфекція, яка виявлена майже у всіх хворих на ПсА в африканській популяції може бути фактором, який підвищує активність інших інфекцій. Крім того, при ВІЛ-інфекції порушується баланс в популяціях Т-клітин, що може мати велике значення в розвитку ПсА [160,167].

Особливе значення надається генетичній схильності, яка має значення не тільки для розвитку захворювання, але й визначає особливості перебігу та тяжкість ПсА. На користь генетичної концепції говорить асоціація з певними HLA-антигенами [23,35,39,70].

HLA-B27 та B7 виявляються у пацієнтів незалежно від наявності ПсА. Асоціація HLA-B27 особливо простежуються з сакроілеїтом, але існують дослідження, які підтверджують, асоціацію даного антигену також з ураженням дистальних міжфалангових суглобів. Асоціація ПсА з HLA-A1, A3, A19, B27, B38, DR4 и DR7 є встановленим фактом [70,136,151]. Гени великого комплексу гістосумісності мають значення не тільки в розвитку ПсА, але й в особливостях клінічних проявів. З прогресуючим перебігом

асоційовані HLA-B39, B27 та DQw3. HLA-B27 зустрічається у 80% пацієнтів з псоріатичним спондилоартритом, а периферичний артрит має місце у носіїв HLA-B38, B39, DR7. За наявності HLA-B39 спостерігається швидке прогресування кістково-хрящової деструкції на ранньому етапі розвитку ПсА. При наявності HLA-B17 частіше спостерігається доброякісний перебіг захворювання. Описано, що HLA-DR4 асоціюється з периферичним симетричним артритом. У 100 пацієнтів з 39 сімей, члени яких хворіли на ПсА, було виявлено зчеплення з хромосомою 16q [151].

При ПсА спостерігається порушення гуморального імунітету, про що свідчить поліклональна гіперімуноглобілінемія, яка більш виражена при ПсА ніж при неускладненому дерматозі. Характерна гіперпродукція IgA, яку пропонують використовувати в якості додаткового діагностичного теста ПсА [104,114].

Про імунні порушення при ПсА говорять також наявність ЦІК, особливо утримуючих IgA. Виявляться чітка кореляція рівня ЦІК з активністю ПсА в цілому та з активністю суглобового синдрому. Присутність імунних комплексів спостерігалась в субсиновіальному шарі та в синовіальній оболонці [86,169]. Імунні комплекси, що фіксуються на стінках судин, призводять до пошкодження мікроциркуляторного русла з розвитком характерної для ПсА судинної патології, при чому їх патогенний потенціал пов'язаний як з активацією комплемента, так і зі стимуляцією системи поліморфно-ядерних лейкоцитів [45,89].

При ПсА спостерігається активація клітинної відповіді з провідною роллю Т-лімфоцитів як одного з основних факторів патогенезу цього захворювання. Т-клітинні інфільтрати шкіри та синовіальної оболонки складаються в основному з CD8⁺ и CD4⁺ Т-лімфоцитів. В синовіальній рідині уражених суглобів також виявляється експресія CD8⁺ Т-клітин [89,90,95,112].

Антитіла до фактора некрозу пухлин (ФНП-альфа) та остеопротегерин (OPG) гальмують утворення остеобластів, а культура клітин рекомбінантна

плазмова ДНК РВМС здатна спонтанно секретувати велику кількість ФНП-альфа в порівнянні з культурою, яка була отриманна від здорових донорів [113]. У пацієнтів з ПсА при лікуванні інгібіторами ФНП-альфа спостерігається зменшення кількості циркулюючих попередників остеобластів [24,38,42]. При імуногістологічному дослідженні субхондральної частини кістки та синовіальної оболонки у зразках пацієнтів з ПсА знайдені екзогенні ліганд-активатори рецепторів (RANKL-позитивні) периваскулярні моноклеарні клітини та остеобласти. Експресія RANKL значно збільшена в синовіальній вистилці, тоді, як при імуногістологічному аналізі OPG визначаються тільки в ендотелії [93].

Таким чином, стає можливим використання даної моделі для розуміння патогенезу виникнення кісткової ерозії при ПсА. Попередники остеокластів (ПОК) походять з моноклеарів периферичної крові, активованих ФНП-альфа, які мігрують в запалену синовіальну оболонку та субхондральну частину кістки, де піддаються дії незв'язаних RANKL та ФНП-альфа, що призводить до остеокластогенезу в ділянці ерозії та в субхондральній ділянці, цей процес завершується двонаправленим руйнуванням кістки [121,130,140].

Остеокласти – клітини, які відповідають за кісткову резорбцію, вони походять з моноклеарних клітин-попередників моноцитарно-макрофагального ряду. Це великі багатоядерні клітини, які характеризуються високою активністю тартратрезистентної кислої фосфатази. В зрілій кістці 0,1-1% поверхні займають лакуни, які містять остеобласти (активна резорбція), 5-10% поверхні займають порожні лакуни (неактивна резорбція). Під дією ферментів, які виділяються остеобластами, та водневих іонів відбувається розчинення та деградація матрикса кістки. Провідну роль у формуванні, диференціації та активації остеокластів грають фактори: RANK, RANKL, OPG, які являються молекулярними посередниками інших медіаторів ремоделювання кісткової тканини. RANK – рецептор-активатор ядерного фактора κB , експресуються на поверхнях гемопоетичних клітин-

попередників остеокластів. RANKL – ліганд рецептора-активатора фактора κВ, експресується на остеобластах та стромальних клітинах, а також на Т-лімфоцитах та інших. RANKL зв'язується з RANK, які знаходяться на попередниках остеобластів, стимулює диференціювання та активність остеобластів, інгібує апоптоз остеобластів [47, 145, 153].

OPG – білок, що синтезується остеобластами, діє як секретований рецептор, який не має прямої здатності до передачі сигналів. OPG конкурентно гальмує зв'язування RANKL з RANK, тим самим пригнічуючи утворення остеобластів, і збільшує масу кістки [155].

При вивченні трансгенних мишей з гіперекспресією OPG було доведено, що у них розвивається ураження кісток скелету по типу остеопорозу, пов'язаного зі зниженням числа та активності остеокластів [36,53]. Про важливу роль взаємодії OPG та OPG-ліганда (OPGL) в розвитку остеопорозу свідчить той факт, що у мишей з дефектом функціонального активного гена, який кодує синтез OPG, спостерігається розвиток важкого остеопорозу, який супроводжується високим рівнем кісткового обміну, а у гетерозиготних мишей розвивається помірно зниження мінеральної щільності кісткової тканини [37,93].

З іншого боку у мишей-гетерозигот по дефектному гену OPGL розвивається остеопороз, а остеокласти повністю втрачають здатність резорбувати кісткову тканину[37].

Разом з регуляцією кісткового метаболізму OPG та OPGL, експресуючись на Т-лімфоцитах та дендритних, клітинах відіграють важливу роль в розвитку імунної відповіді [36,106].

Диференціація остеокластів або остеокластогенез – це контакт-залежний процес, який регулюється остеобластами та стромальними клітинами в мікрооточенні кістки. Остеобласти та стромальні клітини виділяють два різних медіатора, які необхідні та достатні для диференціювання ПОК в остеобласти [128, 132]. Перший макрофагальний колоніє стимулюючий фактор КСФ-М, зв'язується з c-fms рецептором,

другий RANKL, зв'язується з RANK на поверхні OPG. Так як певна кількість КСФ-М постійно експресується в кісткове мікрооточення, було припущено, що сумісна експресія RANKL та його антагоніста OPG являється кінцевим етапом контролю остеогенеза. Крім цього було доведено, що мінімальна кількість RANKL достатня для взаємодії з ФНО-альфа та посилення остеокластогенезу [129].

Система RANKL/RANK/OPG, а саме баланс між продукцією RANK та OPG, займає центральне місце в регуляції резорбтивної активності остеобластів [42,106].

Відкриття RANK, RANKL та OPG, як кінцевих ефекторних молекул, які є кінцевим етапом контролю остеогенеза та кісткової резорбції, забезпечує основи розуміння механізмів остеолізісу при порушенні кісткового метаболізму. Можливою мішенню для клітин, які експресують RANKL, є периваскулярні RANKL-позитивні мононуклеарні клітини в синовіальній оболонці та субхондральній частині кістки. Виявлення RANKL-позитивних мононуклеарних клітин в синовіальній оболонці, підтверджується збільшенням експресії мРНК RANKL у пацієнтів з ПсА [153].

Зміна забарвлення мононуклеарних клітин на RANK спостерігається з меншою інтенсивністю в периваскулярній субсиновіальній області та збільшення інтенсивності забарвлення відбувається ближче до ділянки ерозії, де синовіоцити та остеобласти проявляють найбільшу експресію RANK. Вважається, що даний градієнт пов'язаний зі збільшенням експресії синовіоцитами RANKL та ФНП-альфа у хворих на ПсА.

У результаті, стимуляція RANKL клітин-попередників може призводити до утворення RANK-позитивних багатоядерних остеобластів, які викликають утворення ерозій кісток. На користь значної ролі RANKL свідчать експериментальні дані, про те, що OPG в значному ступені блокує формування остеобластів у хворих з ПсА [42].

У запаленій синовіальній тканині прозапальний цитокін інтерлейкін-1 (ІЛ-1) продукується у великій кількості активованими макрофагами та синовіальними фібробластами [131,158].

Як і ФНП-альфа, здатність ІЛ-1 активувати імунну відповідь при запальних захворюваннях суглобів зробила його блокаду метою терапії. *In vivo*, сигнальний шлях ІЛ-1 є складною, жорстко регульованою структурою, вплив якої здійснюється через взаємодію ІЛ-1 з рецептором ІЛ-1R1. Ця взаємодія інгібується в присутності розчинного антагоніста ІЛ-1 Ра, який конкурує з ІЛ-1 зв'язуючись з ІЛ-1R1 рецептором. Для цього необхідно зайняти 95% ІЛ-1R1рецепторів ІЛ-1 Ра. При запальних захворюваннях суглобів експресія ІЛ-1 переважає над експресією ІЛ-1 Ра, що призводить до посилення передачі сигналу через ІЛ-1[92,131].

Надмірна експресія ІЛ-1α або недостатність ІЛ-1Ra призводять до розвитку поліартритів з деструкцією кістки та хряща [131]. Втручання в сигнальний шлях ІЛ-1 шляхом направленого вимикання гена рецептора ІЛ-1R1 призвела до значного зниження клінічних симптомів артриту та гальмуванню розвитку ерозій кісток.

Клітини, які найчастіше зустрічаються в шкірі та суглобах, та беруть участь у запальних реакціях - Т-лімфоцити. CD4+ Т-лімфоцити є найбільш значущими лімфоцитами в тканинах, зі співвідношенням CD4+/ CD8+ = 2/1; та навпаки, це співвідношення стає протилежним в синовіальній рідині, де більш розповсюджені CD8+ Т-лімфоцити [166,167].

Перевага популяції CD8+ Т-лімфоцитів в синовіальній рідині при ПсА підтверджує той факт, що ці клітини можуть запускати розвиток імунної відповіді в суглобах [67,71,77]. Данний факт підтверджується асоціацією ПсА з людським лейкоцитарним антигеном (HLA) І класу [35,65]. Олігоклональність набору рецепторів Т-лімфоцитів експресованих популяцією CD8+ Т-лимфоцитів, була знайдена в епідермальних клітинах шкіри, в синовіальній оболонці, синовіальній порожнині у пацієнтів з ПсА. Currant et al аналізували та порівнювали набір рецепторів Т-клітин в

синовіальній оболонці, які були одержані з суглобів під час активного запального процесу та після ремісії, яка була досягнута використанням метотрексату. Основний ефект метотрексату визначався в значному зменшенні популяції CD4 і CD8 лімфоцитів, пов'язаних з розвитком запалення, жодна з цих популяцій не визначалась після лікування метотрексатом. Дане спостереження підтверджує теорію про взаємозв'язок клітин, в якій CD8⁺ Т-лімфоцити є початковим субстратом запалення, а CD4⁺ Т-лімфоцити - регулюючим. Вони взаємодіють з антиген-презентуючими клітинами (АГ-ПК), такими як клітини Лангерганса. Крім цього, в процес залучаються клітини, які експресують рецептори NK-клітин (натуральних кіллерів).

Т-клітини, які потрапляють в суглоб в першу чергу зв'язуються з активованими ендотеліальними клітинами за допомогою молекул клітинної адгезії (СAM), експресованих на їх поверхні. Збільшення молекул міжклітинної адгезії першого типу (ICAM-1) та молекул судинної адгезії першого типу (VCAM-1) виражене в шкірі та синовіальній мембрані, однак експресія Е-селектину при ПсА можливо збільшується в шкірі, ніж в синовіальній мембрані. Крім цього, шкірний лімфоцит-асоційований АГ переважно експресується на лейкоцитах, які мають тропність до пошкодженої псоріазом шкіри, а не до синовіальної мембрани [90].

При ПсА були описані специфічні судинні морфологічні зміни шкіри, судин капілярів, нігтьового ложа, а також синовіальної мембрани, що може вказувати на наявність загального зв'язку. Поява в шкірі та суглобах подовжених та звивистих судин, дозволяє припустити наявність нерегульованого ангиогенезу, результатом якого є виникнення недорозвинутих судин. При Пс помітно підвищений рівень ангиогенних факторів росту, таких як трансформуючий фактор роста b (TGF-b), тромбоцитарний фактор роста (PDGF) та судинний ендотеліальний фактор роста (VEGF). Високі рівні VEGF та TGF-b" в суглобовій рідині

виявляються на ранній стадії ПсА, а експресія ангіопоетину локалізується разом з білками VEGF та інформаційною РНК в периваскулярній області синовіальної мембрани при ПсА. Експресія ангіопоетину збільшується в периваскулярних ділянках пошкодженої псоріазом шкіри [81,91].

В ході ряду досліджень проводилась оцінка відношень місцевих та системних маркерів запалення, рівня цитокінів та матриксних металопротеїназ (MMPs) в синовіальній рідині, а також маркерів хрящового метаболізму на ранніх стадіях ПсА. Були визначені високі рівні ФНП-альфа, ІЛ-10, MMPs в синовіальній рідині у пацієнтів на ранніх стадіях ПсА [96,144].

ПсА може протікати по типу моно- або олігоартриту, набувати характер важкого деструктивного артрити або його злоякісної форми з ураженням внутрішніх органів та систем, розвиватись паралельно зі шкірним ураженням або навпаки, його можна діагностувати у пацієнтів з обмеженими, атиповими, або навіть латентними формами псоріазу [157,161].

Для діагностики суглобового синдрому при псоріазі використовують наступні критерії:

1. Ураження дистальних міжфалангових суглобів кістей та стоп.
2. Одномоментне ураження трьох суглобів одного пальця.
3. Раннє ураження суглобів пальців стоп.
4. Талалгія (біль в п'ятах).
5. Наявність псоріатичних уражень гладкої шкіри, волосистої частини голови, нігтьових пластин.
6. Випадки псоріазу у родичів.
7. Негативний ревматоїдний фактор.
8. Наявність остеолізу.
9. Сакроілеїт.
10. Розвиток паравертебральних осифікацій.

У 2004 році була прийнята клінічна класифікація ПсА Асоціацією ревматологів України. (табл.1.1).

Таблиця 1.1 Клінічна класифікація псоріатичного артриту (APU 2004 р.)

Клінічна форма	• Тяжка • Звичайна • Злоякісна • Псоріатичний артрит в поєднанні з: ревматизмом; подагрою; хворобою Рейтера; дифузними захворюваннями сполучної тканини
Клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому	• Дистальний • Моноолігоартри-тичний • Поліартритичний • Мutilюючий (остеолітичний) - Спонділоартри-тичний
Системні прояви	• Без системних проявів; • З системними проявами: аміотрофією, кардитом, неспецифічним реактивним гепатитом, амілоїдозом, гломерулонефритом, ураженням очей, неспецифічним уретритом, синдромом Рейно та ін.
Ступінь активності	I (мінімальний) II (помірний) III (максимальний)
Рентгенологічна стадія	I мінімальні (остеопороз, остеосклероз) II помірні ураження (звуження, міжхребцевих суглобових щілин) III пізня (анкілоз)
Ступінь функціональної недостатності	0 (функціональна недостатність відсутня) I (збережена професійна здатність) II (втрачена професійна здатність) III (втрачена здатність до самообслуговування)
Характеристика шкірного синдрому: Клінічна форма: - Вульгарна - Атипова Стадії: Фази: - Активна (ступінь) - Ремісія	Осередкова, поширена, ексудативна Пустульозна, еритродермічна, рупіюдна (виражений гіперкератоз) Прогресуюча, стаціонарна, регресуюча Мінімальний, помірний, максимальний

Відсутність систематизації клінічних варіантів перебігу ПсА, чіткості критеріїв активності суглобового процесу та прогнозування обумовлюють необхідність подальшого дослідження механізмів розвитку і прогресування даного захворювання [11,71]. Питання щодо патогенезу уражень суглобів при псоріазі визначені не повністю, тому й обумовлюють актуальність подальшого визначення.

1.3. Оцінка та вибір критеріїв діагностики та методів лікування псоріатичного артрити

На даний час верифікація ПсА практикуючими лікарями здійснюється недостатньо. Рання діагностика псоріатичних уражень опорно-рухового апарату ускладнюється відсутністю специфічних лабораторних та рентгенологічних змін, а також наявністю багатьох спільних ознак з ревматоїдним артритом, подагрою та хворобою Бехтерева [23,82,163]. Особливо це стосується випадків, коли суглобовий синдром виникає раніше шкірних проявів. Значна варіабельність клінічної картини ПсА, різноманітні поєднання між його клінічними синдромами, спільність з іншими запальними захворюваннями суглобів і хребта, а також відсутність клініко-лабораторних облігатних і патогномонічних симптомів створюють великі труднощі на шляху правильної та своєчасної діагностики цього захворювання [63,67,71]. Складнощі являє собою диференційна діагностика псоріатичного та ревматоїдного артритів, що відносяться до групи захворювань, морфологічною основою яких є проліферативні зміни синовіальної оболонки. Встановлений ряд рентгенологічних особливостей, що відрізняють ПсА від ревматоїдного артрити (РА): стан кісткових суглобових поверхонь, включаючи стан кортикального шару, субхондральної кістки, наявність кіст, ерозій, інших дефектів [28,88,172]. Наслідком діагностичних помилок є несвоєчасність призначення базисної терапії, що

призводить до втрати працездатності та ранньої інвалідизації пацієнтів [9,63,157].

В той же час, за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) вдається виявляти ПсА різних анатомічних структур причому на ранній стадії [6,120,141]. Тому, для ранньої діагностики та підбору необхідної програми фармакотерапії псоріатичного артрити необхідно співставлення діагностичних можливостей лабораторних, рентгенологічних, ультразвукових методів, МРТ. Досліджень, присвячених порівняльній діагностиці ПсА з оцінкою та порівнянням різних методів візуалізації, на наш погляд, проводилось недостатньо.

Лікування хворих на ПсА викликає на сьогоднішній день великі труднощі, що обумовлено насамперед швидким прогресуванням захворювання, наявністю поєднання ураження шкіри та опорно-рухового апарату та відсутності чітких уявлень про етіологію даного захворювання.

В теперішній час застосовується комплексна диференційована терапія ПсА. Вона має ряд загальних рис з терапією інших захворювань суглобів. Терапія передбачає використання різноманітних лікарських речовин в залежності від активності суглобового процесу [26,73,126]. Для хворих на ПсА використовують симптоматичну та базисну протизапальну терапію. Симптоматична терапія передбачає використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та кортикостероїдів, призначається усім хворим для впливу на основні симптоми захворювання: біль в суглобах, м'язеву ригідність, та на збільшення функціональних можливостей опорно-рухового апарату, призначається при будь-якому ступеню запальної активності суглобового процесу[30,83].

При ПсА використовують НПЗП різних фармацевтичних груп. Протизапальний та антиангінальний ефекти даної групи препаратів обумовлені їх антипростагландиноювою активністю. Крім того механізм дії НПЗП призводить до гальмування синтезу та інактивації гістаміну,

брадикініну, факторів комплементу, зменшенню проникненості капілярів, стабілізації лізосомальних мембран [49].

Основні побічні ефекти НПЗП обумовлені їх неселективним інгібуванням різних ізоформ циклооксигенази. Серед побічних ефектів НПЗП виділяють ускладнення зі сторони шлунково-кишкового тракту, неврологічні ефекти, зміни зі сторони печінки та нирок, пригнічення гемопоезу, загострення псоріатичного шкірного процесу [68,99, 116].

Для контролю за перебігом ПсА та зниження темпів його прогресування застосовують базисні протизапальні препарати (БПЗП). Але, нажаль, арсенал базисних засобів при ПсА обмежений через їх несприятливий вплив на протікання шкірного процесу [50,51].

Не дивлячись на різноманіття протиревматичних засобів, основними базисними препаратами для лікування ПсА залишаються цитостатики антиметаболічні дії; серед яких найбільш поширений матотрексат (МТХ). МТХ почали застосовувати для лікування більше п'ятдесяти років тому, однак останнім часом даний препарат розглядається як один з найпотужніших та ефективних протизапальних препаратів для лікування не тільки ревматичних, але й багатьох інших імунозапальних захворювань людини. Доведена його ефективність не тільки по відношенню до суглобового синдрому, але й що до шкірних проявів псоріазу. МТХ викликає селективне інгібування проліферації синовіальних клітин в осередках запалення, має протизапальну та імуносупресивну дію і призначається при високій та середній ступенях активності запального процесу у хворих на ПсА [51,109].

МТХ сповільнює прогресію деструкції суглобів та переважає плацебо, а також ауранофін, азатіопрін, пеніциламін. Важливою перевагою МТХ в порівнянні з іншими БПЗП є можливість його тривалого прийому без зниження ефективності терапії та розвитку побічних явищ. Цей факт підтверджується результатами застосування МТХ в клінічній практиці, які

свідчать про те, що через 5-10 років препарат продовжують застосовувати 50-75% пацієнтів з ПсА. Багато спеціалістів вважають, що МТХ є найбільш ефективним препаратом для лікування помірнотяжкого та тяжкого ПсА [85].

В порівнянні з іншими БПЗЗ, переносимість МТХ при ПсА задовільна, частота переривання лікування нище ніж на фоні лікування «солями золота» та циклоспорина А. Але, в той же час у 10-30% пацієнтів розвиваються небажані явища, які потребують відміни лікування. Особливо частим побічним ефектом є ураження печінки, яке застрічається втричі частіше при ПсА ніж при РА [29,49,61,85].

Останнім часом з'явилося багато публікацій про успішне застосування імуносупресивної терапії при ПсА. Один з таких препаратів є циклоспорин А (сандимун, неорал) – селективний імуносупресор, механізмом дії якого є інгібування активності Т-клітин та блокування ним інтерлейкінового механізму. При тривалому прийомі даного препарату можуть виникати такі ускладнення як нефропатія, вторинний імуносупресивний синдром, гастроінтестинальний синдром, гіпертензія. Найкращий ефект у хворих на ПсА спостерігається при поєднанні циклоспорина А та МТХ [66].

В теперішній час в терапії ПсА широко застосовуються нові лікарські засоби – біологічні агенти [52,62,102,119,156]. Вони являють собою антитіла до інтерферону-гамма, ФНП-альфа та іншим цитокінам. Універсальна роль ФНП-альфа в патогенезі запалення слугувала основою для вивчення ефективності блокаторів цього цитокіна в лікуванні різних захворювань аутоімунної природи. Вивчається цілий ряд інгібіторів ФНП-альфа, наприклад адаліумаб, який містить повністю гуманізовані моноклональні антитіла, етанерцепт - містить моноклональні антитіла до розчинного рецептора даного цитокіну та інші [26,72,74,103]. Найбільш відомий інфліксимаб – селективний антагоніст ФНП-альфа, який являє собою химерні моноклональні IgG1-антитіла. Ці антитіла, отримані генно-інженерним шляхом, з високою афінністю, авідністю та

специфічністю зв'язуються з ФНП-альфа та тим самим інактивують його запальну активність. Відомо, що інгібітори ФНП-альфа при серонегативних спондилоартритах, до яких відноситься ПсА, мають високу терапевтичну ефективність.

Інфліксимаб проявляє свою високу терапевтичну активність як при псоріазі, так і при ПсА. Монотерапія інфліксимабом сприяє нормалізації проліферації та диференціації кератиноцитів, зменшує клітинну інфільтрацію шкіри та синовіальної оболонки CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитами та НК-клітинами, а також зменшує інтенсивність запалення в тканинах суглоба та в епідермісі. Він нормалізує регуляцію ангіогенезу в шкірі та в синовіальній оболонці, знижує експресію ангіопротейна-1 та ангіопротейна-2, VEGF та металопротеїназ [75,100,101].

Результати лікування інфліксимабом не менш переконливі при ПсА і свідчать про його виражений протизапальний потенціал та його здатності інгібувати рентгенологічне прогресування. Найбільш значущим є мультицентрове рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване дослідження IMPACT [101]. Ефективність інфліксимаба була оцінена у 102 пацієнтів з активним ПсА, у котрих було 5 та більше запалених суглобів. Пацієнти основної групи приймали інфліксимаб (5мг/кг), а контрольної – плацебо. Тривалість терапії складала 50 тижнів. Перші 16 тижнів воно було подвійним сліпим, а потім до кінця дослідження відкритим. В основній групі ACR20, ACR50 та ACR70 досягли 69, 49- та 29 % хворих відповідно, а в контрольній — 8,0 та 0 %. Позитивна динаміка індексу PASI в основній групі спостерігалась у 80,7 % хворих, в той час як в контрольній цей показник погіршився у 36 %. В цьому дослідженні автори показали ефективність антагоністів ФНП-альфа щодо дії на всі прояви ПсА. Інфліксимаб сприяв не тільки зниженню активності периферичного артриту, спондиліту, псоріазу, але також дактиліту, кісткового ремоделювання та ентезиту. Це дуже важливо, тому що при

ПсА спостерігаються найбільш часто генералізовані ентезопатії. Таким чином, до 50-го тижня достовірно зменшилась кількість пацієнтів з дактилітами ($p < 0,001$) та ентезопатіями ($p < 0,0016$). Результати терапії статистично не відрізнялись у тих пацієнтів, які отримували поєднану терапію МТХ та інфліксимабом, та в тих яким МТХ не вводився [127].

Особливе місце в терапії ПсА займають глюкокортикостероїди (ГКС), які є на даний момент одними з найбільш потужних протизапальних та імуносупресивних засобів. Питання про доцільність їх використання у хворих з ПсА вирішується індивідуально. Висока доза ГКС може трансформувати захворювання в злоякісний варіант, змінити характер протікання шкірного процесу, підвищуючи його рефрактерність до іншої терапії. В подальшому у пацієнтів часто зберігається висока активність захворювання, прогресує кісткова деструкція, настає інвалідизація, наступні рецидиви як шкірного, так і суглобового процесів, як правило більш тяжкі та тривалі. В терапії ПсА на даний момент перевага надається пульс-терапії ГКС з використанням препаратів короткої (6-метилпреднізолон) дії та локальної (внутришньосуглобової) гормональної терапії. Серед багатьох побічних ефектів, які виникають при використанні ГКС, особливу увагу слід приділити стероїдному остеопорозу [37,65,66].

Останнє десятиріччя методи плазмацитоферезу знайшли широке застосування в загальній клінічній практиці у всіх галузях медицини.

Термін «плазмаферез» був запропонований James Abel та співавторами в 1914 році, від грецького «apheresis». Використовуючи запропонований Albert Hustin цитратний антикоагулянт, вони провели серію експериментів над тваринами з поверненням еритроцитів донору.

Плазмаферез (ПФ) – це метод екстракорпоральної гемокорекції (ЕГК), який заснований на заміні плазми крові хворого компонентами, препаратами крові та (або) кровозамісниками. Плазмофільтрація є варіантом плазмаферезу, при якому для відділення плазми використовують мембранну технологію [21].

В теперешній час терапевтичний плазмаферез (існує ще донорський плазмаферез) та його різновиди являються найрозповсюдженішими операціями ЕКГ (екстракорпоральної гемокорекції), які використовуються в клініці внутрішніх хвороб [7,8,21].

В порівнянні з іншими методами ЕКГ при плазмаферезі добре елімінуються макромолекули та пов'язанні з білком токсини.

Фізіологічні реакції на плазмаферез визначаються в основному:

- кількістю патологічного субстрата, який видаляється за один сеанс;
- «дренуючим ефектом» операції;
- об'ємом та кратністю сеансів;
- особливостями заміщення плазми, яка ексфузується, при операції та одразу після неї.

Найбільший ефект від операції спостерігається у випадку, коли, агенти, які виділяються мають невеликий коефіцієнт розподілення в організмі та їх локалізація обмежується в основному об'ємом циркулюючої крові.

В залежності від об'єму плазмоексфузії цей метод може називатися: плазмаферезом - при видаленні до 70% об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) (низько-об'ємний до 20% ОЦП, середньоб'ємний 20-50% ОЦП, високооб'ємний 50-70% ОЦП); плазмозаміном, якщо ексфузується 70 - 150% ОЦП; (масивним плазмозаміном - при заміні більш ніж 150% ОЦП; високооб'ємний 50-70% ОЦП, середньоб'ємний 20-50% ОЦП, низькооб'ємний - до 20% ОЦП. Цей розділ плазмаферезу в залежності від об'єму ексфузії оснований на ступені ефективності та особливостях тактики плазмозаміщення. Так при низько та середньоб'ємному плазмаферезі заміщення може здійснюватись тільки кристалоїдними розчинами в об'ємі, який на 50-100% перевищує ексфузію[21].

При високооб'ємному плазмаферезі (видаленні більше 50% плазменого об'єму) та/або вираженому зниженні резервів продуктивності серця обов'язковим є включення в програму заміщення плазми, що була видалена, окрім випадків використання білкових препаратів, колоїдних

плазмозамісників (на основі желатину, декстрана або гідроксиетилкрахмалу) в об'ємі, який іноді досягає 70% плазми, що було видалено. При плазмообміні обов'язкова інфузія білкових препаратів та донорської плазми, яка покриває не менш ніж 50% білка, який був видалений [30]. При цьому, якщо дозволяє стан пацієнта, інфузію плазми слід проводити на завершальному етапі операції.

Доля еферентної терапії в комплексному лікуванні хворих найбільш значуща саме при ревматичних захворюваннях. При псоріазі плазмаферез в першу чергу показаний пацієнтам з еритродермічною та ексудативною формами захворювання [21,97]. Об'єм плазми, що видаляється та кратність процедур залежать від тяжкості захворювання та лабораторних показників. Призначення базисних препаратів одночасно з плазмаферезом вимагає врахувати їх фармакокінетику та фармакодинаміку. Бажано приймати препарати після проведення процедури плазмаферезу для досягнення максимальної концентрації в крові пацієнта.

За результатами деяких досліджень внаслідок проведення плазмаферезу у пацієнтів нормалізується ряд імунологічних показників: підвищується рівень Т-лімфоцитів крові, активних нейтрофілів, покращуються реологічні властивості крові [4,48,89]. Також встановлено, що рівень ЦІК, який знизився після проведення процедури, через 18-20 годин підвищується. При продовженні проведення процедур концентрація ЦІК значно знижується. Цей, так званий «феномен рикошету» - відстроченого підвищення рівня ЦІК, свідчить про те, що при плазмаферезі відбувається виведення патологічних речовин не тільки з крові, але з тканин та клітинних мембран [7,16]. Даним феноменом пояснюється загострення псоріатичного процесу після проведення 1-2 сеансів плазмаферезу. Рикошетний приріст концентрації ЦІК обґрунтовує проведення повторних процедур плазмаферезу[21].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на базі відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України. При встановленні діагнозу псоріатичного артриту були використані діагностичні критерії, запропоновані Moll J.M. и Wright V., які включають артрит трьох та більше суглобів, негативний ревматоїдний фактор та наявність при огляді або в анамнезі псоріатичних уражень шкіри, волосяної частини голови або псоріатичної оніходистрофії [27, 126,149,150]. У всіх хворих на момент первинного огляду була констатована прогресуюча стадія шкірного процесу, яка характеризувалась позитивною псоріатичною тріадою та феноменом Кебнера, появою нових висипань, суб'єктивними ознаками.

Обстежено 100 хворих віком від 20 до 76 років, середній вік складав $47,5 \pm 8,4$ років, з діагнозом псоріатичний артрит. Всі обстежувані відповідали критеріям включення в дослідження, згідно з розробленим протоколом.

Критерії включення:

1. Чоловіки та жінки в віці 18-75 років з симптомами та змінами на рентгенограмах, що відповідали I-III клініко-рентгенологічній стадії захворювання, відповідно локалізації;
2. Усна згода пацієнта на участь в дослідженні;
3. Здатність пацієнта до адекватного розуміння програми дослідження;

Критерії виключення:

1. Наявність виразкового анамнезу органів шлунково-кишкового тракту;

2. Підвищена чутливість до активної речовини або інших компонентів препарату;
3. Гострий або хронічний запальний процес будь-якої етіології і локалізації, що не пов'язаний з основним захворюванням
4. Знаходження пацієнта на імуномодуючій або імуносупресивній терапії з приводу захворювань і станів, що не пов'язане з основним захворюванням
5. Важкі хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки або нирок, які могли вплинути на абсорбцію, метаболізм або екскрецію препарату;
6. Виражені порушення функції нирок і/або печінки;
7. Декомпенсований цукровий діабет;
8. Ознаки церебрально-судинної недостатності, гострого порушення мозкового кровообігу або транзиторних ішемічних атак, протягом 6 місяців, що передували включенню в дослідження;
9. Алкоголізм і/або наркоманія;
10. Психічні порушення;
11. Вагітність та лактація.

Критерії вибування пацієнта з дослідження:

1. Індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату.
2. Виникнення у пацієнтів в ході дослідження важких і/або неочікуваних побічних явищ.
3. Недотримання режиму призначення препарату.
4. Небажання пацієнта продовжувати участь в дослідженні.

Рентгенологічна стадія ураження суглобів визначалась по Штейнброкеру[3,19,123]. Деструкція суглобових поверхонь (0 та III стадія) виявлена у 12 % хворих, а кісткові анкілози (IV стадія) - у 6 %. В переважній кількості хворих спостерігалася функціональна недостатність опорно-рухового апарату II та III ступеню. При аналізі суглобового синдрому враховували локалізацію запального процесу, симетричність ураження,

наявність та вираженість ексудативного компоненту в уражених суглобах та параартикулярних проявів, характер деформацій, функцію окремих суглобів та опорно-рухового апарату в цілому. Визначали вираженість больового синдрому в суглобах та хребті, наявність ранкової скутості та її тривалість, кількість уражених суглобів. Стан суглобового апарату досліджували ультразвуковим методом з використанням апарату SONOLINE Omnia (Siemens), оцінювали стан кісткових суглобових поверхонь (стан кортикального шару, субхондральної кістки, наявність кіст, ерозій, інших дефектів), суглобових щілин, навколосуглобових м'яких тканин, наявність випоту, його особливості, зміни зв'язково-сухожильного апарату.

Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в відділі некоронарних захворювань серця та ревматології і проходили обстеження та лікування згідно розробленого протоколу. У кожного хворого ретельно вивчався анамнез з вивченням наявності або відсутності професійних, побутових, механічних перенавантажень та інших факторів, що провокували початок захворювання.

Оцінка функціонального статусу пацієнта проводилась за допомогою опитувача стану здоров'я - Health Assessment Questionnaire (HAQ), що був розроблений на основі шкали Активності в повсякденному житті та функціонального індекса Lee співробітниками Багатоцільового артрологічного центру при Стенфордському університеті. HAQ включає 20 запитань, які стосуються активності пацієнта в повсякденному житті. Відповіді на запитання кодуються за бальною шкалою від 0 до 3: 0 – без утруднень, 1 – з невеликим утрудненням, 2 – з великим утрудненням, 3 – не можу виконати зовсім. З коною шкалою обирається максимальне значення, результати сумуються та обчислюється середнє арифметичне значення. Мінімальне значення індекса – 0, максимальне – 3. HAQ має 25 можливих значень - (0; 0,125; 0,250; 0,375.....3,0). Значення від 0 до 1, 0 визначають «мінімальні» порушення життєдіяльності, від 1,1 до 2,0 – помірні, від 2,1 до 3,0 виражені порушення життєдіяльності [5].

Для об'єктивізації клінічної картини псоріазу був використаний індекс PASI (Psoriasis area severity index), який відображає площу ураження з урахуванням тяжкості перебігу захворювання [13,27]. При його обчисленні враховується вираженість еритеми та інфільтрації шкіри, лущення епідермісу та площа псоріатичних висипань. В залежності від вираженості цих параметрів та площі ураження виставляється певний бал, при цьому враховується область локалізації процесу, а саме: голова, тулуб, верхні та нижні кінцівки.

Потім незалежно для кожної частини тіла за 4-х бальною шкалою, визначають параметри «Зуд», «Почервоніння», «Лущення», «Ущільнення» (0 = ні, 1 = слабо, 2 = помірно, 3 = тяжко, 4 = максимум) і заповнюють представлену вище спеціальну таблицю. Після чого, для кожної частини тіла обчислюється локальний PASI = Доля x Охват x (Зуд + Почервоніння + Лущення + Ущільнення) та заноситься в останній стовбчик. Сумарний PASI дорівнює сумі локальних і може знаходитись в діапазоні від 0 до 96 [65,66].

$$PASI = (Г) + (Т) + (ВК) + (НК)$$

Згідно індексу PASI хворі були розподілені на 3 групи: легкий ступінь важкості - PASI I від 0 до 10 балів ($6,9 \pm 1,4$ - 37,0% пацієнтів) середній ступінь важкості – PASI II від 10 до 30 балів ($24,2 \pm 7,1$ - 45,0% хворих) та важкий перебіг псоріазу - PASI III більше 30 балів ($42,4 \pm 4,6$ - 18,0% хворих).

Оцінка больового синдрому проводилась за допомогою Візуальної аналогової шкали (ВАШ). Оцінку проводили на початку дослідження та через 6 місяців. ВАШ являє собою 10 сантиметрову горизонтальну лінію, де позначка 0 означає відсутність болю, позначка 10 означає «нестерпний біль», пацієнту пропонується відмітити рисочкою рівень болю, який він відчуває, прийнявши за 100% максимально можливий біль [46].

У групу дослідження включали пацієнтів із псоріатичним артритом (ПсА), всього 100 чоловік. З таблиці 2.1 видно, що більшість обстежених становили жінки – 67 % ($n = 67$), тоді як чоловіків було 33 % ($n = 36$). Середній

вік обстежуваних був $47,5 \pm 8,4$ років. Середня тривалість захворювання на псоріаз складала $17,4 \pm 9,72$ років, на псоріатичний артрит – $11,0 \pm 4,5$ років.

Серед хворих, включених в дослідження, за характером шкірних проявів у 60 хворих (60,0%) встановлено вульгарний псоріаз, у 22 пацієнтів (22,0%) – псоріатичну еритродермію, у 12 (12,0%) хворих верифіковано ексудативну форму хвороби та у 6 (6,0%) досліджуваних діагностовано пустульозний псоріаз.

Відмінною особливістю псоріатичного процесу у досліджуваних хворих було те, що шкірна патологія у 35 пацієнтів (35,0%) була генералізованого характеру, у 65 хворих (65,0%) – локалізованого характеру. Найчастішою локалізацією висипань була розгинальна поверхня кінцівок – 25 хворих (25,0%) на ліктях (14,0%) та колінах (11,0%) у вигляді розсіяних, таких, що підвищуються над поверхнею шкіри, покритих лусочками папул, які зливаються у бляшки. Псоріаз волосистої частини голови спостерігався у 20 пацієнтів (20,0%) і характеризувався висипаннями на межі волосся. Псоріаз шкірних складок (інтертригінозний) був верифікований у 8 пацієнтів (8,0%). Локалізація псоріазу на долонях та підошвах спостерігалася у 12 хворих (12,0%).

При аналізі особливостей суглобового синдрому ураження дистальних відділів кистей та стоп виявлено у 36 пацієнтів (36,0%), поліартритичний варіант ПсА діагностований у 23 хворих (23,0%), олігоартрит у 22 осіб (22,0%), псоріатичний сподилоартрит – у 19 хворих (19,0%).

Окрім кількості болючих та припухлих суглобів, від тривалості захворювання на псоріатичний артрит залежав також клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому. Для вирішення даної задачі хворі були розподілені на три групи: група А з анамнезом ПсА до 5-ти років, група Б з анамнезом захворювання на ПсА 5-10 років та група В з тривалістю захворювання на ПсА більше 10 років (табл.2.1).

Таблиця 2.1

**Характеристика суглобового синдрому залежно від тривалості
захворювання на псоріатичний артрит**

Показник	Група А n=32		Група Б n=39		Група В n=29	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Поліартрит n=23	2	6,3	6	15,3	15	51,7
Моно- та олігоартрит n=22	16	50,0	5	12,8	1	3,4
Ураження дрібних суглобів кистей та стоп n=36	10	31,2	18	46,3	8	27,6
Псоріатичний спондилоартрит n=19	4	12,5	10	25,6	5	17,2

Слід сказати, що частота розвитку ПсА у жінок вища, ніж у чоловіків, зокрема, в нашому дослідженні співвідношення чоловіків та жінок склало 33,0% до 67,0% відповідно (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика суглобового синдрому у чоловіків і жінок, включених в дослідження

Показник	Жінки n=67		Чоловіки n=33	
	абс.	%	абс.	%
Поліартрит, n=23	10	14,9	13	39,4
Моно- та олігоартрит, n=22	17	25,4	5	15,1
Ураження дрібних суглобів кистей та стоп, n=36	27	40,3	9	27,3
Псоріатичний спондилоартрит n=19	13	19,4	6	18,2

Наступною задачею дослідження стало проведення аналізу особливостей суглобового синдрому залежно від віку обстежених хворих. Для цього всі пацієнти були розподілені на вікові групи: група 1 - до 40 років (n=19), група 2 – від 40 до 50 років (n=27), група 3 – від 50 до 60 років (n=40), група 4 – більше 60 років (n=14). Відповідні дані представлені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристика суглобового синдрому залежно від віку хворих, включених в дослідження

Показник	до 40 р. n=19		40-50 n=27		50-60 n=40		більше 60 р. n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поліартрит n=23	1	5,3	2	7,4	12	30,0	8	57,2

Продовження таблиці 2.3

Показник	до 40 р. n=19		40-50 n=27		50-60 n=40		більше 60 р. n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Моно- та олігоартрит n=22	6	31,6	8	29,6	8	20,0	-	-
Ураження дрібних суглобів кистей та стоп n=36	8	42,0	9	33,4	14	35,0	5	35,7
Псоріатичний спондилоартрит n=19	4	21,1	8	22,6	6	15,0	1	7,1

Ступінь активності процесу у хворих на ПсА визначався за допомогою поєднання клінічних та лабораторних критеріїв: ШОЕ (мм/год), СРП (г/л), суглобовий та запальний індекси, наявності синовіту.

При обстеженні хворих ми використовували загальноприйняті в ревматології клінічні, лабораторні, морфологічні та інструментальні методи дослідження. У кожного пацієнта ретельно вивчали анамнез з обов'язковим з'ясуванням чинників, які передували початку захворювання (генетичні фактори, механічне перевантаження, травматизація суглобів, ендокринні порушення, наявність шкідливих звичок). Також анамнестично виявляли супутню патологію з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту.

Серед хворих на ПсА супутні захворювання встановлені у 67 пацієнтів (67,0%). Найчастіше діагностували артеріальну гіпертензію – у 32 пацієнтів (32 %), надлишкову масу тіла, ожиріння різного ступеня – у 18 хворих

(31,3%), хронічний холецистит – у 5 (6,3%), хронічний гастрит та гастродуоденит – 4, сечокам'яну хворобу – 8 (2,5 %), відмічалось поєднання декількох нозологічних одиниць (табл.2.4).

Таблиця 2.4

Супутня патологія у хворих на ПсА

Нозологія	Хворі (n=67)	
	Абс. к-сть	%
Артеріальна гіпертензія	32	32
Надлишкова маса тіла, або ожиріння різного ступеня	18	18
Хвороби ШКТ	9	13
Хронічний холецистит	5	5
Сечокам'яна хвороба	8	8

2.2. Методи та об'єм клінічних досліджень

Всім хворим в комплексній діагностиці проводили рентгенологічне, ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження суглобів, а також дослідження імунологічних та біохімічних лабораторних показників. Локальну активність запалення в суглобах оцінювали відповідно до модифікованого індексу активності синовіту, з урахуванням таких клінічних проявів, як гіпертермія, набряк та болючість. Рентгенологічне дослідження (РД) проводилось в стандартній прямій та боковій проекціях. Пацієнтам із ураженням суглобів стоп, кистей також проводилося рентгенографічне обстеження відповідних суглобів у прямій проекції.

Стандартна рентгенографія дозволяє встановити рентгенологічну стадію змін в суглобах, зміну товщини кортикального шару, діаметр кістки та їх співвідношення. Рентгенографія кісток та суглобів проводилася на апараті Shimadzu (Японія) і включала обстеження кистей, дистальних відділів стоп, обстеження тазу, навіть при відсутності клінічної симптоматики ураження

ілеосакральної області. Виділяють 4 рентгенологічних стадії захворювання. До початкових проявів ПсА відносять периартикулярне потовщення та ущільнення м'яких тканин, зниження щільності білясуглобової ділянки, появу кістовидних просвітлень, звуження міжсуглобових щілин (1 стадія), ця стадія триває до появи ерозивного пошкодження суглоба. Як правило при ПсА перші ерозії з'являються в 2-3 п'ястно-фалангових та 5-х плюсне-фалангових суглобах, в ділянці шиловидного відростка ліктьової кістки, дещо пізніше в проксимальних міжфалангових суглобах кістей та в суглобах зап'ястків (2 стадія). Третя стадія характеризується появою численних ерозій. Для четвертої стадії є характерним частковий або повний кістковий анкілоз міжзап'ястного або одного з зап'ястно-п'ястних суглобів.

УЗД суглобів та м'яких тканин проводиться за допомогою високочастотного лінійного датчика з діапазоном 7-12 МГц. Менший діапазон (3,5-5 МГц) використовується тільки при дослідженні кульшового суглоба та у пацієнтів з надмірною вагою тіла. Використання лінійного датчика дозволяє отримувати зображення поверхневих структур (шкіри, підшкірної клітковини, судин, поверхні кісток, тощо). Згідно з методикою проводиться оцінка суглобової поверхні (зміни поверхні субхондральної кістки – наявність кіст, ерозій, інших дефектів), суглобової щілини, синовіальної оболонки, навколо суглобових м'яких тканин, наявність випоту, за допомогою енергетичного та кольорового доплера визначається кровотік в синовіальній оболонці, зміни зв'язкового апарату, тощо.

При аналізі варіантів суглобового синдрому, із 100 пацієнтів у 36 (36,0%) верифіковано ураження дистальних міжфалангових суглобів (ДМФС), з них ДМФС кистей були уражені у 23 (23,0%) хворих, ДМФС стоп – у 13 (13,%) пацієнтів, у 23 (23,0%) випадках – ураження інших дрібних суглобів кистей та стоп, у 14 (14,0%) – ураження колінних суглобів, 5 (5,0%) – гомілковоступневих, 3 (3,0%) – плечових, міжхребцевих – у 19 (19,0%) випадках (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Локалізація уражень суглобів у хворих, включених в дослідження

Локалізація	Показник	
	абс.	%
ДМФС кистей	23	23,0
ДМФС стоп	13	13,0
Дрібні суглоби кистей та стоп	23	23,0
Колінні суглоби	14	14,0
Гомілковоступневі суглоби	5	5,0
Плечові суглоби	3	3,0
Міжхребцеві суглоби	19	19,0

За особливостями рентгенологічних симптомів ПсА у власному дослідженні стадію I за Steinbroker визначено у 29% хворих (29 чол.), стадію II за Steinbroker – у 36% пацієнтів (36 чол.), стадію III за Steinbroker – у 28% обстежених (28 чол.), стадію IV – у 7% хворих (7 чол.), рис. 2.1.

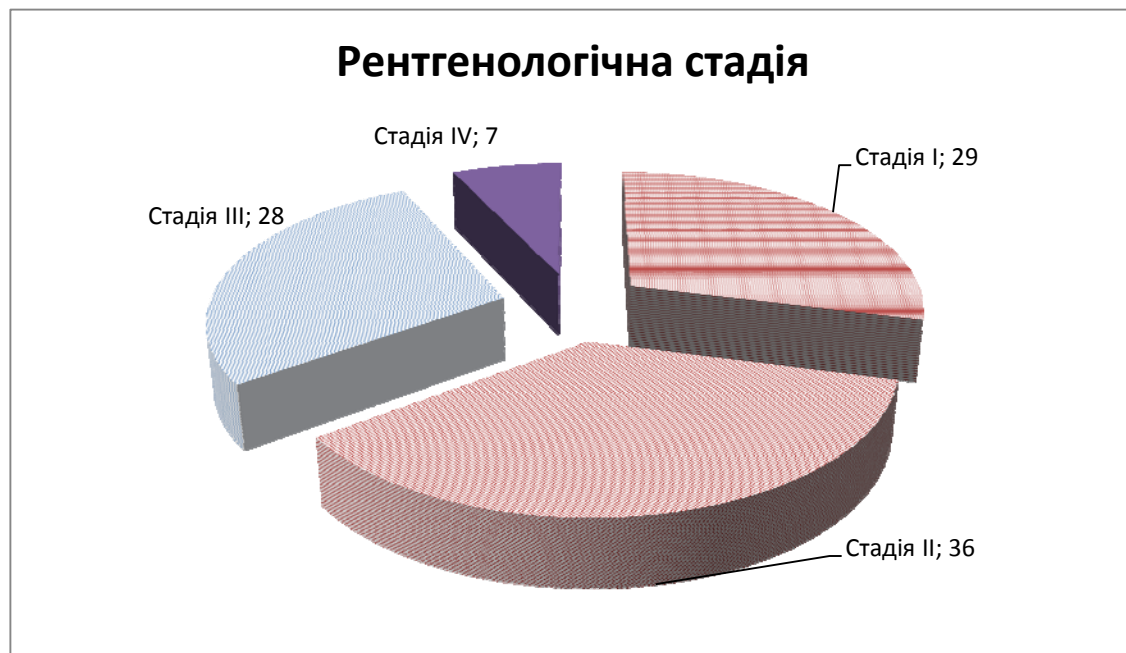


Рис. 2.1 Розподіл хворих, включених в дослідження, за рентгенологічною стадією.

Питання ранньої діагностики ПсА на сьогодні є надзвичайно актуальними. Рентгенологічне дослідження залишається найбільш доступним методом візуалізації ПсА, однак цей метод не дозволяє в повній мірі провести оцінку тих суглобових структур, ураження яких має важливе клінічне значення, при цьому створюється значне променеве навантаження на організм пацієнта. Інформація про можливості УЗД та МРТ в діагностиці ПсА представлена, в основному, в зарубіжній літературі. В вітчизняній літературі є лише поодинокі дослідження про можливості МРТ в діагностиці ПсА [6].

Зокрема, при рентгенологічному дослідженні не вдається отримати об'єктивну картину стану синовіальної оболонки та навколосуглобових зв'язок. В нашому дослідженні зміни навколосуглобових тканин встановлені лише у 60,0% обстежених пацієнтів, в той же час, як при ПсА насамперед уражаються місця прикріплення сухожиль. Тому особливу увагу ми приділили оцінці стану сухожильно-зв'язкового апарату.

Зокрема, при МРТ суглобів у хворих на ПсА часто реєструвалося запалення синовіальної оболонки (79,0%). Ентезити спостерігалися у 84 хворих (84,0%). При цьому, набряк навколосуглобових тканин було відмічено лише у 65,0%. У великій кількості хворих, включених в дослідження (35,0%), синовіїти та ентезити мали субклінічний перебіг.

Лабораторні дослідження включали проведення аналізів крові та сечі, в аналізі крові біохімічними методами визначали вміст сечовини, С-реактивного протеїну (СРП), ревматоїдного фактору (РФ). Імуноферментним методом досліджували кількість імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G та рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Визначення імунного статусу проводили за імунологічними показниками: $CD3^+$ (Т-лімфоцити), $CD4^+$ (Т-хелпери), $CD8^+$ (цитотоксичні Т-клітини), $CD16^+$ (Т-кілери), $CD19^+$ (В-лімфоцити) з використанням моноклональних антитіл фірми «Biorprobe BW» (Нідерланди). Облік реакції проводили на поточному цифлюориметрі фірми «Biorprobe BW» (США). Контрольну групу склали 30 здорових осіб віком від

23 до 40 років, які не мали патології печінки, суглобів, псоріазу та інших хронічних захворювань на момент обстеження.

Окрім того, в нашій роботі було проведено дослідження ефективності та безпечності застосування різних схем терапії у досліджуваних хворих. З цією метою 63 пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-а група – 33 пацієнти з ПсА, які отримували метотрексат і 2-га 30 пацієнтів з ПсА яким додатково до лікування метотрексатом проводилося 5 сеансів плазмаферезу. Обидві групи були співставними за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання, дозуванням і особливостями прийому базисної терапії.

Для аналізу ефективності та безпечності застосування ін'єкційної форми метотрексату було сформовано групу тривалого спостереження (6 місяців), в яку було включено 33 хворих на ПсА (22 жінки – 66,7 % та 11 чоловіків - 33,3%), віком від 21 до 53 років, середній вік групи складав $42,3 \pm 10,7$ років. Тривалість захворювання коливалася від 2 до 15 років, середня тривалість складала $6,7 \pm 1,2$ років. Пацієнтам було призначено метотрексат за схемою: 10 мг 1 раз на тиждень, з наступним підвищенням дози на 2,5 мг кожні два тижні до максимальної дози 20 мг на тиждень, сумісно з прийомом 5 мг фолієвої кислоти 1 раз на тиждень через 48 годин після прийому метотрексату. Інші імунодепресанти та системні кортикостероїди не призначались.

Для оцінки ефективності та безпечності терапії пацієнтам проводились наступні обстеження: оцінка суб'єктивних скарг (тривалість ранкової скрутості, біль та припухлість суглобів (ВАШ), обмеження рухів в суглобах); аналізувались об'єктивні дані (загальний огляд, вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС); верифікувався ступінь вираженості шкірних проявів та розповсюдженість ураження шкіри за PASI; функціональний стан пацієнтів оцінювали за шкалою HAQ; аналізувались загальноклінічні показники, біохімічний аналіз крові.

За оцінки суб'єктивних скарг проводився самоаналіз хворими вираженості та тривалості ранкової скрутості, больового синдрому, за

візуальною аналоговою шкалою. Зокрема, було встановлено, що вірогідне зменшення вказаних показників відбувається через 24 тижні від початку лікування.

Міра вираженості суб'єктивних скарг щодо обмеження рухів в суглобах оцінювалася у балах за наступною шкалою: 0 - відсутність ознаки, 1 - слабка міра вираженості, 2 - помірна міра вираженості, 3 - значна міра вираженості.

В зв'язку з актуальністю екстракорпоральних методів лікування пацієнтів з псоріатичною хворобою, метою наступного розділу дослідження було оцінити ефективність та безпечність використання плазмаферезу у хворих на псоріатичний артрит. Пацієнтам 2 групи на фоні ідентичного лікування метотрексатом було проведено по 5 сеансів мембранного плазмаферезу через день. Плазмаферез проводився на портативному апараті «Гемофенікс» з використанням плазмафільтрів «Роса». Судинний доступ здійснювався за допомогою ліктьової вени. Стабілізація крові досягалася шляхом використання цитратного розчину та гепарину. Для заміщення плазми використовувся 0,9% розчин NaCl. Для профілактики розвитку синдрому «рикошета» під час плазмозаміщення вводились глюкокортикоїди (ГК) у відповідних дозах.

Для досягнення даної мети в групу спостереження було включено 30 хворих на псоріатичний артрит - 22 (73,3%) жінки та 8 (26,7%) чоловіків, віком від 29 до 79 років, середній вік групи складав $47 \pm 3,2$ років, тривалість захворювання - від 1 до 12 років, в середньому $5,6 \pm 2,2$ роки. У більшості пацієнтів (70%, 21 чол.) ПсА розвинувся на тлі наявного шкірного псоріазу, у 20% (6 чол.) хворих суглобовий та шкірний синдроми виникали одночасно, у решти пацієнтів (10%, 3 чол.) ураження суглобів виникало раніше, ніж ураження шкіри. На момент включення в дослідження у всіх хворих спостерігалися виражені прояви шкірного та суглобового синдромів. Дані пацієнти склали основну групу (група 2), де на фоні призначення базисного лікування метотрексатом було проведено по 5 сеансів мембранного плазмаферезу через день за стандартною методикою.

Для оцінки ефективності та безпечності терапії пацієнтам в обох групах проводився контроль суб'єктивних скарг (тривалості ранкової скутості, болю та припухлості суглобів, обмеження рухів в суглобах), об'єктивних даних (вираженості шкірних проявів за індексом розповсюдженості та важкості псоріазу PASI, оцінки суглобового синдрому), аналіз функціонального стану пацієнтів (опитувач HAQ). Також аналізувалися загальноклінічні показники (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, С-реактивний протеїн), показники імунограми (рівень циркулюючих імунних комплексів, IgA, IgG, IgM). Динаміка показників оцінювалась через 4 тижні лікування.

Протягом лікування побічної дії препаратів не відмічено.

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження ми застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium III із використанням пакету статистичних програм "StatGraphics Plus 3.0" [14,15].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладним програм STATISTICA 6.0 (StatSoft. Inc., США), описової статистики пакету програм «EXCEL». Отримані кількісні показники оброблені статистично і графічно із визначенням середньої арифметичної величини (M) та помилки середньоквадратичного відхилення ($\pm m$) для кожної групи окремо. Результати вважались статистично значимим при величинах досягнутого рівня значимості (p) менше 0,05. Для виявлення кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками застосовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r). При $r < 0,37$ зв'язок вважали слабким, $0,37 \leq r < 0,5$ – помірним, $0,5 \leq r < 0,7$ – значним, $0,7 \leq r < 0,9$ – міцним і при $r \geq 0,9$ – дуже міцним. Ілюстративний матеріал виконаний в техніці комп'ютерної графіки. Для порівняння якісних ознак у малих групах застосовували точний критерій Фішера (P).

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРІТРИТУ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-анатомічні варіанти суглобового синдрому та характер ураження шкіри у хворих на псоріатичний артрит

Відомо, що псоріатичний артрит (ПсА) є системним захворюванням, яке вражає суглоби і тканини опорно-рухового апарату та асоційоване з псоріазом. Клінічний перебіг ПсА відрізняється розмаїттям форм запального процесу, в який можуть бути включені як невелика кількість суглобів, так і розповсюджене ураження хребта і суглобів. Найчастіше ПсА зустрічається у осіб в віці від 20 до 50 років [9].

Розглядаючи питання діагностики ПсА слід сказати, що, на жаль, на теперішній час не існує високоспецифічних загальнолабораторних, біохімічних та імунологічних обстежень для діагностики цього захворювання. Дуже часто в практичній медицині зустрічаються випадки суглобової патології у хворих на псоріаз, коли лабораторні аналізи в нормі або практично в нормі. Тому питання діагностики ПсА, специфічності клінічних, лабораторних та імунологічних показників на сьогоднішній день залишається відкритим.

Результати даного розділу ґрунтуються на дослідженні клінічних, лабораторних та імунологічних показників у 100 пацієнтів на псоріатичний артрит. Основу обстеження хворих складала загальноклінічні методи: проаналізовано суглобовий синдром, індекс PASI, опитувальник стану здоров'я HAQ. Середня тривалість захворювання на псоріаз складала $17,4 \pm 9,72$ років, на псоріатичний артрит – $11,0 \pm 4,5$ років.

Шкірні прояви псоріазу характеризувалися появою множинних еритематозно-сквамозних бляшок, іноді - пустульозних елементів діаметром від 2 до 5 мм. Пустули не розкривалися, але у міру поширення їх в поверхневі шари набували темно-коричневого забарвлення. Бляшки мали

застійно-червоний відтінок і інфільтрацію в основі. На їх поверхні у більшості хворих були нашарування серозно-гнійних лусок, лущення і тріщини.

Частина хворих – 57 чоловік (57,0%) пред'являла скарги на шкірний свербіж різного ступеню вираженості. Болючі відчуття в області висипань, турбували 11 пацієнтів (11,0%), печія та відчуття стягування шкіри в області висипань - 5 (5,0%) та 6 (6,0%) хворих відповідно.

Серед хворих, включених в дослідження, за характером шкірних проявів у 60 хворих (60,0%) встановлено вульгарний псоріаз, у 22 пацієнтів (22,0%) – псоріатичну еритродермію, у 12 (12,%) хворих верифіковано ексудативну форму хвороби та у 6 (6,0%) досліджуваних діагностовано пустульозний псоріаз, (рис. 3.1).

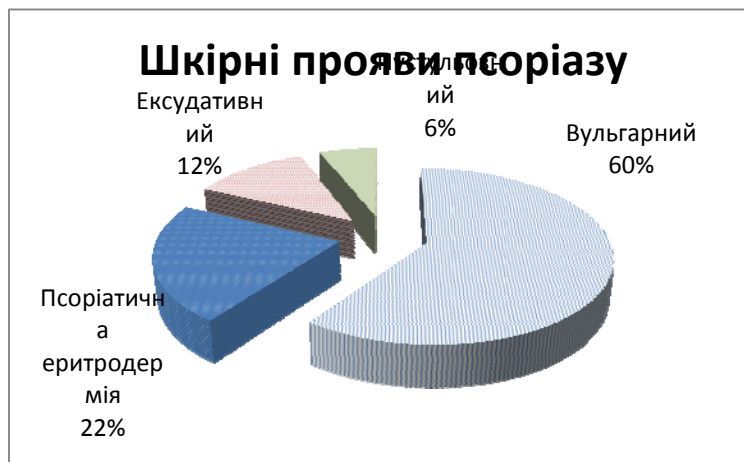


Рис. 3.1. Розподіл хворих з псоріатичним артритом за характером шкірних проявів.

У усіх хворих на момент первинного огляду була діагностована прогресуюча стадія шкірного процесу, що характеризувався позитивною псоріатичною тріадою і феноменом Кебнера, а також появою свіжих висипань. При обстеженні пацієнтів патологічний процес був локалізований на шкірі волосяної частини голови, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок і

характеризувався наявністю папул та бляшок яскраво-рожевого кольору з вираженою запальною інфільтрацією, рис. 3.2.



Рис. 3.2 Шкірні прояви у хворого на псоріатичний артрит, варіант вульгарного псоріазу.

Відмінною особливістю псоріатичного процесу у досліджуваних хворих було те, що шкірна патологія у 35 пацієнтів (35,0%) була генералізованого характеру, у 65 хворих (65,0%) – локалізованого характеру. Найчастішою локалізацією висипань була розгинальна поверхня кінцівок – 25 хворих (25,0%) на ліктях (14,0%) та колінах (11,0%) у вигляді розсіяних, таких, що підвищуються над поверхнею шкіри, покритих лусочками папул, які зливаються у бляшки. Псоріаз волосистої частини голови спостерігався у 20 пацієнтів (20,0%) і характеризувався висипаннями на межі волосся. Псоріаз шкірних складок (інтертригінозний) був верифікований у 8 пацієнтів (8,0%). Локалізація псоріазу на долонях та підшвах відмічена у 12 хворих (12,0%), рис. 3.3.



Рис. 3.4. Локалізація шкірних уражень у хворих на псоріатичний артрит.

Характерним клінічним симптомом у пацієнтів, включених в дослідження, було ураження нігтьових пластин кистей та стоп у вигляді крапкових вдавлень - наперсткоподібний ніготь, або у вигляді потовщення вільного краю нігтьової пластинки з втратою її природного блиску, ламкістю, піднігтьовим гіперкератозом – оніхогрифоз. При ПА виявляється дистрофія нігтьових пластинок, так у початковій фазі з'являється ряд канавок, зазвичай невеликих, або ямок, що захоплюють увесь ніготь. Надалі розвивається фаза онихолізису, коли ніготь випадає в результаті часткового або тотального гіперкератозу. Процес починається від краю нігтя і прогресує по мірі прогресування хвороби, охоплюючи всю поверхню, причому одночасно ніготь стає матовим, його колір змінюється завдяки порушенню мікроциркуляції, що супроводжує супутній гіперкератоз нігтьового ложа, рис. 3.5.

В той же час, псоріаз досить часто характеризується поєднанням шкірного і суглобового синдромів, з високою часткою втрати працездатності та інвалідизації хворих. Тобто це захворювання із хронічним перебігом, має

прогресуючий характер та часто супроводжується розвитком ерозивного артриту внаслідок порушеного метаболізму кісткової тканини. Нозологічно ця форма артриту займає окреме місце серед запальних хвороб суглобів і останніми роками розглядається як пограничний стан з дифузними хворобами сполучної тканини.



Рис. 3.5. Ураження нігтьових пластин у хворих на псоріатичний артрит.

Наявність уражень нігтьових пластин було зафіксовано у 58 пацієнтів (58,0%), рис. 3.6.

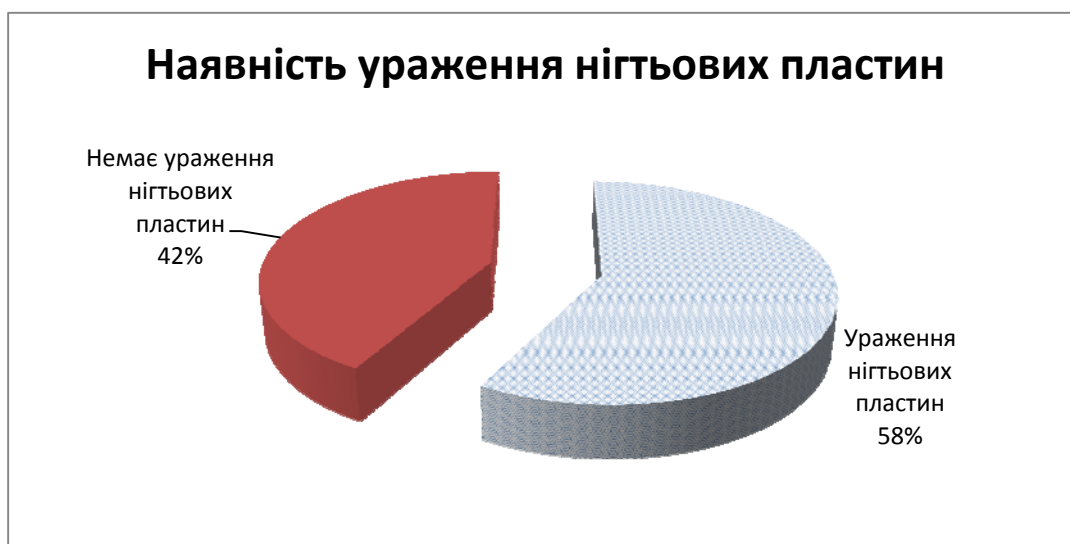


Рис. 3.6. Розповсюдження ураження нігтьових пластин у хворих на псоріатичний артрит.

У 99 хворих (99,0%) початок захворювання на ПсА збігався із дебютом шкірних проявів псоріазу, при цьому спостерігався тривалий перебіг шкірних проявів цієї хвороби перед розвитком патологічного процесу у суглобах. При первинному огляді спостерігалася виражена прогресія шкірної патології.

При аналізі особливостей суглобового синдрому в нашому дослідженні ураження дистальних відділів кистей та стоп зареєстровано у 36 пацієнтів (36,0%), поліартритичний варіант ПсА діагностований у 23 хворих (23,0%), олігоартрит у 22 осіб (22,0%), псоріатичний спондилоартрит – у 19 хворих (19,0%), рис. 3.7.

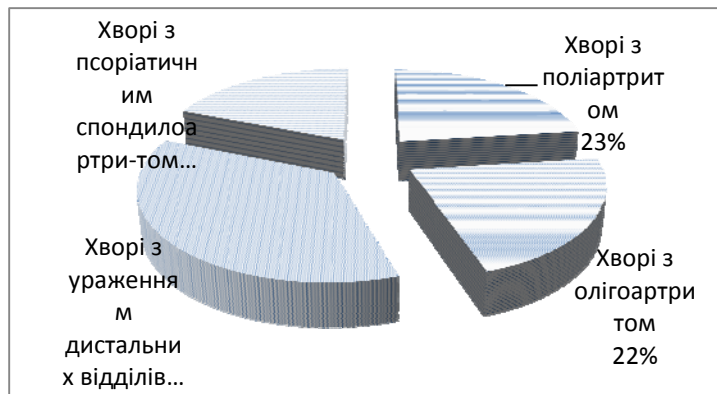


Рис. 3.7. Розподіл хворих з псоріатичним артритом за варіантами суглобового синдрому.

Тобто, серед проявів суглобового синдрому, найбільше хворих було з ураженням дистальних відділів кистей та стоп, далі за частотою спостерігалось ураження великих суглобів - поліартрит та олігоартрит, з найменшою розповсюдженістю псоріатичного спондиліту.

При дослідженні взаємозв'язку характеру шкірних уражень та клінічних особливостей суглобового синдрому у хворих на псоріатичний артрит (табл. 3.1.) було встановлено, що при ураженні дистальних відділів кистей та стоп та псоріатичному олігоартриті найчастіше спостерігався вульгарний псоріаз (77,8% та 81,8% відповідно).

У хворих на псоріатичний спондиліт переважав пустульозний варіант ураження (26,4%) порівняно з іншими суглобовими формами, псоріатична еритродермія та ексудативний псоріаз зустрічалися частіше при псоріатичному поліартриті (39,1% та 26,1% відповідно), порівняно з іншими клінічними формами псоріатичної артропатії, табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Співвідношення форми шкірних уражень та суглобового синдрому у хворих на псоріатичний артрит

Форма псоріазу	Ураження дистальних відділів кистей та стоп n=36		Псоріатичний поліартрит n=23		Псоріатичний олігоартрит n=22		Псоріатичний спондиліт n=19	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вульгарний n=60	28	77,8	7	30,4	18	81,8	7	36,8
Псоріатична еритродермія n=22	6	16,6	9	39,1	3	13,6	4	21,0
Ексудативний псоріаз n=12	2	5,6	6	26,1	1	4,6	3	15,8
Пустульозний псоріаз n=6	-	-	1	4,4	-	-	5	26,4

При аналізі локалізації шкірних уражень у співвідношенні з клінічними особливостями суглобового синдрому було виявлено більшу частоту долонно-підшовного псоріазу у пацієнтів з ураженням дистальних відділів

кистей та стоп (27,8%), псоріазу шкірних складок – при псоріатичному олігоартриті (31,8%), псоріазу волосистої частини голови при псоріатичному спондиліті (84,2%), генералізованих уражень шкіри – при поліартритичному варіанті (56,6%). Окрім того, можна відмітити рівномірний розподіл хворих з ураженням шкіри розгинальної поверхні кінцівок при псоріатичній артропатії дистальних відділів кистей та стоп (33,3%), поліартритичному (30,4%) та олігоартритичному варіантах (27,3%) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Співвідношення локалізації шкірних уражень та суглобового синдрому у хворих на псоріатичний артрит

Показники	Ураження дистальних відділів кистей та стоп n=36		Псоріатичний поліартрит N=23		Псоріатичний олігоартрит n=22		Псоріатичний спондиліт n=19	
	абс.	%	Абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генералізовані шкірні ураження n=35	10	27,8	13	56,6	9	40,9	3	15,8
Розгинальна поверхня кінцівок n=25	12	33,3	7	30,4	6	27,3	-	-
Волосиста частина голови n=20	4	11,1	-	-	-	-	16	84,2
Псоріаз шкірних складок n=8	-	-	1	4,3	7	31,8	-	-
Долонно-підшовний псоріаз n=12	10	27,8	2	8,7	-	-	-	-

Слід звернути увагу на взаємозв'язок псоріазу, артриту та ураження нігтів. Вважається, що таке поєднання є патогномонічним для псоріатичного артриту, оскільки ураження нігтьових пластинок зустрічається при псоріатичному артриті частіше, ніж при інших формах псоріазу. В нашому дослідженні ураження нігтьового ложа було досить частим (58,0%), поєднувалось з різними формами псоріатичного артриту. При цьому при артриті дистальних відділів кистей та стоп ураження нігтів зустрічалось у більшості хворих (91,7%), при псоріатичному поліартриті у 56,5% пацієнтів, при олігоартриті – у 31,8% хворих (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Співвідношення ураження нігтьових пластинок та суглобового синдрому у хворих на псоріатичний артрит

Показник	Наявні нігтьові ураження n=58		Немає нігтьових уражень n=42		p
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	
Ураження дистальних відділів кистей та стоп n=36	33	91,7	3	8,3	<0,05
Псоріатичний поліартрит n=23	13	56,6	10	43,4	>0,05
Псоріатичний олігоартрит n=22	7	31,8	15	68,2	<0,05
Псоріатичний спондиліт n=19	5	26,3	14	73,7	<0,05

Взаємозв'язок шкірного та суглобового синдромів у хворих на ПсА також простежується при аналізі індексу площі ураження та важкості

псоріазу. Зокрема, при дослідженні розповсюдженості шкірних уражень та кількості уражених суглобів було встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,45$, $p<0,05$), рис. 3.7.

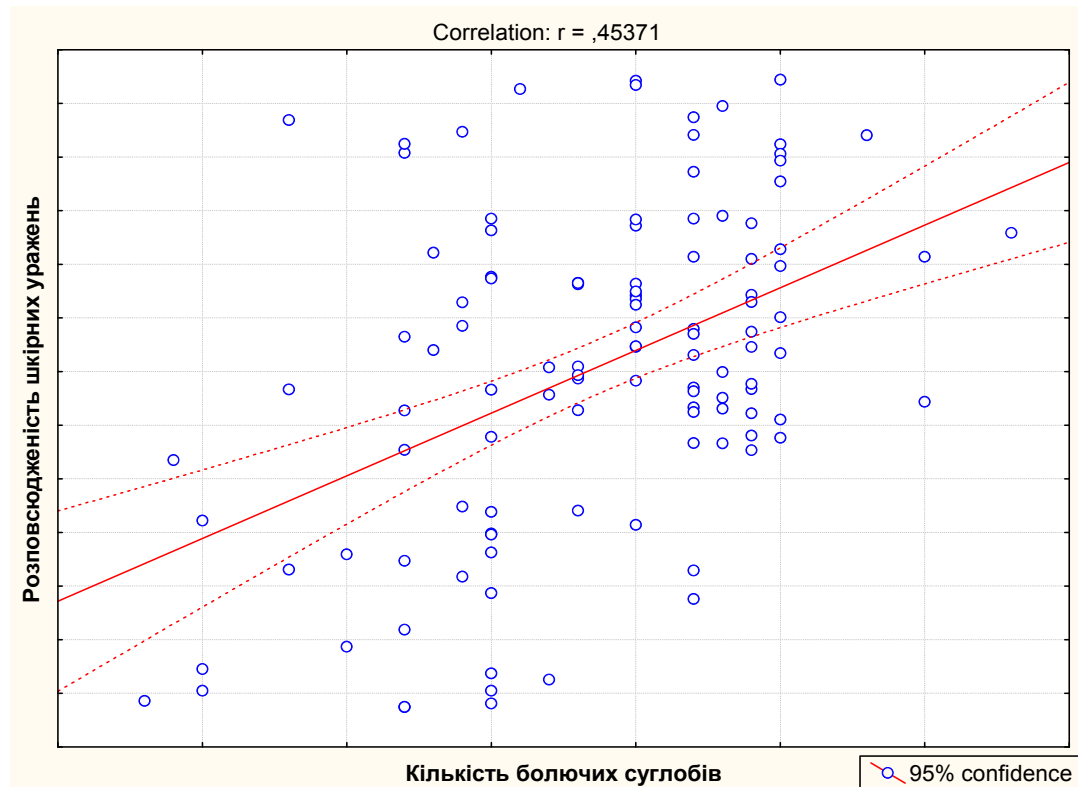


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між розповсюдженістю шкірних уражень та кількістю болючих суглобів у хворих на псоріатичний артрит.

Одночасно було проведено оцінку важкості перебігу псоріатичного артриту з оцінкою вираженості больового синдрому (за допомогою ВАШ - візуальної аналогової шкали) та ступеню функціональних порушень (за допомогою опитувальника HAQ - Health Assessment Questionnaire) [127]. Валидація русско-язычної версії HAQ [5].

Згідно індексу PASI хворі були розподілені на 3 групи: легкий ступінь важкості - PASI I від 0 до 10 балів ($6,9 \pm 1,4$ - 37,0% пацієнтів) середній ступінь важкості – PASI II від 10 до 30 балів ($24,2 \pm 7,1$ - 45,0% хворих) та важкий перебіг псоріазу - PASI III більше 30 балів ($42,4 \pm 4,6$ - 18,0% хворих). Дані представлені на рисунку 3.8.



Рис. 3.8. Розподіл хворих з псоріатичним артритом за індексом площі ураження та важкості псоріазу.

Зокрема, залежно від розповсюдженості шкірних уражень за шкалою PASI було встановлено наступні клінічні особливості суглобового синдрому, візуальної аналогової шкали та ступеню функціональних порушень (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Особливості ураження суглобів, больового синдрому та ступеню функціональних порушень залежно від індексу важкості та розповсюдженості псоріазу

Показник	PASI I (гр.1) n=37	PASI II (гр.2) n=45	PASI III (гр.3) n=18
Кількість болючих суглобів	9,2±1,5	15,8±2,6*	27,0±4,1** °
Кількість припухлих суглобів	5,57±1,2	10,9±2,2*	16,5±2,1** °
ВАШ	43,2±5,2	62,3±6,7*	79,5±7,1** °
HAQ	1,21±0,12	1,49±0,11*	1,8±0,21* °

Примітки. 1. Різниця показників між групою 1 та групами 2-3 достовірна * - $p < 0,05$; ** - $P < 0,01$. 2. Різниця показників між групою 2 та групою 3 достовірна: ° - $P < 0,05$.

Між індексом важкості та розповсюдженості псоріазу існує прямий вірогідний кореляційний зв'язок щодо візуальної аналогової шкали ($r=0,55$, $p<0,02$), рис. 3.9. та якості життя за шкалою HAQ ($r=0,42$, $p<0,05$), рис.3.10.

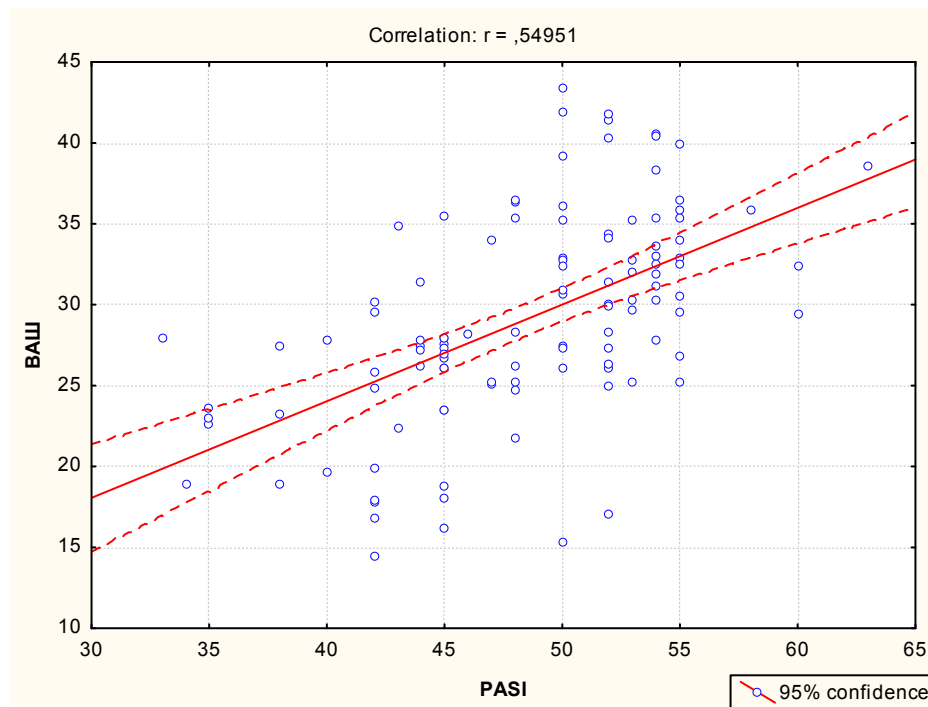


Рис. 3.9. Кореляційний зв'язок між візуальною аналоговою шкалою та індексом важкості ураження при псоріазі.

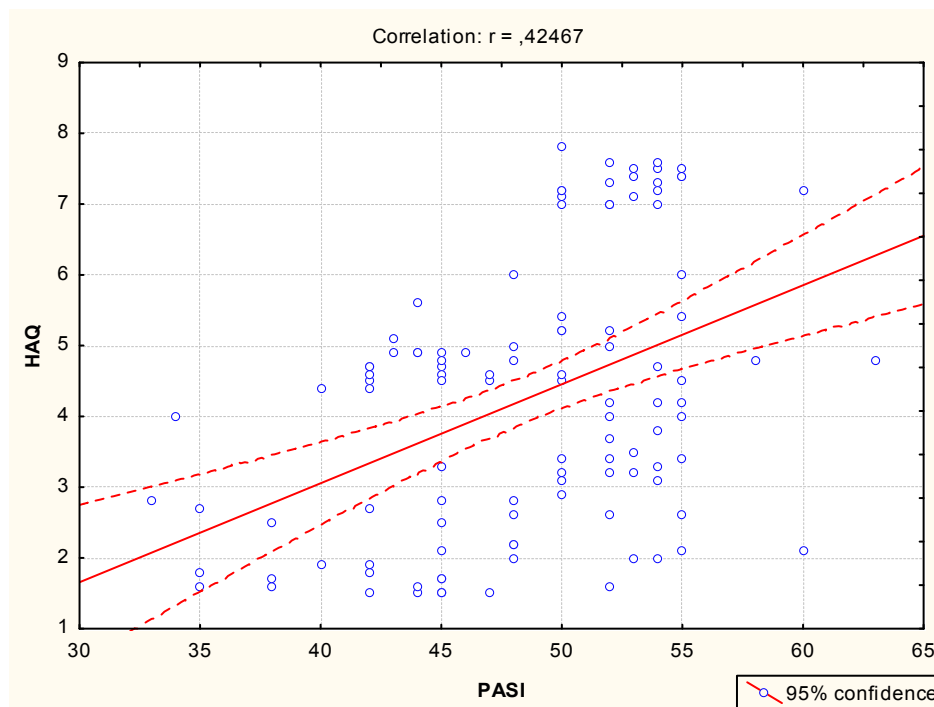


Рис. 3.10. Кореляційний зв'язок між вираженістю функціональних порушень та індексом важкості ураження при псоріазі.

Слід сказати, що саме визначення ступеню функціональних порушень (disability) може використовуватись для потенційного виміру клінічних наслідків таких хронічних захворювань з тривалим перебігом, яким є псоріатичний артрит.

Тому метою аналізу багатоцентрових міжнародних рандомізованих клінічних досліджень хворих з суглобовим синдромом (RAPID1, RAPID2, FAST4WARD), окрім оцінки безпеки лікарських засобів, є визначення взаємозв'язку між клінічно значущим покращенням функціональної здатності суглобів, зменшенням симптомів втомлюваності та болю на тлі покращення якості життя [142,149].

Окрім паралельності шкірного та суглобового синдрому, кількість болючих суглобів та кількість припухлих суглобів у хворих, включених в дослідження, вірогідно залежала від тривалості захворювання на псоріаз, що підтверджується прямими достовірними кореляційними зв'язками – $r=0,31$ та $r=0,34$ ($p<0,05$) відповідно, рис. 3.11. та 3.12.

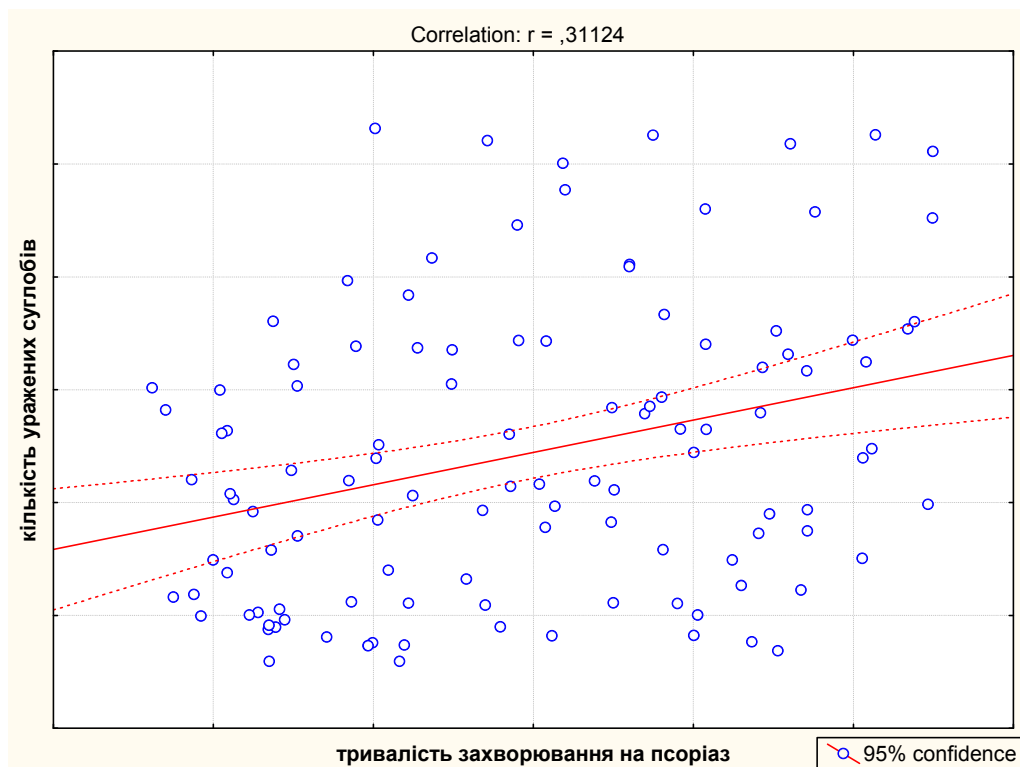


Рис. 3.11. Кореляційний зв'язок між кількістю болючих суглобів та тривалістю захворювання на псоріаз.

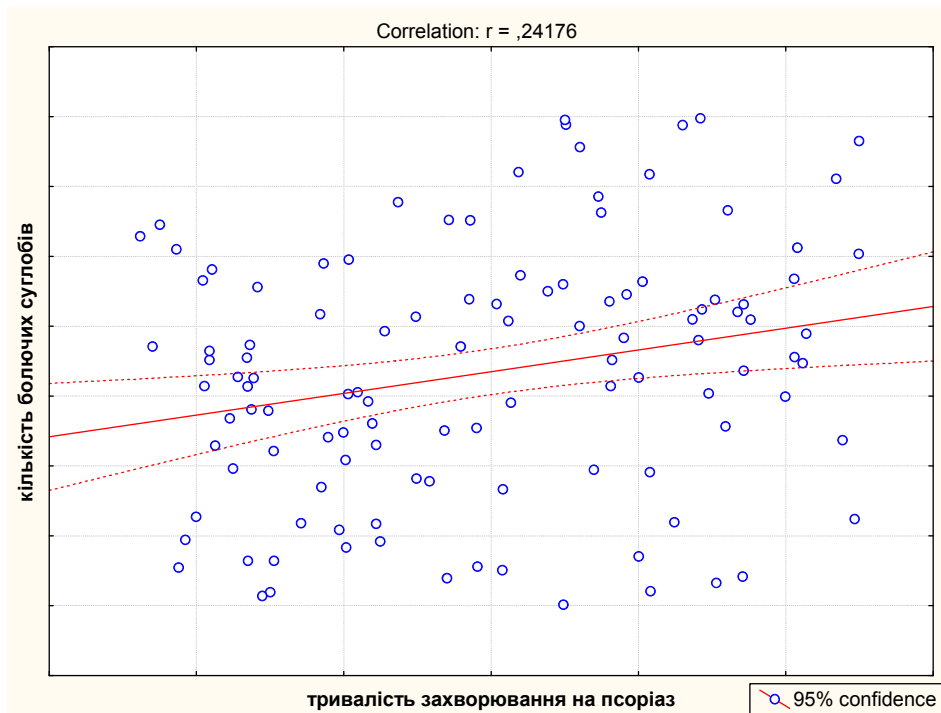


Рис. 3.12. Кореляційний зв'язок між кількістю припухлих суглобів та тривалістю захворювання на псоріаз.

Анамнестичні дані свідчать, що у 54 (54,0%) хворих ураження суглобів розпочалося з болю та запальних змін в дрібних суглобах кистей і стоп, в тому числі у 23 (23,0%) пацієнтів - з дистальних міжфалангових суглобів. Початок артрити з ураження великих суглобів зареєстрований у 32 (32,0%) хворих. З них первинна локалізація патологічного процесу в колінних суглобах визначалася у 13 (13,0%), в гомілковоступневих - в 11 (11,0%) випадках, в плечових - у 8 (8,0%) хворих. У 14 пацієнтів (14,0%) захворювання розпочалося як спондилоартрит.

Окрім кількості болючих та припухлих суглобів, від тривалості захворювання на псоріатичний артрит залежав також клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому. Для вирішення даної задачі хворі були розподілені на три групи: група А з анамнезом ПсА до 5-ти років, група Б з анамнезом захворювання на ПсА 5-10 років та група В з тривалістю захворювання на ПсА більше 10 років.

Слід сказати, що на початку захворювання в групі А переважала частота моно- та олігоартрити (50,0%) відносно груп Б (12,8%) та В (3,4%).

При тривалості захворювання 5-10 років серед активних проявів суглобового синдрому частіше зустрічалося ураження дрібних суглобів кистей та стоп – 46,3% (група Б) порівняно з 31,2% (група А) та 27,6% (група В), а також псоріатичний спондилоартрит – 25,6% (група Б) щодо 12,5% (група А) та 17,2% (група В). Після 5-ти років захворювання на ПсА у хворих зменшувалась розповсюдженість активних проявів олігоартриту до 12,8%, однак збільшувався відсоток хворих з поліартритичним варіантом ураження до 15,3%.

У хворих з тривалістю захворювання більше 11 років (група В) вірогідність поліартритичного варіанту ураження була найбільшою – 51,7% порівняно з групами А (6,3%) та Б (15,3%), а частота виявлення олігоартриту (3,4%) та ПсА з ураженням дрібних суглобів кистей та стоп (27,6%) була значно меншою порівняно з попередніми групами (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Характеристика суглобового синдрому залежно від тривалості
захворювання на псоріатичний артрит**

Показник	Група А n=32		Група Б n=39		Група В n=29	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Поліартрит n=23	2	6,3	6	15,3	15	51,7
Моно- та олігоартрит n=22	16	50,0	5	12,8	1	3,4
Ураження дрібних суглобів кистей та стоп n=36	10	31,2	18	46,3	8	27,6
Псоріатичний спондилоартрит n=19	4	12,5	10	25,6	5	17,2

Звертає увагу, що клінічна картина ПсА впродовж перших 5-ти років не лише відрізнялася поліморфізмом, але й змінювалася по мірі розвитку захворювання. Так, в перші 6 місяців ПсА спостерігались поодинокі випадки ураження великих суглобів верхніх кінцівок і досить часто - великих суглобів нижніх кінцівок (колінних і гомілковоступневих). Надалі, в процесі прогресування захворювання, залучення до патологічного процесу суглобів верхніх кінцівок відбувалося приблизно з такою ж частотою, як і нижніх. Серед ураження дрібних суглобів кистей та стоп артрит дистальних міжфалангових суглобів встановлений у 15 випадках з 36, що складає 41,6% випадків артриту даної локалізації. У хворих з ураженням дистальних міжфалангових суглобів, окрім артриту цієї локалізації, спостерігалось множинне ураження дрібних суглобів кистей та стоп, причому частіше з активними ознаками запалення.

Клінічні прояви запального процесу в уражених суглобах спостерігались у 65 хворих (65,0%) та характеризувалися припухлістю, гіперемією, гіпертермією. У 44 із 100 пацієнтів (44,0%) запальні зміни в суглобах були асиметричними.

Слід сказати, що частота розвитку ПсА у жінок була вищою ніж у чоловіків. Зокрема, в нашому дослідженні співвідношення чоловіків та жінок склало 33,0% до 67,0%. В той же час, варто підкреслити, що чоловіча стать відноситься до несприятливих факторів відносно ефективності терапії ПсА, тоді як жіноча стать вважається фактором ризику виникнення ускладнень при патогенетичному лікуванні хворих. Існують і інші гендерні особливості перебігу ПсА, але це питання потребує більш детальної оцінки.

Так, при аналізі гендерних особливостей суглобового синдрому було встановлено, що у чоловіків кількість уражених суглобів була вірогідно більше, ніж у жінок - $17,5 \pm 2,2$ та $12,5 \pm 1,7$ відповідно ($p < 0,05$). Окрім того, у чоловіків з ПсА у власному дослідженні переважав поліартритичний варіант ураження – 39,4% проти 14,9%, серед жінок – олігоартритичний варіант

(25,4% проти 15,1%). У пацієнтів жіночої статі також частіше зустрічалось ураження дистальних відділів кистей та стоп – 40,3% проти 27,3%, з рівномірним розподілом псоріатичного спондилоартриту – 18,2% чоловіки та 19,4% жінки. Таким чином, гендерні особливості перебігу псоріазу відрізняються більшою частотою розвитку у чоловіків поліартритичної форми захворювання і більшою активністю псоріатичного артриту. У жінок частіше спостерігалось ураження дрібних суглобів кистей та стоп - дистальних міжфалангових суглобів, п'ястнофалангових, а також олігоартрит з ураженням колінних і кульшових суглобів, табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Характеристика суглобового синдрому у чоловіків і жінок, включених в дослідження

Показник	Жінки n=67		Чоловіки n=33	
	абс.	%	абс.	%
Поліартрит n=23	10	14,9	13	39,4
Моно- та олігоартрит n=22	17	25,4	5	15,1
Ураження дрібних суглобів кистей та стоп n=36	27	40,3	9	27,3
Псоріатичний спондилоартрит n=19	13	19,4	6	18,2

Наступною задачею дослідження було провести аналіз особливостей суглобового синдрому залежно від віку обстежених хворих. Для цього всі пацієнти були розподілені на вікові групи: група 1 - до 40 років (n=19), група

2 – від 40 до 50 років (n=27), група 3 – від 50 до 60 років (n=40), група 4 – більше 60 років (n=14), табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Характеристика суглобового синдрому залежно від віку хворих,
включених в дослідження**

Показник	до 40 р. n=19		40-50 n=27		50-60 n=40		більше 60 р. n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поліартрит n=23	1	5,3	2	7,4	12	30,0	8	57,2
Моно- та олігоартрит n=22	6	31,6	8	29,6	8	20,0	-	-
Ураження дрібних суглобів кистей та стоп n=36	8	42,0	9	33,4	14	35,0	5	35,7
Псоріатичний спондилоартрит n=19	4	21,1	8	22,6	6	15,0	1	7,1

Встановлено, що найбільша розповсюдженість ПсА спостерігалась у пацієнтів 3-ї групи, дещо нижча – в групі 2, найменша – в 1-й групі. За особливостями суглобового синдрому серед пацієнтів до 40 та 40-50 років переважав олігоартрит (31,6% та 29,6%), з найменшою частотою поліартритичного варіанту в цих вікових групах (5,3% та 7,4%). Натомість, у пацієнтів віком більше 60 років поліартритичний варіант зустрічався найчастіше (57,1%) та не було випадків олігоартритичного варіанту. Псоріатичний спондиліт за частотою переважав в групах до 40 (21,1%) та 40-

50 років (29,6%). При цьому, ураження дрібних суглобів кистей та стоп переважало у віці до 40 років (42,0%), надалі – розподілялося з однаковою частотою в інших вікових групах (33,4% у віці 40-50 років, 35,0% у віці 50-60 років та 35,7% у віці більше 60 років).

Таким чином, в розділі 3.1 представлена клінічна характеристика суглобового синдрому у хворих на псоріатичний артрит, його взаємозв'язок з лабораторними та імунологічними показниками.

В першу чергу, слід відмітити паралелізм перебігу шкірного та суглобового синдромів у хворих на ПсА. Зокрема, у 99,0% початок захворювання на ПсА збігався із дебютом шкірних проявів псоріазу, а при первинному огляді спостерігалася виражена прогресія шкірної патології. За аналізу локалізації шкірних уражень у співвідношенні з клінічними особливостями суглобового синдрому було виявлено більшу частоту долонно-підшовного псоріазу у пацієнтів з ураженням дистальних відділів кистей та стоп, псоріазу шкірних складок – при псоріатичному олігоартриті, псоріазу волосистої частини голови при псоріатичному спондиліті, генералізованих уражень шкіри – при поліартритичному варіанті.

Окрім того, було відмічено поєднання ураження нігтьового ложа при артриті дистальних відділів кистей та стоп. Взаємозв'язок шкірного та суглобового синдромів у хворих на ПсА також простежується за аналізу індексу площі ураження та важкості псоріазу. Встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок між індексом розповсюдженості шкірних проявів псоріазу та візуальною аналоговою шкалою, а також функціональними порушеннями суглобів при ПсА. Також прямий кореляційний зв'язок встановлено при дослідженні розповсюдженості шкірних уражень та кількості уражених суглобів.

За результатами даного розділу також було встановлено, що серед проявів суглобового синдрому при псоріатичному артриті найбільш частим є ураження дистальних відділів кистей і стоп та поліартрит. Був встановлений прямий кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та кількістю

уражених суглобів. За проявами суглобового синдрому при тривалості захворювання 5-10 років найбільш часто зустрічалось ураження дрібних суглобів кистей та стоп. При збільшенні тривалості захворювання зменшувалась розповсюдженість активних проявів псоріатичного спондиліту та олігоартриту, збільшувався відсоток хворих з поліартритичним варіантом ураження.

Гендерні особливості перебігу псоріазу відрізняються більшою частотою розвитку у чоловіків поліартритичної форми захворювання і більшою мірою активності псоріатичного артриту, з появою ускладнень у вигляді остеолітичної форми. За віком - у пацієнтів до 40 років більш частим проявом суглобового синдрому є ураження дистальних відділів кистей і стоп, а також псоріатичний спондиліт, у пацієнтів більше 60 років - поліартритичний варіант.

3.2. Результати інструментальних методів дослідження хворих на псоріатичний артрит

До теперішнього часу питання про специфічність рентгенологічних критеріїв ПсА залишається відкритим. За даними J. M. Moll та V. Wright, найбільш характерними рентгенологічними ознаками ПсА є: ерозія верхівок кінцевих фаланг, анкілоз дрібних суглобів, асиметричність ураження суглобів, часте ураження дистальних міжфалангових суглобів та крижово-клубового зчленування [127].

Проте, незважаючи на численну кількість досліджень, до об'єктивних складнощів діагностики ПсА можна віднести відсутність практичних рекомендацій, де на сучасному рівні були б викладені питання променевої діагностики цієї патології. Усе це обумовлює довготривалий процес діагностики і, як наслідок, відстрочення початку лікування. Візуалізаційні дослідження залишаються найбільш інформативними в діагностиці захворювань суглобів та включають різноманітні методики, такі як

рентгенографія, сцинтиграфія, ультрасонографія (УЗД), магнітно-резонансна томографія (МРТ). Аналіз даних літератури підтвердив високий діагностичний потенціал рентгенографії, УЗД та МРТ при псоріатичному артриті (Filiprussi E., 2009; Kane D., 2010) [146].

В той же час, верифікація ПсА практикуючими лікарями здійснюється недостатньо. Рання діагностика псоріатичних уражень опорно-рухового апарату ускладнюється відсутністю специфічних лабораторних та рентгенологічних змін, а також наявністю багатьох спільних ознак з ревматоїдним артритом, подагрою та хворобою Бехтерева [54,66]. Особливо це стосується випадків, коли суглобовий синдром виникає раніше шкірних проявів [38,57,84]. Значна варіабельність клінічної картини ПсА, різноманітні поєднання між його клінічними синдромами, близькість до інших запальних захворювань суглобів і хребта, а також відсутність клініко-лабораторних облігатних і патогномонічних симптомів створюють великі труднощі на шляху до правильної та своєчасної діагностики цього захворювання [25, 27].

Тому метою даного розділу стала оцінка морфологічних проявів суглобового синдрому, а також інформативності рентгенографії, магнітно-резонансної томографії та ультразвукового дослідження у хворих з псоріатичною артропатією для верифікації активності процесу. В зв'язку з чим, було обстежено 100 хворих на ПсА, яким в комплексній діагностиці проводили рентгенологічне, ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження суглобів. Локальну активність запалення в суглобах оцінювали відповідно до модифікованого індексу активності синовіту з урахуванням таких клінічних проявів, як гіпертермія, набряк та болючість [65,162,172]. Рентгенологічне дослідження (РД) проводилось в стандартній прямій та боковій проекціях. Пацієнтам із ураженням суглобів стоп, кистей також проводилося рентгенографічне обстеження відповідних суглобів у прямій проекції [18].

При аналізі варіантів суглобового синдрому, із 100 пацієнтів у 36 (36,0%) верифіковано ураження дистальних міжфалангових суглобів

(ДМФС), з них ДМФС кистей були уражені у 23 (23,0%) хворих, ДМФС стоп – у 13 (13,%) пацієнтів, в 23 (23,0%) випадках – ураження інших дрібних суглобів кистей та стоп, в 14 (14,0%) – ураження колінних суглобів, 5 (5,0%) – гомілковоступневих, в 3 (3,0%) випадках – плечових, міжхребцевих – у 19 (19,0%) випадках, табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Локалізація уражень суглобів у хворих, включених в дослідження

Локалізація	Показник	
	абс.	%
ДМФС кистей	23	23,0
ДМФС стоп	13	13,0
Дрібні суглоби кистей та стоп	23	23,0
Колінні суглоби	14	14,0
Гомілковоступневі суглоби	5	5,0
Плечові суглоби	3	3,0
Міжхребцеві суглоби	19	19,0

За особливостями рентгенологічних симптомів ПсА у власному дослідженні стадію I за Steinbroker визначено у 29% хворих (29 чол.), стадію II за Steinbroker – у 36% пацієнтів (36 чол.), стадію III за Steinbroker – у 28% обстежених (28 чол.), стадію IV – у 7% хворих (7 чол.).

Таким чином, серед хворих, включених в дослідження, найбільше пацієнтів було з II рентгенологічною стадією, з однаковою часткою розподілялись пацієнти I та III стадії, з найменшою долею хворих IV стадії рис. 3.13.

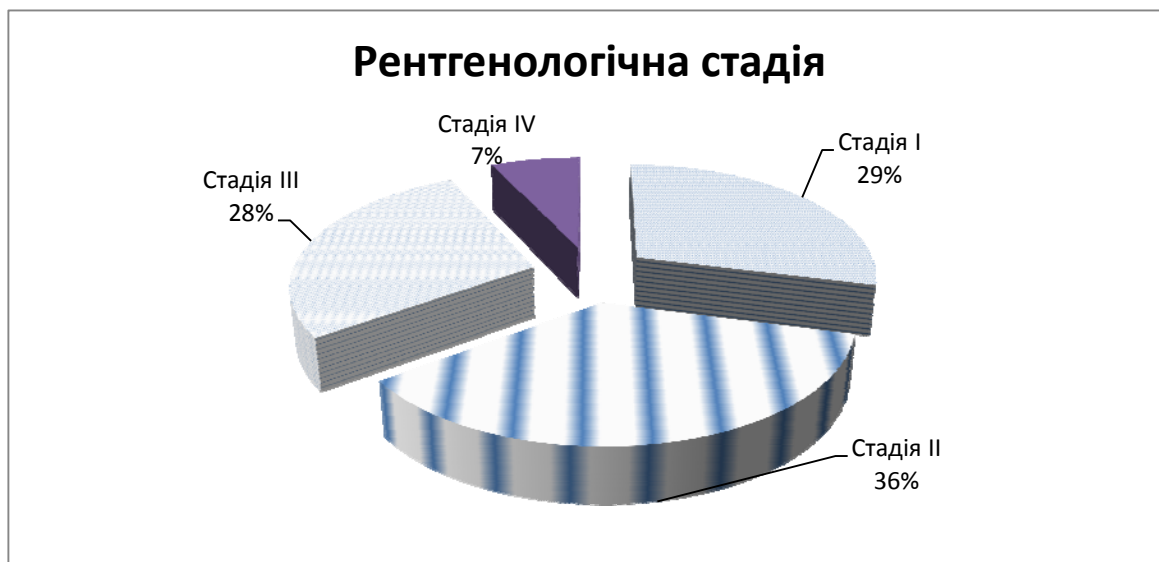


Рис. 3.13. Розподіл хворих, включених в дослідження, за рентгенологічною стадією.

При цьому, за характеристикою інших морфологічних змін у хворих з ПсА, включених в дослідження, були отримані результати, представлені в табл. 3.9. Зокрема, підвищення щільності та втрата структури периартикулярних тканин для I стадії характеризувались як мінімальні («+») та спостерігалась у 62,0% (18 з 29 пацієнтів), при II рентгенологічній стадії незначні зміни периартикулярних тканин («++») зареєстровано у 55,6% (20 з 36 хворих), при III стадії зареєстровано помірні периартикулярні зміни («+++») – 64,3% (18 з 28 обстежених), при IV діагностовано виражені рентгенологічні зміни периартикулярних тканин («++++») у 57,1% (4 із 7 випадків).

Мінімальний остеопороз («+») зареєстровано у 10,3% (3 з 36) хворих при I стадії, незначний «++» - 5,6% (2 з 36) при II стадії, помірний «+++» - у 10,7% (3 з 28 хворих) при III стадії, виражений («++++») – в 14% випадків при IV стадії (табл. 3.9).

Звуження суглобової щілини до 25,0% виявлялося у 13,8% обстежених (4 з 29) при I стадії, звуження на 25,0-50,0% - у 16,7% (6 з 36) пацієнтів з II стадією, на 50,0-75,0% - у 25,0% випадків (7 з 28) при III стадії та звуження більш ніж на 75,0% - у 42,9% (3 з 7) пацієнтів при IV рентгенологічній стадії.

Мінімальне руйнування замикальних пластин («+») верифіковане у 6,9% пацієнтів (2 з 29) при I стадії, незначне («++») – у 27,8% (10 з 36) при II стадії, помірне («+++») – у 35,7% хворих (10 з 28) при III стадії, виражене («++++») – у 57,1% пацієнтів (4 із 7) при IV стадії.

Деструкцію суглобової поверхні не було встановлено у пацієнтів з I рентгенологічною стадією, при цьому деструкцію до 25,0% діагностовано у 16,7% (6 хворих) за наявності II стадії, деструкцію до 25,0-50,0% суглобової поверхні у 32,0% (9 пацієнтів) при III стадії, деструкцію більш ніж 50,0% суглобової поверхні - у 42,9% (3-х) хворих при IV рентгенологічній стадії.

Порушення конгруентності (підвивихи, вивихи) суглобів не спостерігались у пацієнтів з I рентгенологічною стадією, незначне порушення конгруентності («+») - у 5,6% (2-х хворих) при II стадії, помірне порушення конгруентності («++») або підвивихи – у 17,9% (5 хворих) за наявності III стадії та значне порушення конгруентності або вивихи («+++») – у 28,6% (2-х пацієнтів) при IV стадії.

Анкілози були діагностовані у 7,1% (2-х пацієнтів) при III стадії та в 28,6% (2-х обстежених) при IV стадії, остеолізис, відповідно – в 7,1% хворих III стадії та 57,1% IV стадії (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Рентгенологічні ознаки ураження суглобового апарату при
псоріатичному артриті**

Показник	Стадія I n=29		Стадія II n=36		Стадія III n=28		Стадія IV n=7	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підвищення щільності та втрата структури періартикулярних тканин	18	62,0	20	55,6	18	64,3	4	57,1

Продовження табл.3.9

Показник	Стадія I n=29		Стадія II n=36		Стадія III n=28		Стадія IV n=7	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Остеопороз	3	10,3	2	5,6	3	10,7	1	14,0
Звуження суглобової щілини (%)	4	13,8	6	16,7	7	25,0	3	42,9
Руйнування замикальних пластин	2	6,9	10	27,8	10	35,7	4	57,1
Деструкція суглобової поверхні (%)	-	-	6	16,7	9	32,0	3	42,9
Порушення конгруентності (підвивих, вивих)	-	-	2	5,6	5	17,9	2	28,6
Анкілозування	-	-	-	-	2	7,1	2	28,6
Лізис	-	-	-	-	2	7,1	4	57,1

Таким чином, рентгенологічні зміни включали наступні прояви: найчастіше зустрічалися: підвищення щільності та втрата структури периартикулярних тканин (60,0%, 60 чол.), нерівномірне звуження суглобової щілини (20,0%, 20 чол.), руйнування замикальних пластин (26,0%, 26 чол.), крайова деструкція у вигляді узур (18,0%, 18 чол.). Більш рідкими проявами були: остеопороз епіметафізів (9,0%, 9 чол.), вивихи та підвивихи (9,0% 9 чол.), кісткові анкілози (4,0%, 4 чол.) та остеолізис (6,0%, 6 чол.), рис. 3.14.

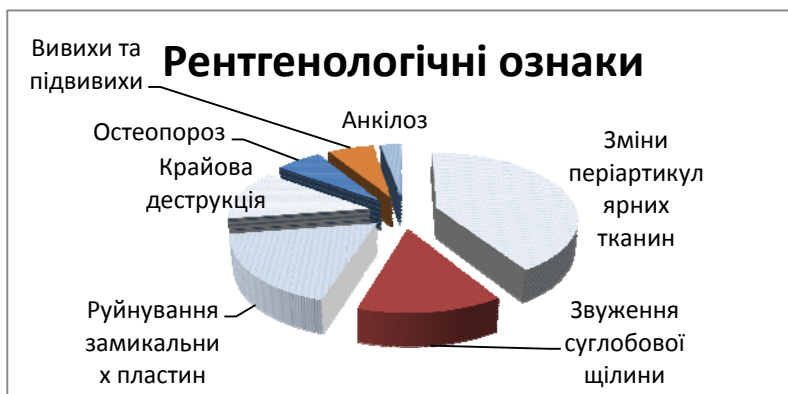


Рис. 3.14. Розповсюдженість рентгенологічних проявів у хворих на псоріатичний артрит.

Для прикладу, при аналізі рентгенограм у пацієнта з ПсА, при ураженні суглобів кисті спостерігався розвиток ерозивних змін в ділянці дистальних міжфалангових суглобів, осьове ураження трьох суглобів одного пальця. Частою рентгенологічною ознакою були проліферативні зміни у вигляді кісткових розростань навколо основи та верхівки фаланг, а також в ділянці прикріплення зв'язок до кісток, сухожиль та капсул суглобів. Спостерігались резорбції епіфізів і діафізів кісток суглобів, що були залучені у патологічний процес (рис. 3.15).



Рис.3.15 Рентгенологічна картина псоріатичного артриту дистальних міжфалангових суглобів

У хворих на ПсА рентгенографія є одним з об'єктивних методів діагностики і повинна включати дослідження кистей, стоп, хребта, а при необхідності і інших суглобів. Для діагностики ПсА велике значення має ураження дистальних міжфалангових суглобів та деструктивні зміни в них. Причому, ерозивні зміни цих суглобів зустрічаються частіше, ніж в проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових, плеснофалангових суглобах, як і частота анкілозів дистальних міжфалангових суглобів вища, ніж частота анкілозів інших суглобів.

Таким чином, променева діагностика ПсА, внесла значний вклад у виявленні уражень опорно-рухового апарату при псоріазі і до теперішнього часу залишається одним з основних методів діагностики. Разом з тим, питання ранньої діагностики ПсА на сьогодні залишаються надзвичайно актуальними. І, якщо рентгенологічне дослідження залишається найбільш доступним методом візуалізації ПсА, цей метод не дозволяє в повній мірі провести оцінку тих суглобових структур, ураження яких має важливе клінічне значення, при цьому створюється значне променеве навантаження на організм пацієнта. Окрім того, повідомлення про можливості УЗД та МРТ в діагностиці ПсА представлені, в основному, в зарубіжній літературі. У вітчизняній літературі є лише поодинокі дослідження про можливості МРТ в діагностиці ПсА.

Зокрема, при рентгенологічному дослідженні не вдається отримати об'єктивну картину стану синовіальної оболонки та навколосуглобових зв'язок. В нашому дослідженні зміни навколосуглобових тканин встановлені лише у 60,0% обстежених пацієнтів, в той же час, як при ПсА насамперед уражаються місця прикріплення сухожиль. Тому особливу увагу ми приділили оцінці стану сухожильно-зв'язкового апарату.

Зокрема, при МРТ суглобів у хворих на ПсА часто реєструвалося запалення синовіальної оболонки (79,0% пацієнтів). Ентезити спостерігалися у 84 хворих. При цьому, набряк навколосуглобових тканин було відмічено

лише у 65,0% (65 обстежених). У великої кількості хворих, включених в дослідження (35,0%), синовіїти та ентезити мали субклінічний перебіг.

Розповсюдженість теносиновіїтів та ентезитів при МРТ представлена в таблиці 3.10. Синовіїт без супутнього ентезиту верифікований у 16,0% хворих, ізольований ентезит – у 21,0%, поєднаний перебіг синовіїту та ентезиту – у 63,0% обстежених. Тобто у більшості спостережень поява рідини в синовіальній піхві сухожилля поєднувалася з втратою типової структури сухожилля та його потовщенням.

Таблиця 3.10

**Розповсюдженість синовіїтів та ентезитів у хворих на ПсА за даними
магнітно-резонансної томографії**

Показник	Розповсюдженість	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Ізольований ентезит	21	21
Синовіїт	16	16
Синовіїт+ентезит	63	63
Всього	100	100,0

Тобто, при ПсА первинною локалізацією патологічного процесу є не лише синовіальна оболонка, а кістка і ентези, при цьому останні мають першорядне значення. Отже, синовіїт при цій патології носить вторинний характер, так як запальний процес із уражених ентезів поширюється на синовіальну оболонку [84].

За аналізу інших морфологічних проявів ПсА при МРТ було встановлено особливості, наведені в таблиці 3.11. Поява рідини в суглобах мала місце у переважного числа пацієнтів 92 (92,0%), лише у 8 хворих (8,0%) спостереженнях рідина була відсутня. Локальна синовіальна проліферація виявлена у 37 пацієнтів, проте у 57,0% визначалось дифузне потовщення синовіальної оболонки. Зміни хряща верифіковані у 85 пацієнтів, з них потовщення хряща було виявлене у 62 хворих, а в 23 випадках мало місце

стоншення хряща, яке у ряді спостережень супроводжувалося зміною контурів у вигляді нерівності і нечіткості. Кісткові ерозії спостерігались у 18 пацієнтів (18,0%), з них 12 (12,0%) - в голівках п'ясткових кісток, 6 – в дистальних міжфалангових суглобах (6,0%). Остеофіти зареєстровані у 8 хворих (8,0%). За уточнення характеру перебігу ентезитів, морфологічні зміни сухожилок характеризувались потовщенням у 61,0% хворих і дегенеративними змінами – у 23,0% обстежених (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Основні інструментальні ознаки запального процесу у хворих з псоріатичним артритом при магнітно-резонансній томографії

Ознаки	Показник	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Рідина	92	92,0
Проліферація синовіальної оболонки:		
• дифузна	57	57,0
• локальна	27	27,0
Зміни хряща		
• потоншення	62	23,0
• потовщення	23	62,0
Кісткові ерозії	18	18,0
Остеофіти	8	8,0
Зміни сухожилок		
• потовщення	61	61,0
• дегенеративні зміни	23	23,0

З метою дослідження клінічного значення МРТ-ознак, був проведений кореляційний аналіз та виявлено взаємозв'язок кількості внутрішньосуглобової рідини та ШОЕ ($r=0,38$, $p<0,05$), потовщення

сухожилок та вмісту СРП ($r=0,42$, $p<0,02$). Дані представлені на рис. 3.16 та рис. 3.17.

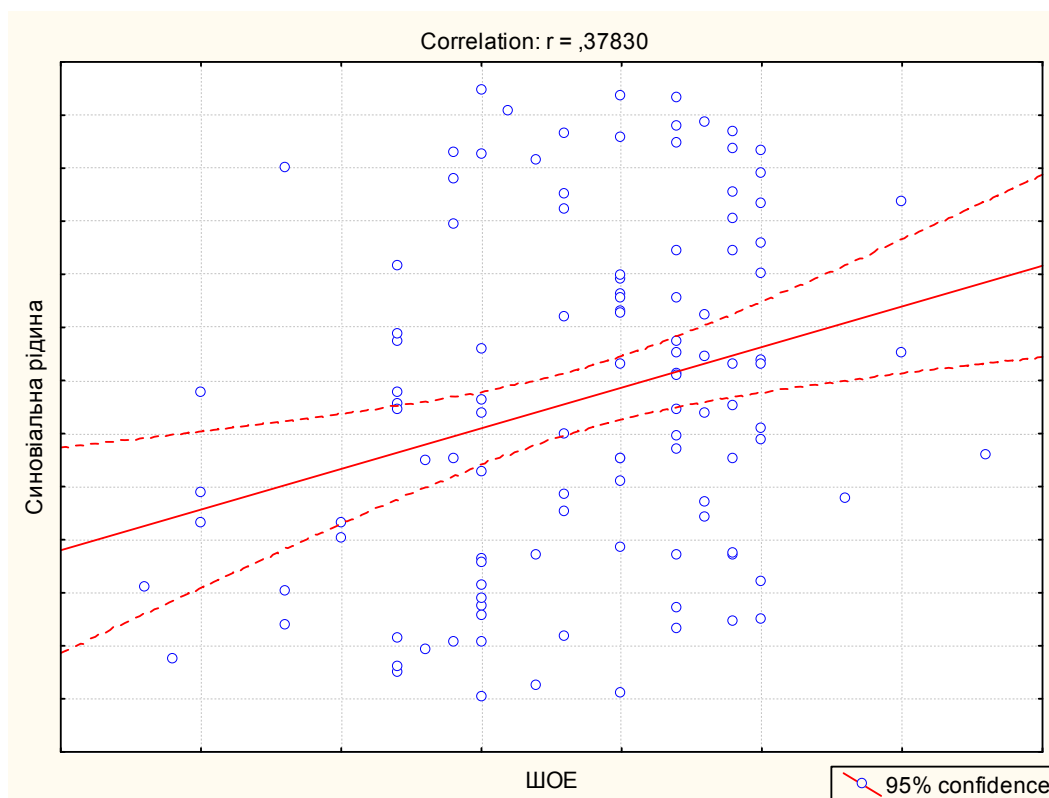


Рис. 3.16. Кореляційний зв'язок між кількістю синовіальної рідини та швидкістю осідання еритроцитів.

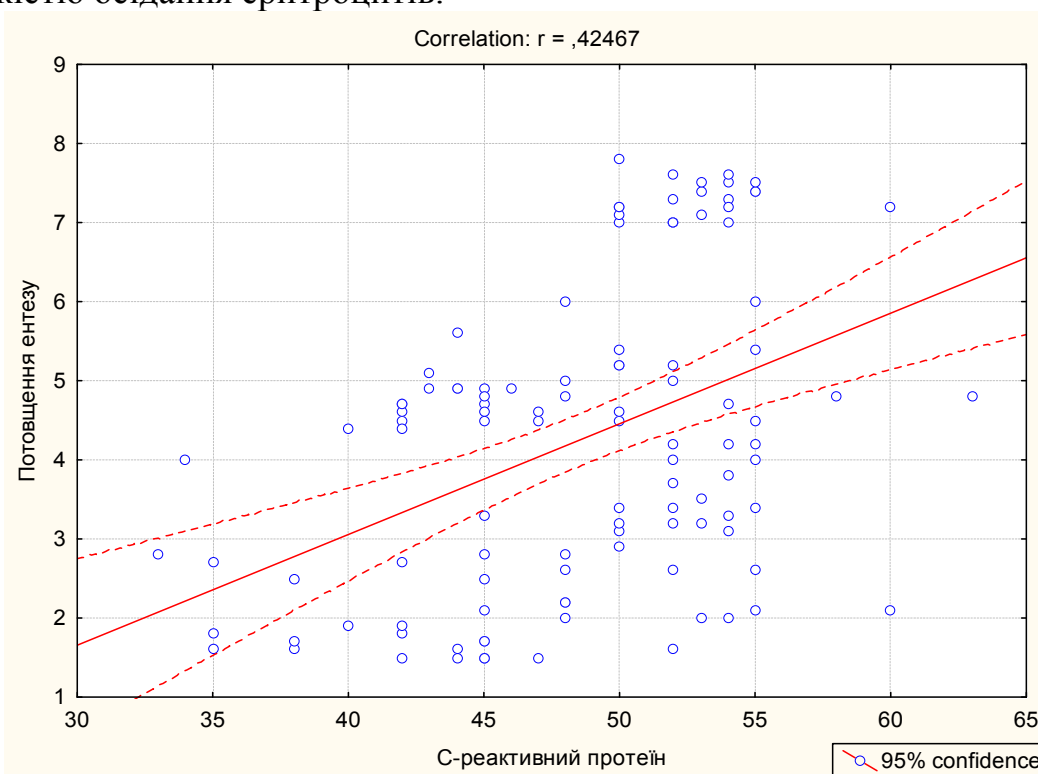


Рис. 3.17. Кореляційний зв'язок між вираженістю ентезиту та С-реактивним протеїном.

Згідно результатів інструментальних методів дослідження у хворих на ПсА, таких як рентгенографія та магнітно-резонансна томографія, слід звернути увагу на деякі особливості. При розвитку патологічного процесу відзначається ураження дистальних міжфалангових суглобів із деструктивними змінами та формуванням ерозій. Дуже характерним для ПсА є розвиток реактивного синовііту та ентезиту. Ентезит це запальний процес в ділянці прикріплення до кістки зв'язок, сухожилля та суглобової капсули. Тобто ентезит можемо вважати специфічною та патогномонічною ознакою ПсА.

Ентез в даний час розглядається як окремий орган із високою метаболічною активністю і особливостями імунopatологічних порушень. Він являє собою місце з'єднання сухожилля, зв'язки або капсули суглоба із кісткою. У цьому плані ПсА можна розглядати з позицій «генералізованої ентезопатії».

Ультразвукове дослідження стало додатковим методом в комплексній діагностиці ПсА. Результати проведеного дослідження показали, що у хворих з ПсА виявляється ураження усіх анатомічних структур суглоба з поліморфізмом ультразвукової картини. Найбільш розповсюдженими змінами в суглобах у хворих ПсА були: збільшення кількості внутрішньосуглобової рідини (90,0%), зміни хряща у вигляді стоншення (56,0%) або потовщення (17,0%).

У променезап'ясткових суглобах максимальна товщина рідини в суглобах склала 6 мм, в гомілковоступневих - 8 мм. Максимальна товщина рідини в дрібних суглобах складала 2 мм. В нашому дослідженні переважав однорідний випіт в порожнину суглоба (75,6%, 68 із 90 хворих), неоднорідність випоту (24,4%) була обумовлена появою на фоні анехогенного вмісту гіперехогенних перетинок, суспензії або солідних включень.

Ультразвукова картина змін зв'язок і сухожиль включала ентезопатії власної зв'язки надколінника і сухожилля чотириглавого м'яза стегна, а також

теносиновіїти. При ентезопатіях власних зв'язок надколінників і сухожилів квадрицепсів в усіх спостереженнях відзначалися потовщення зв'язки в місці прикріплення, втрата типової шаруватої структури, поява дрібних гіперехогенних включень (58,0%). Зміни з боку кістки при ентезопатіях проявлялися у вигляді нерівності кортикального шару. У ряду хворих (20,0%) відзначалося значне зниження ехогенності власної зв'язки надколінка в місці прикріплення кістки, також з втратою типової структури. Це були пацієнти з високою активністю захворювання, і видима клінічна картина розцінювалася нами як ентезит (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Основні інструментальні ознаки запального процесу у хворих з псоріатичним артритом при магнітно-резонансній томографії

Ознаки	Показник	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Рідина	90	90,0
Проліферація синовіальної оболонки:		
• дифузна	53	53,0
• локальна	25	25,0
Зміни хряща		
• потоншення	56	56,0
• потовщення	17	17,0
Кісткові ерозії	10	10,0
Остеофіти	8	8,0
Зміни сухожилок		
• потовщення	58	58,0
• дегенеративні зміни	20	20,0

У великої кількості обстежених визначалося дифузне потовщення синовіальної оболонки (53,0%), в той час як локальна синовіальна проліферація виявлена у 35,0% пацієнтів. В 56,0% випадках мало місце стоншення хряща, у 17,0% хворих – потовщення хряща зі зміною нормальної ехоструктури (табл. 3.8). З літературних даних відомо, що низька ехогенність

синовіальної оболонки обумовлена її набряком на тлі активного запалення, і ця закономірність знаходить відображення в клінічній картині ураження дрібних суглобів кистей і стоп в нашому дослідженні. Незрозумілим залишається переважне підвищення ехогенності синовіальної оболонки в колінних суглобах. Можливо, це пов'язано з більш раннім розвитком сполучної тканини синовіальної мембрани в цій локалізації.

Кісткові ерозії за даними ультразвукового дослідження виявлені тільки у 10 пацієнтів (табл. 3.8), тоді як при магнітно-резонансній томографії частота виявлення цього симптому була вищою. Проте літературні дані свідчать про більшу чутливість ехографії у виявленні ерозій в порівнянні з класичною рентгенографією [58].

Тобто УЗД суглобів при ПсА має ряд суттєвих переваг. Метод високої достовірності, інформативності та неінвазивності (на відміну від артроскопії), доступний та економічний. УЗД не має протипоказань, дає можливість візуалізувати м'які тканини суглоба, проводити багаторазові повторні дослідження. Однією із переваг УЗД є також можливість визначення ранніх патологічних змін при даному захворюванні, що дозволяє проводити діагностику на початку патологічного процесу, визначати стадію захворювання, і найголовніше – здійснювати диференційну діагностику різних видів артропатій.

В ході УЗД ми встановили певні відмінності візуалізаційної картини залежно від локалізації змін. Так, для ураження колінних суглобів характерні: велика частота неоднорідного випоту в порожнину суглоба, проліферація синовіальної оболонки дифузного або осередкового характеру, з високою ехогенністю синовіальної мембрани та зниженою васкуляризацією, а також зміни сухожильно-зв'язкового апарату у вигляді ентезопатій.

В той же час, для ранньої діагностики та підбору необхідної програми фармакотерапії псоріатичного артриту необхідне співставлення діагностичної чутливості лабораторних, рентгенологічних, ультразвукових

методів, МРТ. Досліджень, присвячених порівняльній діагностиці ПсА із застосуванням різних методів візуалізації проводилося на сьогоднішній день недостатньо.

Для порівняння чутливості різних методів візуалізації у хворих з ПсА у всіх пацієнтів (n=100) досліджувались парні колінні суглоби, гомілковоступневі, променевоzap'ясткові, а також дрібні суглоби кистей та стоп.

Для оцінки суглобового синдрому та порівняння діагностичної чутливості були обрані три методи візуалізації: магнітно-резонансна томографія, ультразвукове та рентгенологічне дослідження суглобів. За даними різних методів (рис. 3.17) рідина виявлялася у 92,0% за даними МРТ, 90,0% випадках при УЗД та 78,0% випадків при рентгенографії. Таким чином, інформативність МРТ щодо цього симптому переважала рентгенологічний метод на 14,0%, інформативність УЗД була на 12,0% більше рентгенографії (рис. 3.17).

Потовщення синовіальної оболонки виявлено у 84,0% випадках за даними МРТ, 78,0% – за результатами УЗД та у 34,0% випадках при рентгенографії, з вигодою перевагою інформативності перших двох методів візуалізації (МРТ – 50,0%, УЗД – 34,0%). Різниця діагностичної інформативності була отримана також при дослідженні змін хрящової тканини: 85,0% - МРТ, 73,0% - УЗД та 37,0% - рентгенографія .

Відносно кісткових ерозій інформативність запропонованих методів вірогідно не відрізнялась і склала для МРТ - 18,0%, УЗД – 10,0%, рентгенографії – 14,0%. Остеофіти були верифіковані у 8,0% при всіх методах візуалізації. Запальні зміни сухожилок встановлені у 84,0% випадках за застосування МРТ, 78,0% обстежених при УЗД та 60,0% при проведенні рентгенографії, рис. 3.17.

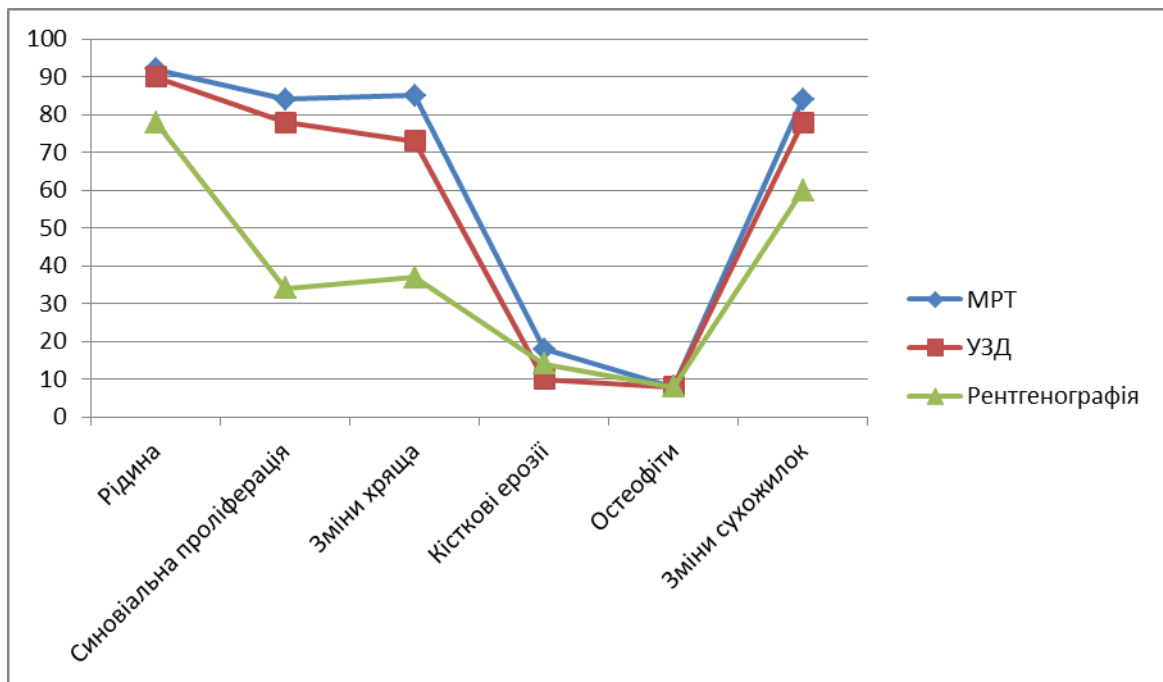


Рис. 3.17. Порівняння інформативності різних методів візуалізації у хворих на псоріатичний артрит.

Таким чином, в розділі 3.2. розглянуто результати дослідження інформативності рентгенологічного дослідження, ультрасонографії та магнітно-резонансної томографії у хворих на псоріатичний артрит.

Рентгенологічна семіотика у хворих на псоріатичну артропатію включала наступні прояви: підвищення щільності та втрата структури періартикулярних тканин, нерівномірне звуження суглобової щілини, руйнування замикальних пластин, крайова деструкція у вигляді узур. Більш рідкими проявами були: остеопороз епіметафізів, вивихи та підвивихи, кісткові анкілози та остеолізис.

При МРТ суглобів у хворих на ПсА часто реєструвалося запалення синовіальної оболонки та ентезити, причому у великої кількості хворих, включених в дослідження, синовіїти та ентезити мали субклінічний перебіг. Таким чином, при ПсА первинною локалізацією патологічного процесу є не синовіальна оболонка за рахунок розвитку реактивного синовіїту, а ентези, при цьому останні мають першорядне значення. Було встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок кількості внутрішньосуглобової рідини та ШОЕ, потовщення сухожильок та вмісту СРП.

В ході УЗД виявлено особливості візуалізаційної картини залежно від локалізації змін. При ультрасонографії суглобів у хворих на ПсА часто візуалізується велика кількість неоднорідного випоту в порожнину суглоба, проліферація синовіальної оболонки дифузного або осередкового характеру з високою ехогенністю синовіальної мембрани та зниженою васкуляризацією, а також зміни сухожилково-зв'язкового апарату у вигляді ентезопатій.

За оцінки діагностичної цінності різних методів візуалізації було встановлено, що найбільш інформативними методами для виявлення уражень суглобового апарату при ПсА є магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження, інформативність рентгенографії була меншою щодо оцінки наявності рідини, стану синовіальної оболонки, змін хряща та діагностики ентезопатій.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Проценко Г. О. Імунологічні особливості у хворих на псоріатичний артрит та їх кореляційні співвідношення з клінічними та функціональними змінами опорно-рухового апарату / Г. О. Проценко, Т. І. Гавриленко, В. В. Качур // Укр. ревматол. журн. – 2014. – N2(56) – С. 51 – 55. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовці статті до друку).*
2. Проценко Г. О. Характеристика суглобового синдрому за умов псоріатичної артропатії, можливість різних методів візуалізації / Г. О. Проценко, В. В. Качур // Ортопедія, травматологія та протезування. – 2014. - N3 – С. 48 – 53. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовці статті до друку).*

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

4.1. Взаємозв'язок варіантів суглобового синдрому та характер ураження шкіри у хворих на псоріатичний артрит з лабораторними та імунологічними показниками.

Задачею даного розділу було дослідити взаємозв'язок клінічних, лабораторних та імунологічних показників у хворих на ПсА. Для досягнення даної мети були проаналізовані дані загального аналізу крові, ШОЕ, біохімічного дослідження з визначенням рівня сечової кислоти (мкмоль/л), глюкози крові (ммоль/л), креатиніну (мкмоль/л) та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ – мл/хв). Серед параметрів імунограми визначали вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3+) - кількість Т-лімфоцитів з антигенними детермінантами CD4+ (Т-хелперів), CD8+ (Т-супресорів), CD16+ (N-кілерів). Окрім того, досліджували рівень субпопуляції В-лімфоцитів (CD19+). Імунорегулюючий індекс (ІРІ) визначали по співвідношенню CD4+/CD8+. Аналізувався також рівень рівень IgA, IgG, IgM та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Окрім того - вміст С-реактивного протеїну.

При дослідженні лабораторних та імунологічних показників, а також даних за шкалами PASI та HAQ, залежно від тривалості захворювання, всі хворі (n=100) були розподілені на три групи – з тривалістю захворювання на ПсА до 5-ти років (група А), тривалістю захворювання на ПсА 5-10 років (група Б) та більше 11 років (група В). При цьому, були отримані дані, що представлені в табл. 4.1. Так, у пацієнтів групи Б та групи В індекс площі ураження та важкості псоріазу ($p<0,05$), а також ступінь функціональних порушень за шкалою HAQ були вірогідно більшими, ніж в групі А ($p<0,05$), табл. 4.1. За аналізу лабораторних показників: не було отримано вірогідної різниці між групами відносно рівня еритроцитів ($p>0,05$), гемоглобіну ($p>0,05$), тромбоцитів ($p>0,05$), ШОЕ ($p>0,05$), а також вираженості глікемії ($p>0,05$). При прогресуванні захворювання відмічено більш високий рівень лейкоцитозу в групі В ($p<0,05$), табл. 4.1. В той же час, при прогресуванні

ПсА, встановлено достовірно більш високий рівень креатиніну ($p<0,05$), С-реактивного протеїну ($p<0,05$) та сечової кислоти ($p<0,05$), вірогідне зниження швидкості клубочкової фільтрації ($p<0,05$), табл. 4.1.

За даними літератури, ураження нирок при ПсА проявляється в розвитку псоріатичної нефропатії, дифузного гломерулонефриту або амілоїдозу, причиною чому може бути системне запалення, що, у свою чергу, є додатковим фактором серцево-судинного ризику [14].

Таблиця 4.1

**Клініко-лабораторні показники в залежності від тривалості
захворювання у хворих на псоріатичний артрит**

Показник	Група А n=32	Група Б n=39	Група В n=29
PASI	12,6±5,7	25,7±4,5*	27,7±4,7*
HAQ	1,13±0,11	1,46±0,14*	1,50±0,12*
Еритроцити, ($\times 10^{12}/л$)	4,64±0,95	4,54±0,87	4,67±1,1
Гемоглобін, г/л	124,0±9,82	120,5±8,81	126,0±20,5
Лейкоцити, ($\times 10^9/л$)	8,65±1,12	9,88±1,21	11,50±1,28*
Тромбоцити, ($\times 10^9/л$)	266,8±25,5	256,2±23,2	262,8±18,1
ШОЕ, мм/год	26,2±5,0	27,4±2,6	30,7±4,2
Креатинін, мкмоль/л	72,2±5,2	95,7±6,5*	115,5±8,8**
ШКФ, мл/хв	75,4±5,21	59,5±4,19*	52,3±4,56**
Глюкоза, ммоль/л	5,43±1,27	5,25±1,42	5,32±1,81
Сечова кислота, мкмоль/л	266,2±45,8	380,6±32,5*	443,4±43,9**
С-реактивний протеїн, мг/мл	18,3±3,5	23,7±3,3	32,5±4,2*

Примітка. Різниця показників вірогідна у порівнянні з групою А: * - $P<0,05$;

** - $P<0,01$.

Одним із найбільш суперечливих біохімічних досліджень при ПсА є визначення сечової кислоти в сироватці крові. Вважається, що міра залучення шкіри в патологічний процес при ПсА прямо пропорційна концентрації сечової кислоти, хоча в інших дослідженнях це не знайшло підтвердження [14].

В нашому дослідженні було встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок між кількістю уражених суглобів та рівнем сечової кислоти в сироватці крові ($r=0,46$, $p<0,05$), рис. 4.1.

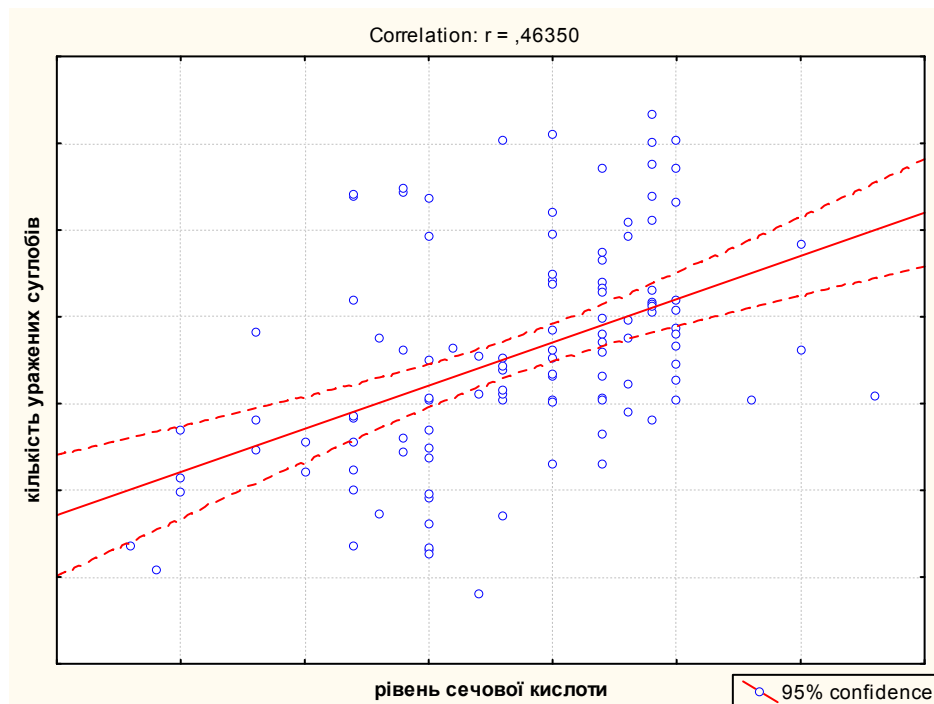


Рис. 15. Кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та кількістю уражених суглобів у хворих на псоріатичний артрит.

За результатами роботи встановлено також достовірну різницю деяких показників імунограми: більш високий рівень Т-лімфоцитів (CD3+, $p<0,05$) за рахунок Т-хелперів (CD4+, $p<0,05$), IgG-цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD16+, $p<0,05$), а також В-лімфоцитів (CD19+, $p<0,05$) при тривалості захворювання більше 2-х та 10-ти років ($p<0,05$), ніж тривалість захворювання ПсА до 2-х років, табл. 4.1.2.

Подібні зміни спостерігались щодо імуnoreгуляторного індексу ($p<0,05$), відмічені вірогідні зміни цитотоксичних Т-клітин (CD8+), з підвищенням в 2-й ($p<0,05$) та зниженням в 3-й групі ($p<0,05$), приріст рівня

IgA, IgG та IgM в групах Б ($p<0,05$) та В ($p<0,05$) щодо групи А ($p<0,05$), табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Імунологічні показники в залежності від тривалості захворювання у хворих на псоріатичний артрит

Імунологічні показники	Група А до 5 років n=32	Група Б 5-10 років n=39	Група В більше 10 років n=29
Т-лімфоцити CD3+ - віднос., % - абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	68,23 $\pm$ 9,81 2,12 $\pm$ 0,22	75,42 $\pm$ 6,92 1,95 $\pm$ 0,19	75,50 $\pm$ 8,41 2,41 $\pm$ 0,27
Т-хелпери, CD4+ - віднос., % - абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	40,20 $\pm$ 2,84 1,22 $\pm$ 0,06	44,05 $\pm$ 2,83 1,38 $\pm$ 0,05	52,86 $\pm$ 3,11* ^o 1,56 $\pm$ 0,07* ^o
Цитотоксичні Т-клітини CD8+ - віднос., % - абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	20,62 $\pm$ 1,56 0,68 $\pm$ 0,02	26,86 $\pm$ 2,06* 0,73 $\pm$ 0,03	27,85 $\pm$ 2,43* 0,75 $\pm$ 0,03*
Т-лімфоцити CD16+ - віднос., % - абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	4,28 $\pm$ 0,31 0,11 $\pm$ 0,02	4,49 $\pm$ 0,32 0,12 $\pm$ 0,02	5,5 $\pm$ 0,41* ^o 0,17 $\pm$ 0,02* ^o
В-лімфоцити CD19+ - віднос., % - абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	22,15 $\pm$ 2,70 0,81 $\pm$ 0,07	27,97 $\pm$ 2,41* 0,92 $\pm$ 0,06	28,18 $\pm$ 2,73* 0,99 $\pm$ 0,06*
IPI (CD4+/CD8+)	1,79 $\pm$ 0,12	1,89 $\pm$ 0,13	2,09 $\pm$ 0,13*
IgA, г/л	2,84 $\pm$ 0,36	2,77 $\pm$ 0,52	3,70 $\pm$ 0,40*
IgG, г/л	11,5 $\pm$ 0,49	13,2 $\pm$ 0,58*	15,6 $\pm$ 0,76* ^o
IgM, г/л	1,11 $\pm$ 0,08	1,33 $\pm$ 0,07*	1,41 $\pm$ 0,06*
ЦІК, ОД	42,5 $\pm$ 3,8	54,9 $\pm$ 4,8*	65,0 $\pm$ 6,2* ^o

Примітки: 1 - Різниця показників достовірна в порівнянні із групою А: * - $P<0,05$; 2 - Різниця показників достовірна в порівнянні із групою Б: ° - $P<0,05$.

Наступною задачею було встановити залежність при дослідженні ступеня функціональної недостатності, лабораторних та імунологічних показників у відповідності з індексом площі ураження та важкості псоріазу, табл.4.3-4.4. В даному випадку, при значенні індексу площі ураження та

важкості псоріазу до 10 балів хворі відносились до 1-ї групи, індексу PASI 10-20 балів – до 2-ї групи, індексу PASI більше 20 балів – до 3-ї групи. Зокрема, можна відмітити прогресування функціональної недостатності опорно-рухового апарату при більших значеннях за шкалою PASI при ($p<0,05$).

Згідно отриманих даних, було встановлено вірогідне підвищення рівня лейкоцитів ($p<0,05$) та ШОЕ ($p<0,05$). Серед біохімічних показників - вмісту креатиніну ($p<0,05$) та сечової кислоти ($p<0,05$), зниження ШКФ ($p<0,05$). При дослідженні такого неспецифічного біомаркери, як С-реактивний протеїн, отримані більш високі значення при прогресуванні захворювання на псоріаз ($p<0,05$).

Таблиця 4.3

Лабораторні показники в залежності від індексу площі ураження та важкості псоріаза

Показник	PASI I (група 1)	PASI II (група 2)	PASI III (група 3)
HAQ	1,21±0,11	1,46±0,12*	1,50±0,12*
Еритроцити, ($\times 10^{12}/л$)	4,74±0,82	4,58±1,07	4,67±1,21
Гемоглобін, г/л	123,5±8,82	123,5±4,76	128,0±10,6
Лейкоцити, ($\times 10^9/л$)	8,15±1,12	9,23±0,81	11,3±1,28*
Тромбоцити, ($\times 10^9/л$)	251,8±17,4	252,2±24,1	259,2±12,8
ШОЕ, мм/год	14,1±2,8	30,4±3,2*	52,5±4,7*°
Креатинін, мкмоль/л	87,2±5,2	95,7±5,4*	114,9±6,8*°
ШКФ, мл/хв	73,9±5,9	59,1±4,1*	48,8±3,7*°
Глюкоза, ммоль/л	5,45±1,81	5,32±1,28	5,49±1,71
Сечова кислота, мкмоль/л	331,5±29,8	426,5±32,7*	458,6±37,7*
СРП, мг/л	12,4±5,2	29,8±5,8*	36,0±5,2*

Примітки: 1 - Різниця показників достовірна в порівнянні із групою 1: * - $P<0,05$; 2 - Різниця показників достовірна в порівнянні із групою 2: ° - $P<0,05$.

Окрім того, при проведенні кореляційного аналізу було встановлено вірогідну залежність між рівнем сечової кислоти та розповсюдженістю шкірних уражень у хворих на псоріатичний артрит ($r=0,38$, $p<0,05$), рис. 4.2.

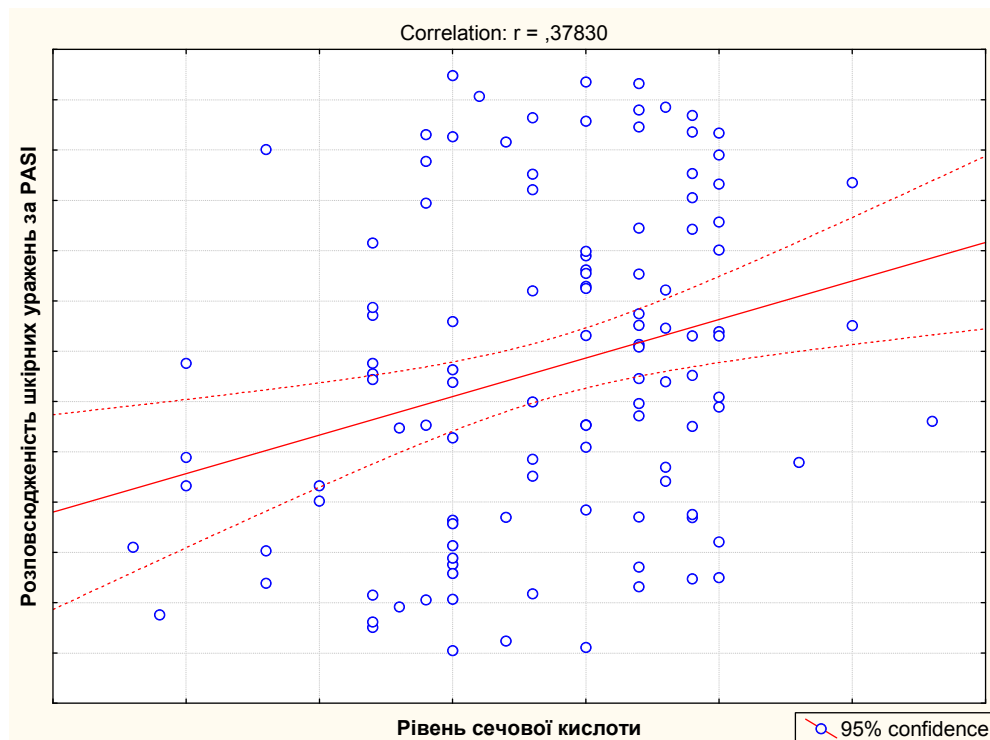


Рис. 4.2. Кореляційний зв'язок між розповсюдженістю шкірних уражень та рівнем сечової кислоти у хворих на псоріатичний артрит.

Відомо, що серед причин розвитку ПсА віділяють багато складових, серед яких імунологічні фактори відіграють вирішальну роль, при цьому патогенез псоріазу полягає в активації клітинного імунітету у пацієнтів, що схильні до цього захворювання [113].

Зокрема, у нашому дослідженні про імунологічні порушення свідчить підвищення рівня CD3+ Т-лімфоцитів, особливо CD4+ Т-хелперів та цитотоксичних CD16+ Т-лімфоцитів, також CD19+ В-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ при прогресуванні ПсА.

Можливо, послідовність розвитку патологічного процесу при псоріатичній хворобі полягає в наступному. За рахунок формування дефектних кератиноцитів активується місцевий імунітет, утворюються аутоантигени — це призводить до пошкодження власних тканин та

спостерігається розвиток аутоімунної реакції, відбувається гіперпродукція клітин-посередників, підвищується синтез імуноглобулінів, особливо IgA, які є основною складовою при гіперпродукції циркулюючих імунних комплексів.

Отримані у власному дослідженні дані підтверджуються результатами інших досліджень. Так, за останніми даними, важливим моментом в патогенезі псоріазу вважається порушення взаємодії Т-клітин і кератиноцитів. Порушення процесів проліферації та диференціювання кератиноцитів при псоріазі розглядається як наслідок надмірної продукції цитокінів, що є результатом неадекватної активації Т-клітинної ланки імунітету. CD4⁺ Т-лімфоцити, проникаючи в епідерміс, за допомогою цитокінів взаємодіють з кератиноцитами, стимулюючи стовбурові клітини до проліферації. Одночасно відбувається підвищення вмісту кератиноцитів, інтегринів та хемоатрактантів, що сприяє міграції нових клітин в ділянки ураження. Останні активуються продуктами Т-клітин, лейкоцитів і мононуклеарів зі зміненим профілем цитокінів, що і підтримує подальшу проліферацію кератиноцитів у псоріатичних вогнищах. Таким чином, у хворих псоріазом Т-клітини знаходяться в стані підвищеної активності [16].

При дослідженні вмісту Т-лімфоцитів (CD3⁺), Т-хелперів (CD4⁺), рівня цитотоксичних лімфоцитів CD16⁺, співвідношення CD4⁺/CD8⁺, а також вмісту В-лімфоцитів CD19⁺ встановлено вірогідні зміни, співставлені з індексом розповсюдженості та важкості псоріазу ($p < 0,05$), табл. 4.4. Відмічено також зниження вмісту цитотоксичних Т-клітин в групах з середнім та важким ступенем перебігу псоріазу щодо 1-ї групи ($p < 0,05$). Із показників гуморального імунітету вірогідні зміни встановлені відносно рівня IgA ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,05$) та IgM ($p < 0,05$) при прогресуванні захворювання. Більш високий рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) відмічено в групі 3 відносно груп 1-2 ($p < 0,05$), табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Імунологічні показники в залежності від індексу площі ураження та
важкості псоріаза**

Показник	PASI I (гр.1) n=37	PASI II (гр.2) n=45	PASI III (гр.3) n=18
T-лімфоцити CD3+			
- віднос.,%	62,8±3,17	75,9±3,73*	80,9±5,29 **
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	1,98±0,08	2,22±0,07*	2,58±0,15**
T-хелпери CD4+			
- віднос.,%	33,2±2,2	41,2±2,3*	49,4±1,7 **
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	1,42±0,22	1,47±0,29	1,69±0,08*
Цитотоксичні Т-клітини CD8+			
- віднос.,%	15,7±2,1	21,6±1,3*	23,2±1,1**
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	0,75±0,02	0,99±0,03*	1,05±0,02* **
T-лімфоцити CD16+			
- віднос.,%	4,27±0,27	5,61±0,55*	6,43±0,59**
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	0,18±0,02	0,24±0,03*	0,32±0,05**
B-лімфоцити CD19+			
- віднос.,%	23,86±1,92	29,09±2,19*	32,05±3,23*
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	0,82±0,05	0,98±0,06*	1,12±0,09**
IPI (CD4+/CD8+)	1,8±0,13	1,48±0,12*	1,52±0,11*
IgA, г/л	1,80±0,02	2,46±0,24*	2,67±0,20**
IgG, г/л	10,9±1,1	15,6±1,1*	16,2±1,2**
IgM, г/л	1,14±0,14	1,42±0,11*	1,58±0,13*
ЦІК, ОД	73,0±4,2	71,7±5,6	98,4±6,2*

Примітка: Різниця показників достовірна в порівнянні із групою 1: * -

P<0,05; ** P<0,01.

За даними інших дослідників, при псоріатичній артропатії і розповсюдженій формі псоріазу значно підвищується рівень IgG, IgA та циркулюючих імунних комплексів. Особливо змінюється рівень IgA в сироватці крові при загостренні псоріазу в початкових стадіях рецидиву. Вважається, що IgA може бути віднесений до системних чинників патогенезу псоріатичної хвороби та використовуватись в якості тесту для оцінки перебігу захворювання. При псоріатичній артропатії разом із підвищенням загального IgA з'являються специфічні IgA-антитіла до кератиноцитів, причому рівень цих антитіл особливо високий у хворих з множинним ураженням суглобів в порівнянні з хворими, у яких вражений лише один суглоб. В свою чергу, IgG-антитіла до дерми, ендотелію судин, виявляється при важких формах псоріазу [14].

Окрім того, важливу ланку в патогенезі ПсА відіграють імунні комплекси. Зокрема, в прогресуючій стадії псоріазу встановлено вірогідне підвищення в циркулюючих імунних комплексах IgA, IgM і IgG. Таким чином, псоріатична хвороба розвивається за типом циклічного аутоімунного процесу, в якому гіперпроліферація кератиноцитів, як основний феномен, ініціюється і підтримується взаємною активацією усіх ланок імунної системи.

Клініко-лабораторні та імунологічні показники в залежності від функціональної недостатності опорно-рухового апарату представлені в таблиці 4.5. Ступінь функціональної недостатності оцінювався за шкалою НАQ. При цьому, в разі НАQ від 0,5 до 1,0 балів встановлювався легкий ступінь функціональних порушень, при НАQ від 1,0 до 2,0 балів – помірний ступінь, в разі НАQ більше 2,0 балів – важкий ступінь функціональних порушень. У хворих на ПсА, при прогресуванні ступеня функціональної недостатності, встановлено більш низький рівень гемоглобіну та більший вміст лейкоцитів ($p < 0,05$). Хоча, не було знайдено достовірної різниці між групами відносно рівня еритроцитів ($p > 0,05$), тромбоцитів ($p > 0,05$), ШОЕ ($p > 0,05$), а також вираженості глікемії ($p > 0,05$). В той же час, при більш

високих балах за шкалою HAQ, встановлено достовірно більш високий сечової кислоти ($p<0,05$), приріст вмісту С-реактивного протеїну ($p<0,05$).

Таблиця 4.5

Клініко-лабораторні показники в залежності від ступеня функціональних порушень у хворих на псоріатичний артрит

	HAQ I n=16	HAQ II n=56	HAQ III n=28
PASI	18,8±2,1	26,0±2,7**	25,2±2,6*
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,84±0,85	4,58±0,97	4,17±0,91
Гемоглобін, г/л	123,0±12,8	129,5±3,76	108,0±5,5
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,85±1,42	8,88±0,91	12,43±0,88*
Тромбоцити, г/л	256,8±19,4	252,2±25,2	259,8±17,1
ШОЕ, мм/год	27,2±8,06	27,7±8,7	28,5±8,3
Глюкоза, ммоль/л	4,23±1,47	4,25±1,38	4,42±1,81
Сечова кислота, мкмоль/л	260±20,1	376±52,2*	497±42,1* **
С-реактивний протеїн, мг/л	12,6±1,5	29,8±2,7*	33,7±3,7* **

Примітка: Різниця показників достовірна в порівнянні із групою 1: * - $P<0,05$; ** $P<0,01$.

За показниками імунограми у співставленні зі ступенем порушення функціонального стану було встановлено наступні закономірності: вірогідне підвищення Т-лімфоцитів (CD3+, $p<0,05$), а саме Т-хелперів ($p<0,05$) та співвідношення CD4+/CD8+ ($p<0,05$), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD16+, $p<0,05$), а також В-лімфоцитів (CD19+, $p<0,05$), зниження вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів ($p<0,05$). Відмічено достовірний приріст IgA ($p<0,05$), IgG ($p<0,05$) та IgM ($p<0,05$). Слід також вказати на більш високий рівень циркулюючих імунних комплексів ($p<0,05$) при важкому ступені функціональних порушень, табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Імунологічні показники в залежності від ступеня функціональних порушень у хворих на псоріатичний артрит

Показники	HAQ I n=16	HAQ II n=56	HAQ III n=28
Т-лімфоцити CD3+			
- віднос.,%	68,2±7,11	74,4±5,22	79,5±4,11* **
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	2,1±0,12	2,25±0,16*	2,52±0,19* **
Т-хелпери CD4+			
- віднос.,%	39,4±0,79	47,0±2,13*	53,8±3,32* **
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	1,37±0,12	1,42±0,19*	1,49±0,07* **
Цитотоксичні Т-клітини CD8+			
- віднос.,%	17,8±1,91	22,1±1,3	23,9±1,7*
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	0,77±0,03	0,98±0,05*	1,07±0,06 **
Т-лімфоцити CD16+			
- віднос.,%	4,2±0,67	3,4±0,95	6,5±0,67* **
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	0,13±0,03	0,10±0,01	0,26±0,01* **
В-лімфоцити CD19+			
- віднос.,%	23,8±1,92	28,9±2,19*	29,5±2,23*
- абс. (кл*10 ⁹ /л)	0,92±0,09	0,98±0,06*	1,12±0,09* **
ІРІ (CD4+/CD8+)	2,21±0,1	2,12±0,2*	2,25±0,2* **
IgA, г/л	1,64±0,16	2,21±0,49*	2,43±0,45* **
IgG, г/л	9,9±0,67	12,6±0,86*	16,2±1,38*
IgM, г/л	1,25±0,21	1,83±0,12*	2,96±0,19*
ЦІК, ОД	41,5±1,9	58,6±3,8*	65,7±4,9* **

Примітки: 1* - вірогідність різниці показників між групами HAQ1 та HAQ 2-3; 2** - вірогідність різниці показників між групами HAQ 2 та 3.

Зокрема, за результатами імунологічного дослідження у власній роботі було доведено порушення імунного гомеостазу. Серед показників гуморального імунітету - вмісту імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та циркулюючих імунних комплексів. Проте, взаємозв'язок параметрів клітинного та гуморального імунітету за наявності псоріатичної артропатії залишається відкритим питанням.

Тому, наступною задачею проведеного дослідження був аналіз кореляційних зв'язків між клінічними, лабораторними та імунологічними показниками у хворих на ПсА. Зокрема, був встановлений прямий, вірогідний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання на ПсА та рівнем Т-хелперів (0,37, $p < 0,05$), імуnoreгуляторним індексом (0,61, $p < 0,05$), рівнем IgA (0,62, $p < 0,05$) та рівнем сечової кислоти (0,55, $p < 0,05$).

Також встановлено пряму залежність між числом уражених суглобів, кількістю Т-хелперів (0,47, $p < 0,05$), імуnoreгуляторним індексом (0,47, $p < 0,05$), С-реактивним протеїном (0,51, $p < 0,05$), ШОЕ (0,69, $p < 0,05$) та вмістом сечової кислоти (0,48, $p < 0,05$). Зворотню залежність – щодо рівня цитотоксичних Т-клітин (-0,49, $p < 0,05$), табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Кореляційні зв'язки між клінічними, лабораторними та імунологічними показниками у хворих на псоріатичний артрит

	Тривалість захворювання на ПсА	Кількість уражених суглобів	PASI	HAQ
Т-хелпери (CD ₄)	0,37*	0,47*	0,06	0,79*
Цитотоксичні С-клітини (CD ₈)	-0,13	-0,49*	-0,66*	-0,47*
CD4/CD8	0,61*	0,47*	0,21	0,71*
IgA	0,62*	0,32	0,12	0,70*
IgG	0,16	0,16	0,29	0,41
ЦІК	0,25	0,02	0,27	0,03
Сечова кислота	0,55*	0,48*	0,38*	0,31
ШОЕ	0,09	0,69*	0,17	0,52*
СРП	0,16	0,51*	0,64*	0,38

Примітка: * - вірогідний кореляційний зв'язок.

Рівень продукції циркулюючих імунних комплексів відображає фази розвитку гуморальної імунної відповіді при запальних процесах, свідчить про взаємозв'язок з клінічним перебігом хвороби, є важливим діагностичним критерієм імунних порушень і, свого роду, індикатором функціонального стану гуморального імунітету. У власному дослідженні було виявлено підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів при прогресуванні псоріатичної хвороби відносно групи контролю ($p < 0,05$). Також встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЦІК і ступенем розповсюдженості та важкості псоріазу по PASI ($r = 0,27$).

Було також відмічено наявність зворотнього вірогідного кореляційного зв'язку між кількістю уражених та вмістом цитотоксичних Т-клітин (-0,66, $p < 0,05$), рис. 4.3.

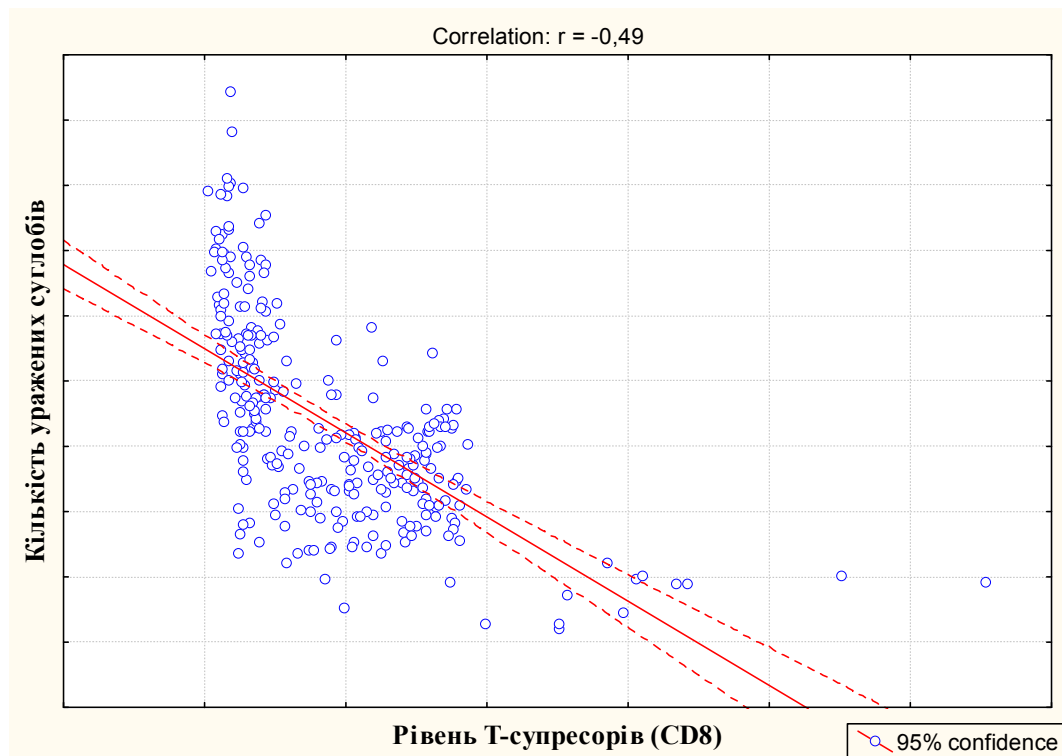


Рис. 4.3. Кореляційний зв'язок між кількістю уражених суглобів та рівнем цитотоксичних Т-клітин у хворих на псоріатичний артрит.

Прямі кореляційні відносини між шкалою PASI та рівнем С-реактивного протеїну (0,64, $p < 0,05$, рис.4.4), ступенем функціональних порушень за HAQ та вмістом циркулюючих імунних комплексів (0,38, $p < 0,05$, рис. 4.5).

Щодо оцінки рівня хронічного болю та якості життя за шкалою HAQ був встановлений прямий вірогідний зв'язок відносно вмісту Т-хелперів (0,79, $p < 0,05$) імунорегуляторного індексу (0,71, $p < 0,05$) рівня IgA (0,70, $p < 0,05$) та IgG (0,41, $p < 0,05$), ШОЕ (0,52, $p < 0,05$) та С-реактивного протеїну (0,38, $p < 0,05$). Зворотню залежність можна відмітити між балами за шкалою HAQ та вмістом цитотоксичних Т-клітин (-0,47, $p < 0,05$).

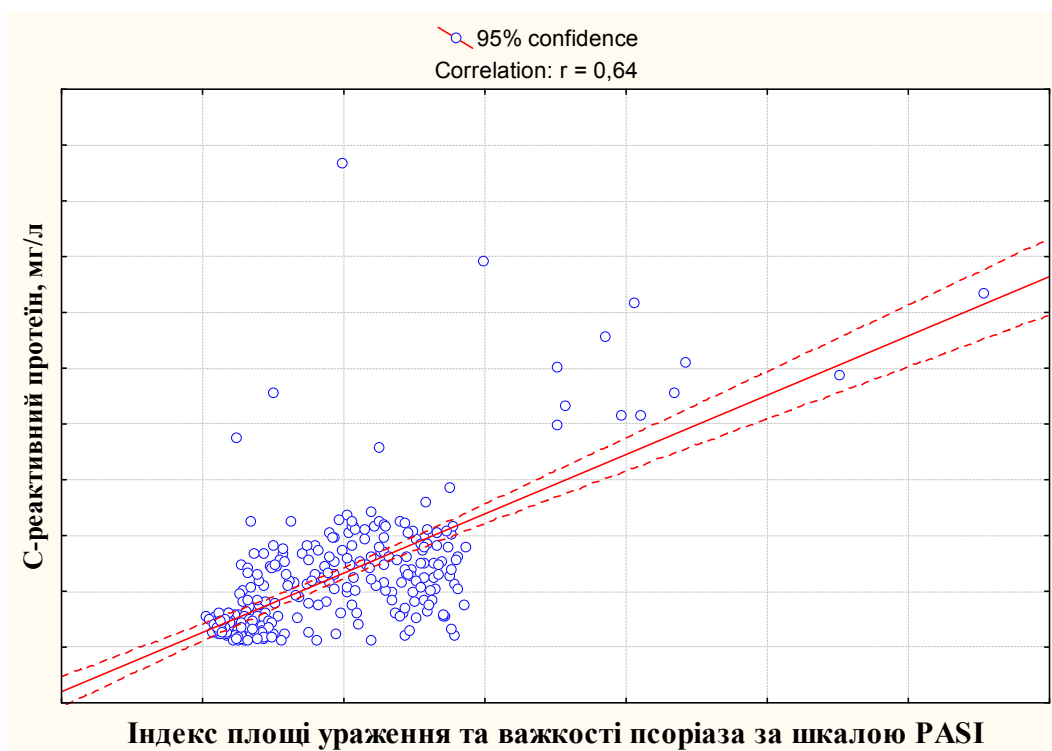


Рис. 4.4. Кореляційний зв'язок між індексом площі ураження псоріаза та вмістом С-реактивного протеїну у хворих на псоріатичний артрит.

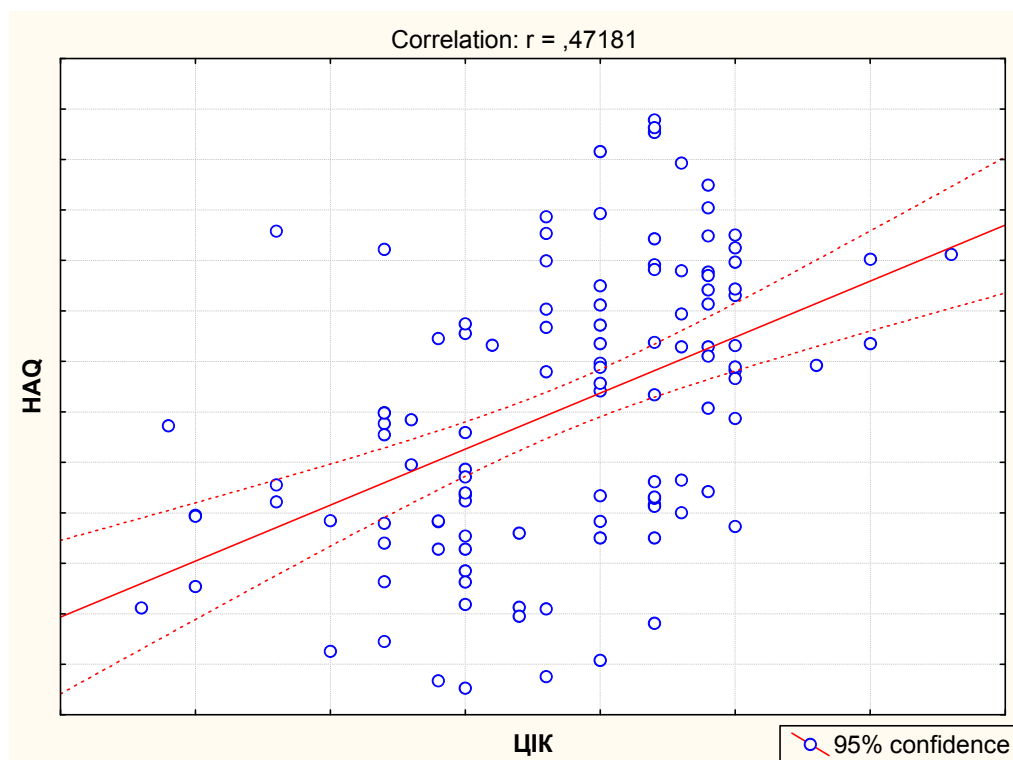


Рис. 4.5. Кореляційний зв'язок між ступенем функціональних порушень за HAQ та рівнем циркулюючих імунних комплексів.

Окрім того, у хворих на ПсА, включених в дослідження, відмічено підвищення змісту СРП, як показника гострої фази, що має важливе значення

в оцінці активності запального процесу, незалежно від його локалізації. Високий вміст в крові СРП спостерігається при злоякісній формі хвороби. Цей факт, найімовірніше, можна пояснити запальним характером ПсА, а рівень СРП відображає активність цього запалення. І якраз наявність ПсА у наших хворих є важливим чинником, що сприяє синтезу цього біомаркери [149].

Проте, у зв'язку з низькою специфічністю і значною його міжіндивідуальною варіацією, необхідно з великою обережністю підходити до інтерпретації даних з урахуванням отриманих раніше значень і рівня змісту в сироватці інших маркерів.

Серед лабораторних показників зміни, що співставляються з функціональною недостатністю опорно-рухового апарату, кількістю уражених суглобів та індексом PASI встановлені для С-реактивного протеїну, циркулюючих імунних комплексів та вмісту сечової кислоти.

На підставі аналізу клінічного перебігу ПсА та його взаємозв'язку з лабораторними та імунологічними показниками, було встановлено, що рівень Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-клітин (CD8+) та імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) залежали від тривалості захворювання на псоріатичний артрит, вірогідно змінювались при прогресуванні функціональної недостатності опорно-рухового апарату, збільшенні індексу ураження та розповсюдженості псоріазу, більш високих показниках шкали оцінки хронічного болю.

4.2. Діагностична цінність клініко-лабораторних та імунологічних показників у хворих на псоріатичних артрит

Надзвичайна варіабельність клінічної картини у хворих на ПсА, різноманітні взаємовідносини між його різними синдромами, близькість до інших запальних захворювань суглобів та хребта, а також відсутність патогномонічних клініко-лабораторних симптомів створюють значні труднощі на шляху правильної та своєчасної діагностики цього захворювання.

Тому діагностика псоріатичного артриту, інтерпретація діагностичної цінності лабораторних та імунологічних показників залишається актуальним питанням ревматології. Діагностичний тест являє собою будь-яке пряме вимірювання клінічних, лабораторних та інструментальних ознак, що є абсолютним або сурогатним предиктором захворювання чи наявності патогена. Основними характеристиками діагностичних тестів є 1) претестова вірогідність (*pre-test probabilities*) наявності захворювання; 2) чутливість (*sensitivity*) і специфічність (*specificity*) діагностичного дослідження; 3) відношення правдоподібності (*likelihood ratio*) результатів діагностичного тесту; 4) передбачувана цінність діагностичного тесту [10].

Терміни "позитивний результат тесту" і "негативний результат тесту" використовуються в їх звичайному значенні - для позначення наявності або відсутності захворювання відповідно. Таким чином, чутливість (*sensitivity*) - це частка позитивних результатів тесту в групі (у популяції) хворих пацієнтів, специфічність (*specificity*) - це частка негативних результатів тесту в групі здорових пацієнтів [10].

У нашому випадку, при визначенні діагностичної цінності лабораторних та імунологічних показників, оцінка параметрів імунітету може дозволити у ряді випадків розробити прогностичні критерії діагностики ПсА. Підходи такого роду в прогнозуванні розвитку ПсА, фактично, не проводились. Тому наступним завданням нашої роботи було вивчення

чутливості та специфічності основних лабораторних та імунологічних показників для прогнозу захворювання.

В зв'язку з цим, наступною метою нашого дослідження було оцінити діагностичну цінність лейкоцитозу, швидкості осідання еритроцитів, рівня сечової кислоти, вмісту С-реактивного протеїну. Із параметрів клітинного імунітету аналізу підлягали: загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та їх субпопуляції (Т-лімфоцити CD4+, Т-лімфоцити CD8+, імунорегуляторний індекс, Т-лімфоцити CD16+), рівень субпопуляції В-лімфоцитів (CD19+). За показниками гуморального імунітету досліджували діагностичну цінність: рівня IgA, IgG, IgM, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Для дослідження діагностичної цінності використовували стандартну методику двухполюсних таблиць. При цьому, за патологічні зміни вважали відхилення показників від референтних значень у хворих на ПсА. Порівняння проводили з відповідними показниками групи практично здорових осіб.

Зокрема, при дослідженні інформативності для рівня лейкоцитів брали показник, що складав більше $9 \cdot 10^9/\text{л}$ клітин. Діагностична інформативність лейкоцитозу для діагностики ПсА була встановлена на наступному рівні: чутливість склала - 84,9%, специфічність - 89,3%. Окрім цього проводилась верифікація прогностичної цінності тесту (*predictive value*) - вірогідність наявності захворювання при відомому результаті дослідження. Фактично, цей показник дає змогу відповісти на основне питання – чи є у досліджуваного дане захворювання і наскільки конкретний лабораторний показник може його підтвердити чи виключити. Прогностична цінність позитивного результату (+PV, *positive predictive value*) - вірогідність наявності захворювання при позитивному (патологічному) результаті тесту. Прогностична цінність негативного результату (-PV, *negative predictive value*) - вірогідність відсутності захворювання при негативному результаті тесту [10].

Для лейкоцитозу позитивна передбачувана цінність склала 90,0%, негативна – 84,0%. Відношення шансів – 47,3 [20,3-110,2], табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Діагностична цінність лейкоцитозу у підтвердженні псоріатичного
артриту**

Показник	Чутли- вість, (%)	Специфіч- ність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відно- шення шансів
			<i>позитивна</i>	<i>негативна</i>	
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	84,9	89,3	90,0	84,0	47,3 [20,3- 110,2]

Для швидкості осідання еритроцитів за межу приймали показники, що складали вище 15 мм/год у чоловіків та вище 20 мм/год у жінок. Діагностична чутливість склала 83,6%, специфічність – 91,1%, позитивна передбачувана цінність - 92,0%, негативна передбачувана цінність – 82,0%. Відношення шансів (ВШ) та довірчі інтервали – 52,3 [21,7-127,2] (табл 4.9).

Таблиця 4.9

**Діагностична цінність швидкості осідання еритроцитів у підтвердженні
псоріатичного артрити**

Показ- ник	Чутливість (%)	Специфіч- ність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношен- ня шансів
			<i>позитивна</i>	<i>негативна</i>	
ШОЕ, мм/год	83,6	91,1	92,0	82,0	52,3 [21,7-127,2].

Слід звернути увагу, що довірчі інтервали дають інформацію, аналогічну статистичній значущості. Якщо точка, що відповідає повній відсутності різниці (відношення груп дорівнює 1 або цінність методики - 0), лежить за межами 95 % довірчого інтервалу досліджуваного методу, то результати швидше за все статистично значущі при рівні значущості 0,05.

Якщо ця точка знаходиться всередині довірчого інтервалу, то результати статистично незначущі [14].

Таким чином, з приводу ШОЕ можна додати, що цей показник дає високу та достовірну позитивну передбачувану цінність, тобто у хворих з ПсА частіше зустрічається підвищена, ніж нормальна ШОЕ, хоча негативна передбачувана цінність є досить низькою, табл. 4.9.

Високою чутливістю та специфічністю для діагностики псоріатичного артрити характеризувався рівень сечової кислоти - 86,4 та 94,4% відповідно. Позитивна передбачувана цінність - 95,0%, негативна передбачувана цінність - 85,0%, з вірогідним показником відношення шансів - 107,7 [37,6-309,9], табл. 4.10. При цьому, за граничний показник тесту вважали верхню межу референсних значень, тобто підвищення сечової кислоти більше 350 мкмоль/л у жінок та більше 420 мкмоль/л у чоловіків.

Порушення обміну сечової кислоти при псоріазі може відігравати певну роль у формуванні ниркової патології. Посилена мацерація епітеліальних клітин збільшує вміст нуклеїнових кислот, що обумовлює більш високий рівень урикемії. Терапія, що проводиться, може також сприяти підвищенню рівня сечової кислоти в крові та екскреції її з сечею [17].

Враховуючи те, що гіперурикемія при псоріазі зустрічається частіше, ніж в популяції, а у власному дослідженні це підтверджено високими показниками чутливості та специфічності, представляється можливим розглядати рівень сечової кислоти обов'язковим лабораторним дослідженням для хворих з ПсА, табл. 4.10.

Таблиця 4.10

**Діагностична цінність рівня сечової кислоти у підтвердженні
псоріатичного артрити**

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			<i>позитивна</i>	<i>негативна</i>	
Сечова кислота, мкмоль/ л	86,4	94,4	95,0	85,0	107,7 [37,6-309,9]

Діагностична цінність С-реактивного протеїну представлена в таблиці 4.11. Референсною межею вважали підвищення рівня СРП вище 5 мг/л. Так, чутливість СРП склала 87,5%, специфічність - 75,0%, позитивна передбачувана цінність - 70,0%, негативна передбачувана цінність - 90,0%, відношення шансів – вірогідне щодо групи практично здорових осіб (21,0 [9,63-45,9]).

Таблиця 4.11

**Діагностична цінність С-реактивного протеїну у підтвердженні
псоріатичного артрити**

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відно- шення шансі в
			<i>позитивна</i>	<i>негативна</i>	
СРП, мг/л	87,5	75,0	70,0	90,0	21,0 [9,63- 45,9]

І, хоча СРП є класичним гострофазовим білком плазми крові та розглядається як найбільш чутливий лабораторний маркер запалення і

тканинного ушкодження, а в нашому дослідженні це підтверджується високою позитивною прогностичною цінністю, у хворих на ПсА він повинен оцінюватись лише в сукупності з іншими показниками. Зокрема, вимір СРБ можна розглядати в якості методу оцінки активності імунної системи. Відомо, що С-реактивний протеїн стимулює фагоцитоз, бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує систему комплементу за класичним типом [52].

Наступною метою нашої роботи було вивчити діагностичну цінність параметрів клітинного та гуморального імунітету у хворих на ПсА. Зокрема, діагностична цінність Т-лімфоцитів (CD3+) представлена в таблиці 4.12. При цьому за граничний рівень приймали верхню межу референсного значення – кількість клітин більше $1,7 \cdot 10^9/\text{л}$. В результаті, чутливість Т-клітин CD3+ склала 62,1%, специфічність - 73,5%, висока позитивна передбачувана цінність - 82,0%, негативна - 50,0%, з вірогідним показником ВШ - 4,56 [2,39-8,68].

Таблиця 4.12

**Діагностична цінність рівня Т-лімфоцитів у підтвердженні
псоріатичного артриту**

<i>показник</i>	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношен ня шансів
			<i>позитивна</i>	<i>негатив на</i>	
Т- лімфоцит и CD3+	62,1	73,5	82,0	50,0	4,56 [2,39-8,68]

Дослідження діагностичної цінності субпопуляцій Т-лімфоцитів наведено в таблицях 4.13-4.14. Так, чутливість щодо підвищення рівня Т-хелперів CD4+ вище $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ у пацієнтів з ПсА була досить високою і склала 73,7%, при високих показниках специфічності тесту - 81,4%, високій

позитивній та негативній передбачуваній цінності (84,0 та 70,0%), достовірному відношенні шансів - 12,3 [6,18-24,3], табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Діагностична цінність рівня Т-хелперів у підтвердженні псоріатичного артрити

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			позитивна	негативна	
Т-лімфоцити CD4+	73,7	81,4	84,0	70,0	12,3 [6,18-24,3]

Для Т-супресорів за граничний рівень приймався рівень клітин $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$. При цьому, чутливість тесту дорівнювала 68,2%, специфічність - 72,2%, позитивна і негативна прогностична цінність - 75,0 і 65,0% відповідно, відношення шансів - 5,57 [3,03-10,3], табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Діагностична цінність рівня Т-супресорів у підтвердженні псоріатичного артрити

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			позитивна	негативна	
Т-лімфоцити CD8+	68,2	72,2	75,0	65,0	5,57 [3,03-10,3]

Відносно імунорегуляторного індексу (табл. 4.15) в якості діагностичної межі вважалось підвищення показника вище 2,2. При цьому чутливість ІРІ у хворих на ПсА дорівнювала 79,6%, специфічність - 78,4%,

позитивна передбачувана цінність - 78,0%, негативна - 80,0%, відношення шансів - 14,2 [7,19-28,1].

Таблиця 4.15

**Діагностична цінність імунорегуляторного індексу у підтвердженні
псоріатичного артрити**

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношенн я шансів
			позитивна	негативна	
(CD4+/ CD8+)	79,6	78,4	78,0	80,0	14,2 [7,19-28,1]

Діагностична цінність субпопуляції Т-лімфоцитів (CD16+) була невірогідною, так як ВШ складало 0,78 [0,42-1,45], при невисоких показниках чутливості (48,3%), специфічності (45,5%) та негативної передбачуваної цінності (25,0%), табл.4.16.

Таблиця 4.16

**Діагностична цінність цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD16+) у
підтвердженні псоріатичного артрити**

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відноше ння шансів
			позитивна	негативна	
Т- лімфоц ити CD16+	48,3	45,5	70,0	25,0	0,78 [0,42- 1,45]

Є численні докази участі Т-лімфоцитів в патогенезі псоріазу і псоріатичного артрити. Так, при псоріатичному артриті виявлено високий

рівень прозапальних цитокінів в синовіальній рідині та в біоптатах пошкодженої синовії [90, 164].

За наявності різномайття тригерних чинників, в генезі ПсА первинне значення має неспецифічна стимуляція CD4⁺ Т-лімфоцитів на тлі зменшення супресорної функції CD8⁺ Т-лімфоцитів [113].

Проте, у власному дослідженні, підвищення рівня В-лімфоцитів вище $0,4 \cdot 10^9$ клітин/л також відрізнялося високою чутливістю (73,2%), специфічністю (79,6%), позитивною (82,0%) та негативною (70,0%) передбачуваною цінністю, вірогідним відношенням шансів - 10,6 [5,47-20,7], табл. 4.16.

Таблиця 4.16

**Діагностична цінність В-лімфоцитів (CD19+) у підтвердженні
псоріатичного артрити**

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			<i>позитивна</i>	<i>негативна</i>	
В- лімфоцити CD19+	73,2	79,6	82,0	70,0	10,6 [5,47-20,7]

Подальшим завданням даного розділу було оцінити діагностичну цінність параметрів гуморального імунітету у хворих на ПсА. Для IgA використовувалась верхня межа референтного значення – 350 мг/мл. Даний показник характеризувався високою діагностичною інформативністю: тест був високочутливим (88,7%) та високоспецифічним (93,6%), з достатньою позитивною (94,0%) та негативною (88,0%) передбачуваною цінністю, вірогідним показником відношення шансів - 114,9 [41,3-320,5], табл.4.16.

Таблиця 4.16

Діагностична цінність IgA у підтвердженні псоріатичного артриту

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			позитивна	негативна	
IgA, мг/мл	88,7	93,6	94,0	88,0	114,9 [41,3-320,5]

Діагностична інформативність IgG визначалась при верхній межі референсного значення більше 15 г/л і характеризувалась значно нижчими показниками чутливості (54,8%), специфічності (66,7%), позитивної (85,0%) та негативної (30,0%) передбачуваної цінності порівняно з IgA, хоча показник відношення шансів був з вірогідною різницею між групами (2,43 [1,21-4,88]), табл. 4.17.

Таблиця 4.17

Діагностична цінність IgG у підтвердженні псоріатичного артриту

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			позитивна	негативна	
IgG, г/л	54,8	66,7	85,0	30,0	2,43 [1,21-4,88]

Подібну тенденцію можна відмітити також для діагностичної цінності рівня IgM у підтвердженні псоріатичного артриту порівняно з групою контролю (табл.4.18): висока чутливість (81,5%), специфічність (61,6%), з незначною позитивною передбачуваною цінністю – 44,0%, проте високою негативною передбачуваною цінністю - 90,0%, відношенням шансів на рівні 7,07 [3,29-15,2]).

Таблиця 4.18

Діагностична цінність рівня IgM у підтвердженні псоріатичного артрити

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			позитивна	негативна	
IgM, мг/мл	81,5	61,6	44,0	90,0	7,07 [3,29-15,2]

Зважаючи на те, що в ряді досліджень при ПсА відмічено підвищений вміст імунних комплексів, при чому вказується, що їх концентрація корелює з активністю патологічного процесу, наступним кроком було дослідження діагностичної інформативності ЦІК, табл. 4.19. Були одержані результати, що підтверджують діагностичне значення циркулюючих імунних комплексів у хворих на ПсА: чутливість - 61,5%, специфічність - 71,4%, досить високу позитивну передбачувану цінність (80,0%), при вірогідному показнику ВІШ - 4,0 [2,14-7,50].

Таблиця 4.19

Діагностична цінність рівня циркулюючих імунних комплексів у підтвердженні псоріатичного артрити

	Чутливість, (%)	Специфічність, (%)	Передбачувана цінність, (%)		Відношення шансів
			позитивна	негативна	
ЦІК, ОД	61,5	71,4	80,0	50,0	4,0 [2,14-7,50]

Таким чином, системною реакцією за наявності ПсА є збільшення рівня сироваткових імуноглобулінів, фіксація імунних комплексів, у вогнищах тканинних ушкоджень синовіальної оболонки, значна кількість Т-лімфоцитів у складі запального інфільтрату, що свідчить про включення факторів гуморального та клітинного імунітету в патогенезі ПсА. Тобто на

підставі отриманих даних можна зробити висновок, що в основі ураження суглобів при псоріазі полягає імунопатологічний процес. Високий рівень циркулюючих імунних комплексів при псоріазі, особливо при його важких формах, виявлений вітчизняними і зарубіжними авторами [17, 52].

Таким чином, в розділі 4.2. представлені результати дослідження діагностичної інформативності ряду лабораторних та імунологічних показників. Для дослідження діагностичної цінності використовували стандартну методику двухполюсних таблиць. При цьому, за патологічні зміни вважали відхилення показників від референсних значень у хворих на ПсА. Групою порівняння брали відповідні показники серед групи практично здорових осіб.

Серед лабораторних та біохімічних показників у власному дослідженні високою діагностичною інформативністю відрізнялись рівень лейкоцитів, ШОЕ та вміст сечової кислоти.

При дослідженні параметрів клітинного імунітету вірогідну діагностичну цінність було отримано для субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+ - Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, а також для популяції В-лімфоцитів (CD19+).

Серед показників гуморального імунітету вірогідна діагностична інформативність отримана для IgA, IgG та IgM, а також циркулюючих імунних комплексів.

Зважаючи на отримані результати відносно діагностичної інформативності ряду параметрів гуморального та клітинного імунітету, лабораторних показників, можна сказати, що швидкість осідання еритроцитів, рівень сечової кислоти, вміст субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-лімфоцитів, вміст IgA, IgG та IgM та циркулюючих імунних комплексів повинні враховуватись в комплексній діагностиці псоріатичного артрити в ревматологічному стаціонарі як такі, що наділені високою діагностичною цінністю.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Проценко Г. О. Імунологічні особливості у хворих на псоріатичний артрит та їх кореляційні співвідношення з клінічними та функціональними змінами опорно-рухового апарату / Г. О. Проценко, Т. І. Гавриленко, В. В. Качур // Укр. ревматол. журн. – 2014. – N2(56) – С. 51 – 55. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовці статті до друку).*
2. Проценко Г. О. Характеристика суглобового синдрому за умов псоріатичної артропатії, можливість різних методів візуалізації / Г. О. Проценко, В. В. Качур // Ортопедія, травматологія та протезування. – 2014. - N3 – С. 48 – 53. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовці статті до друку).*
3. Качур В. В. Клініко-патогенетичні аспекти псоріатичного артрити / В. В. Качур// Укр. ревматол. журн. – 2014. – N1(55) - С. 58 – 61. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовці статті до друку).*

Розділ 5

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

5.1. Вплив тривалої терапії метотрексатом у вигляді ін'єкцій на перебіг псоріатичного артриту

Лікування пацієнтів з псоріатичною хворобою є складним завданням практичної дерматології і ревматології. Це пов'язано з тим, що етіологія псоріазу на сьогодні не з'ясована, недостатньо вивчені численні ланки патогенезу захворювання. Лікування псоріатичного артриту також має певні труднощі: як і через невирішеність багатьох питань патогенезу захворювання, так через обмеженість застосування ряду «базисних» засобів, що широко використовуються при інших ревматичних хворобах через їх неефективність при ПсА. В той же час, комплексне лікування ПсА передбачає використання засобів «базисної» протизапальної терапії, таких як препарати золота, похідні сульфосалазину, цитостатики [6,9]. Показанням до їх призначення є злоякісний перебіг захворювання, II-III ступінь активності запального процесу.

При псоріазі дія цитостатиків ґрунтується на блокаді ключових етапів біосинтезу нуклеїнових кислот і в зв'язку з цим відбувається пригнічення тканин, які швидко проліферують, в тому числі епідермісу. З цитостатичних препаратів найширше в терапії ПА використовують метотрексат. Цей препарат має селективно інгібує проліферацію синовіальних клітин, спричиняє протизапальну та імуносупресивну дію.

При лікуванні ПсА потрібно враховувати декілька симптомокомплексів: шкірні прояви, артрит, ентезит, дактиліт та можливе ураження хребта. Тому метою даного етапу нашого дослідження було оцінити ефективність та безпечність тривалого використання ін'єкційної форми метотрексата у хворих на ПсА.

Для досягнення даної мети було сформовано групу тривалого спостереження (6 місяців), в яку було включено 33 хворих на ПсА (22 жінки – 66,7 % та 11 чоловіків - 33,3%), віком від 21 до 53 років, середній вік групи складав $42,3 \pm 10,7$ років, тривалість захворювання складала від 2 до 15 років, середня тривалість складала 6,7 років. Пацієнтам було призначено метотрексат за схемою: 10 мг 1 раз на тиждень, з наступним підвищенням дози на 2,5 мг кожні два тижні до максимальної дози 20 мг на тиждень, сумісно з прийомом 5 мг фолієвої кислоти 1 раз на тиждень через 48 годин після прийому метотрексату. Інші імунодепресанти та системні кортикостероїди не призначались.

Для оцінки ефективності та безпечності терапії пацієнтам проводились наступні обстеження: оцінка суб'єктивних скарг (тривалість ранкової скутості, біль та припухлість суглобів (ВАШ), обмеження рухів в суглобах); аналізувались об'єктивні дані (загальний огляд, вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС)); верифікувалась ступінь вираженості шкірних проявів та розповсюдженість ураження шкіри за PASI; функціональний стан пацієнтів оцінювали за шкалою HAQ; аналізувались загально-клінічні показники, біохімічний аналіз крові.

За оцінки суб'єктивних скарг проводився самоаналіз хворими тривалості ранкової скутості, больового синдрому, за візуальною аналоговою шкалою. Зокрема, було встановлено, що вірогідне зменшення вказаних показників відбувається через 24 тижні від початку лікування, табл. 5.1.

Вираженість больового синдрому за ВАШ на початку лікування сягала $64,7 \pm 10,3$ балів з динамікою до $24,5 \pm 12,4$ балів через 24 тижні, $p < 0,05$. Тривалість ранкової скутості зменшилась з $150,0 \pm 33,7$ до $60,0 \pm 15,2$ хвилин, $p < 0,05$.

Таблиця 5.1

Динаміка показників больового синдрому та ранкової скутості при лікуванні метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит

Вираженість симптому	До лікування n=33	Через 24 тижні n=33
Вираженість больового синдрому за ВАШ	64,7±10,3	24,5±12,4*
Тривалість ранкової скутості, хв	150,0±37,7	60,0±15,2*

* - різниця показників в динаміці лікування достовірна: $p<0,05$.

Міра вираженості суб'єктивних скарг щодо обмеження рухів в суглобах оцінювалася у балах за наступною шкалою: 0 - відсутність ознаки, 1 - слабка міра вираженості, 2 - помірна міра вираженості, 3 - значна міра вираженості. На незначне обмеження рухів в уражених суглобів на початку лікування вказало 24,2% пацієнтів (8 чол.), на помірне обмеження рухів - 63,7% (21 чол.), значне обмеження рухливості - 12,1% (4 пацієнти). Через 24 тижні лікування ін'єкційною формою метотрексату у хворих на псоріатичний артрит на «відсутність обмеження рухів» вказало 9,1% хворих (3 чол., $p<0,05$), «незначне обмеження рухів» - 45,5% (15 обстежених), «помірне обмеження рухів» - 42,4% (14 чол.), в той же час відмічено вірогідне зменшення долі осіб зі «значним обмеженням рухів» табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Обмеження рухів в суглобах в динаміці лікування метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит

Вираженість обмеження	До лікування n=33		Через 24 тижні n=33	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Відсутність обмеження рухів	-	-	3	9,1

Продовження таблиці 5.2

Вираженість обмеження	До лікування n=33		Через 24 тижні n=33	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Незначне обмеження рухів	8	24,2	15	45,5
Помірне обмеження рухів	21	63,7	14	42,4
Значне обмеження рухів	4	12,1	1	3,0

Оцінка суглобового синдрому проводилась також за об'єктивними даними – підрахунком кількості болючих та припухлих суглобів в динаміці лікування. Так, кількість болючих суглобів до початку лікування складала $16,7 \pm 5,84$, в кінці курсу – $5,75 \pm 1,75$ ($p < 0,05$), кількість припухлих суглобів – $14,2 \pm 3,41$ та $3,13 \pm 1,45$ відповідно ($p < 0,05$), рис. 5.1.

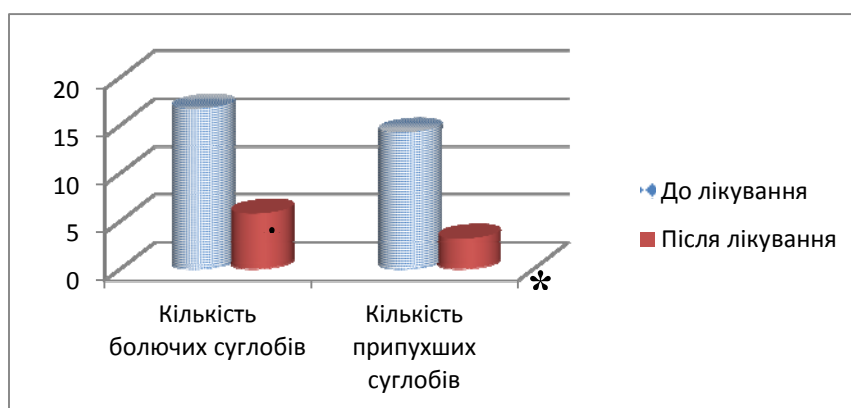


Рис. 5.1. Характеристика суглобового синдрому в динаміці лікування у хворих на псоріатичний артрит.

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування.

Оцінку суглобових проявів проводили також по динаміці вираженості об'єктивних змін: набрякості, гіперемії, підвищеної температури шкірних покривів над ураженими суглобами. Міра вираженості ознак оцінювалася у балах за наступною шкалою: 0 - відсутність ознаки, 1 - слабка міра вираженості, 2 - помірна міра вираженості, 3 - значна міра вираженості.

Зокрема, на незначну вираженість об'єктивних змін над суглобами на початку лікування вказало 12,1% пацієнтів (4 чол.), на помірне обмеження рухів - 66,7% (22ч ол.), значне обмеження рухливості - 21,2% (7 чол.). Через 6 місяців лікування у хворих на псоріатичний артрит на «відсутність проявів» запальних змін над суглобами вказало 45,5% хворих (15 чол.), «незначну вираженість» запальних проявів - 30,3% (10 чол.), «помірну вираженість» - 23,0% (8 чол.). Також серед обстежених не було пацієнтів зі «значною вираженістю» набрякості, гіперемії, підвищеної температури шкірних покривів над ураженими суглобами в кінці контрольованого періоду лікування, табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Динаміка вираженості запальних проявів при лікуванні метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит

Прояви	До лікування n=33		Через 24 тижні n=33	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Відсутність проявів	-	-	15	45,5
Незначна вираженість	4	12,1	10	30,3
Помірна вираженість	22	66,7	8	24,2
Значна вираженість	7	21,2	-	-

При аналізі функціонального стану пацієнтів було встановлено вірогідне зниження показників шкали індексу HAQ, рис. 5.2. Зокрема, порушення функціонального стану до початку лікування було оцінене як $1,49 \pm 0,27$ наприкінці лікування – $0,68 \pm 0,21$ балів, ($p < 0,05$).

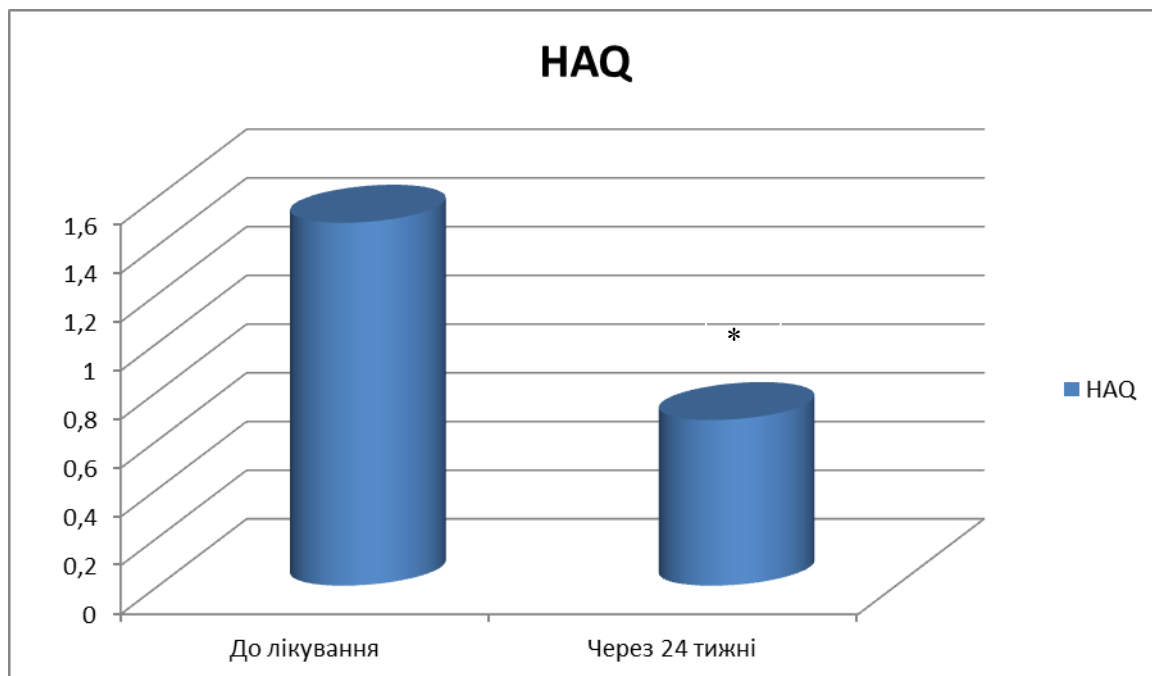


Рис. 5.2. Характеристика функціональних порушень в динаміці лікування у хворих на псоріатичний артрит.

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування.

Окрім суглобового синдрому, пацієнтів турбували болючість, свербіж, сухість шкіри та лущення в місцях псоріатичних висипань. При цьому індекс PASI у хворих, включених до групи лікування, коливався від 8,0 до 51,0 бала і складав в середньому $24,9 \pm 5,4$. Шкірний процес у 35,0% мав поширений характер. Папульозні елементи локалізувалися, в основному, в області розгинальних поверхонь кінцівок, спини і живота, де переважали виражена інфільтрація і лущення. У 20,0% пацієнтів псоріатичні бляшки локалізувалися в області волосистої частини голови, де переважав ексудативний компонент, середньо- і крупнопластинчатє лущення.

Тому, наступною метою даного розділу було оцінити вплив ін'єкційної форми метотрексату на динаміку шкірних проявів у хворих на псоріатичний артрит.

В ході клінічного дослідження найбільша динаміка шкірних проявів (відповідно до індексу PASI) виявлена у хворих, у яких початково відзначався гострий процес, еритродермія, спостерігали виражені ексудативні прояви. Пацієнти відмічали зменшення вираженості свербіжу, гіперемії, лущення, проявів ексудативного компонента шкірних проявів псоріазу вже до кінця 4-го тижня лікування. При подальшому спостереженні пацієнтів в процесі лікування відмічена антипроліферативна і протизапальна дія препарату.

Так, індекс площі ураження та важкості псоріазу PASI за 6 місяців застосування базисного препарату зменшився з $24,9 \pm 5,4$ до $4,66 \pm 2,43$ балів ($p < 0,05$), рис. 5.3.

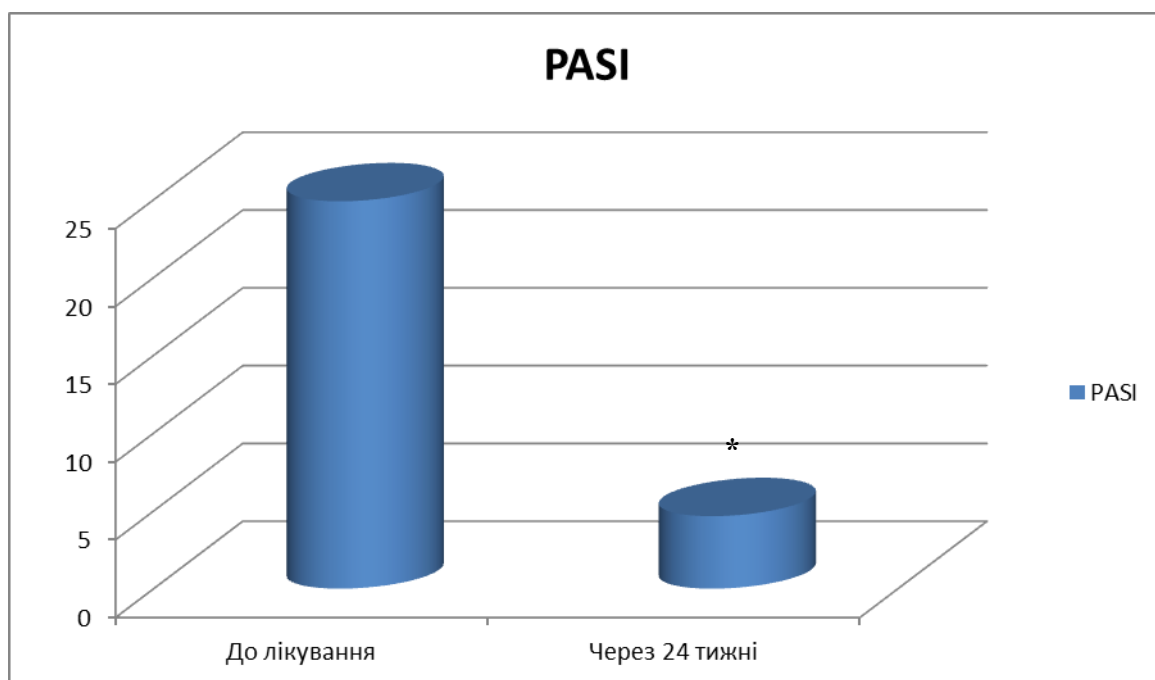


Рис. 5.3. Характеристика індексу площі ураження та важкості псоріазу в динаміці лікування у хворих на псоріатичний артрит.

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування.

Для оцінки терапевтичного ефекту та клінічної ефективності ін'єкційної форми метотрексату застосовували наступну шкалу: високоефективною вважали відповідь на лікування при зменшенні вираженості клінічної ознаки більш ніж на 70,0%, помірною – ефективність при зменшенні вираженості клінічної ознаки на 50-70,0%, низькою – при зменшенні вираженості клінічних проявів менш ніж на 50,0% та відсутність ефекту – за відсутності змін вивчених показників.

При оцінці ефективності ін'єкційної форми метотрексату відносно суб'єктивної оцінки суглобового синдрому нами використовувався критерій ВАШ 50, тобто кількість хворих, що відмітили зменшення вираженості больового синдрому та вираженості ранкової скрутості більш ніж на 50,0%. Таких «відповідачів» було 75,7% (25 хворих). Загалом, результати ефективності метотрексату щодо суб'єктивних проявів суглобового синдрому представлені на рис. 5.4. Високу ефективність «базисної терапії» було встановлено у 24,3% хворих (8 чол.), достатню (помірну) ефективність – у 51,4% пацієнтів (17 чол.) та у 24,3% (8 чол.) обстежених було встановлено низьку відповідь на лікування – регресію суб'єктивних ознак суглобового синдрому менш ніж на 50,0%.

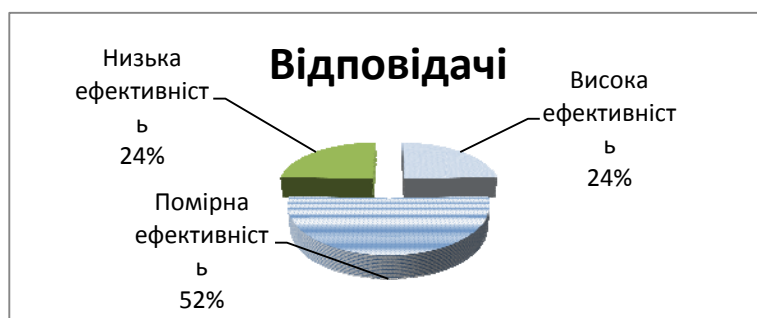


Рис. 5.4. Ефективність ін'єкційної форми метотрексату відносно суб'єктивних проявів суглобового синдрому.

При аналізі ефективності ін'єкційної форми метотрексату відносно об'єктивних проявів суглобового синдрому проводився підрахунок кількості суглобів (КС) з ознаками гострого запалення (набряк, гіперемія, підвищення температури) до та після проведеного лікування. За критерієм КС50 «відповідачами» на лікування метотрексатом за 6 місяців лікування було 78,8% пацієнтів (26 чол.). З них у 60,6% хворих (20 чол.) встановлено високу ефективність, тобто зменшення кількості припухлих суглобів більше ніж на 70,0%, у 18,2% (6 чол.) – помірну ефективність та у 21,2% (7 чол.) – низьку ефективність базисної терапії. Дані представлені на рис. 5.5.

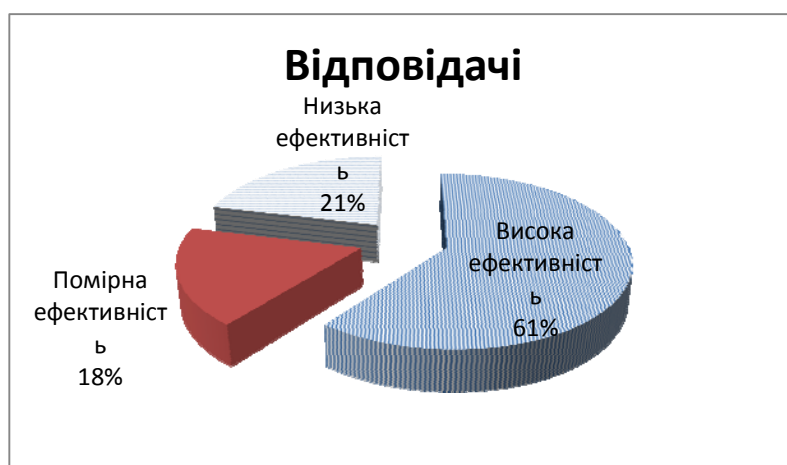


Рис. 5.5. Ефективність ін'єкційної форми метотрексату відносно об'єктивний прояв суглобового синдрому.

Для оцінки динаміки ураження шкіри у пацієнтів із ПсА нами використовувася показник кількості хворих, які відповіли покращанням за критерієм PASI 50. У загальній когорті хворих через 6 міс «відповідачами» були 75,8% пацієнтів (25 чол.), рис. 5.6.

Як видно з рис. 5.6, на цьому етапі у групі спостереження частка хворих, у яких ураження шкіри регресувало щонайменше на 50% було 75,8%. При цьому, високу ефективність препарату встановлено у 30,4% хворих (10 чол.), у яких регресія шкірних проявів склала більше 70,0%, середню

ефективність – у 45,4% (15 чол.). Низьку ефективність лікування щодо шкірних проявів хвороби мали 24,2% хворих (8 чол.).

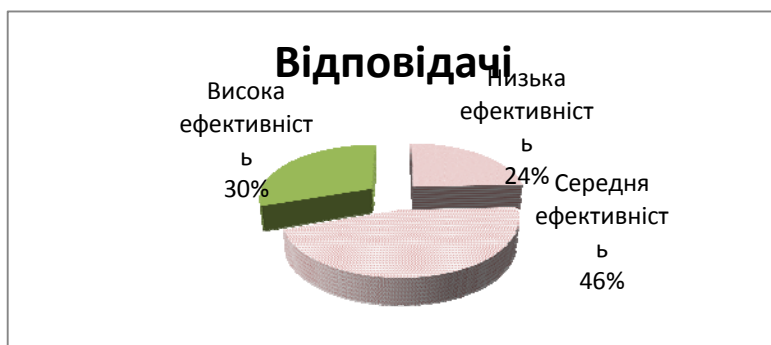


Рис. 5.6. Ефективність ін'єкційної форми метотрексату відносно індексу площі та ураження псоріазу PASI.

В динаміці лікування було встановлено вірогідне зниження С-реактивного протеїну (з $22,3 \pm 4,7$ до $10,8 \pm 3,2$ мг/л, $p < 0,05$) як показника гострої фази у хворих на ПсА та показника активності запального процесу, рис. 5.7.

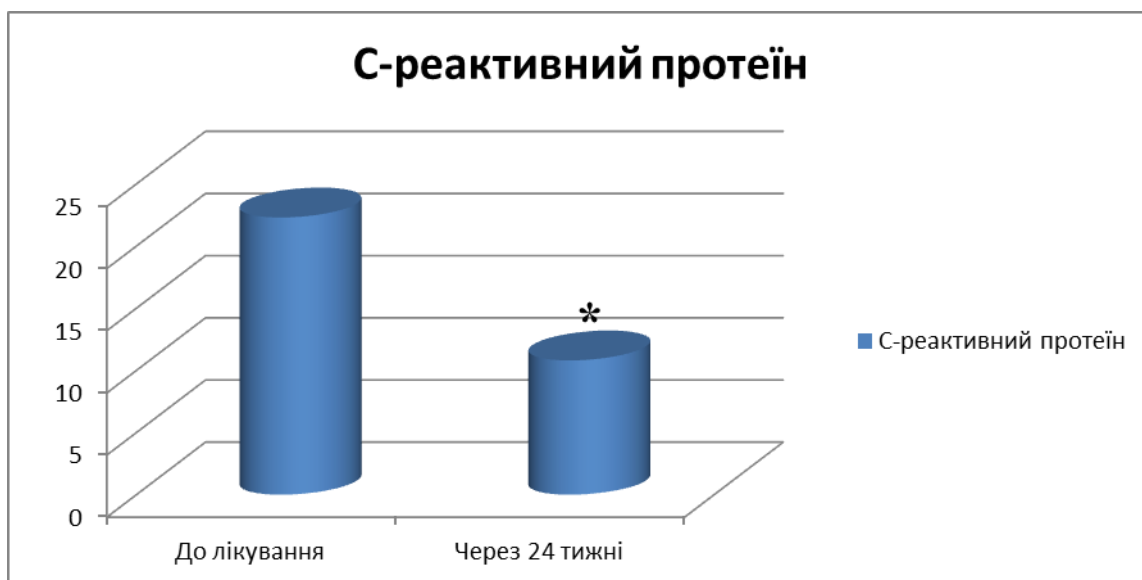


Рис. 5.7. Вміст С-реактивного протеїну в динаміці лікування метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит.

Примітка * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування.

З метою оцінки побічних ефектів та переносимості ін'єкційної форми метотрексату, а також для розширення уяви про фармакодинаміку препарату у пацієнтів на ПсА була проаналізована частота побічних явищ, а також дані основних клініко-лабораторних показників в динаміці лікування.

Зокрема, у 6 пацієнтів (6,0%) після чотирьох тижнів лікування відмічались диспепсичні явища (нудота), що не були виражені та не потребували відміни препарату. Відхилень від норми АТ та ЧСС не відмічалось.

При дослідженні клініко-лабораторних показників: загального аналізу крові (рівень еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, кольоровий показник, ШОЕ), загального аналізу сечі (рН, питома вага, білок, глюкоза, епітеліальні клітини, лейкоцити, еритроцити, циліндри) та біохімічного аналізу крові (загальний білок, загальний білірубін, АлАТ, АсАТ, сечова кислота, креатинін, сечовина, глюкоза) були отримані дані, що представлені в таблиці 5.4.

Зокрема, на тлі 24-тижневого лікування ін'єкційною формою метотрексату було встановлено вірогідне зниження рівня тромбоцитів (з $266,8 \pm 12,9$ до $236,2 \pm 10,1$ 10^9 , $p < 0,05$), лейкоцитів (з $9,82 \pm 1,4$ до $5,9 \pm 1,9$ 10^9 /л, $p < 0,05$) та ШОЕ (з $27,9 \pm 4,9$ до $12,1 \pm 2,9$, $p < 0,05$). Дані ефекти є наслідком особливостей фармакодинаміки препарату та його антипроліферативної дії. Слід відмітити, що зниження рівня лейкоцитів та ШОЕ є бажаними ефектами у хворих з ПсА та відображають також імуномодулюючу дію препарату. Відносно зниження вмісту тромбоцитів слід відмітити той факт, що, хоча зміни і були вірогідними, вони не виходили за межі референтних значень загального аналізу крові, табл. 5.4.

При аналізі показників загального аналізу сечі на фоні тривалого застосування метотрексату вірогідних змін не було отримано. В той же час, в біохімічному аналізі крові спостерігалось вірогідне підвищення загального білірубіну (з $11,4 \pm 1,4$ до $14,3 \pm 1,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$), аланінамінотрансферази (АлАт – з $0,491 \pm 0,032$ до $0,572 \pm 0,029$ ммоль/год*л, $p < 0,05$) та

аспартатамінотрансферази (АсАт - з $0,443 \pm 0,027$ до $0,556 \pm 0,039$ ммоль/год*л, $p < 0,05$), креатиніну (з $89,5 \pm 10,5$ до $114,2 \pm 9,65$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та сечовини (з $5,2 \pm 0,5$ до $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,05$). В той же час, було відмічено вірогідне зниження вмісту сечової кислоти (з $295,0 \pm 19,1$ до $237,0 \pm 23,0$ мкмоль/л, $p < 0,05$), табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Динаміка показників клініко-лабораторних досліджень при лікуванні метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит

Показник	До лікування n=33	Через 24 тижні n=33
<i>Загальний аналіз крові</i>		
Гемоглобін г/л	$126,2 \pm 9,89$	$125,4 \pm 10,1$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,66 \pm 0,98$	$4,52 \pm 1,08$
Кольоровий показник	$0,92 \pm 0,09$	$0,91 \pm 0,08$
Лейкоцити, $10^9/л$	$9,82 \pm 1,4$	$5,9 \pm 1,9^*$
Тромбоцити, $10^9/л$	$266,8 \pm 12,9$	$236,2 \pm 10,1^*$
ШОЕ, мм/год	$27,9 \pm 4,9$	$12,1 \pm 2,9^*$
<i>Загальний аналіз сечі</i>		
Питома вага	$1018,1 \pm 2,82$	$1019,7 \pm 3,5$
рН	Слабкокисла	
Білок, г/л	-	-
Глюкоза, г/л	-	-
Лейкоцити	$2,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$
Еритроцити	-	-
Епітелій	Перехідний місцями	
Циліндри	-	-

Показник	До лікування n=33	Через 24 тижні n=33
Біохімічний аналіз крові		
Загальний білок, г/л	72,6±6,7	71,9±5,9
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,4±1,4	14,3±1,3*
АсАт, ммоль/год*л	0,443±0,027	0,556±0,039*
АлАт, ммоль/год*л	0,491±0,032	0,572±0,029*
Креатинін, мкмоль/л	89,5±10,5	114,2±9,65*
Сечовина, ммоль/л	5,2±0,5	6,6±0,8
Глюкоза, ммоль/л	5,43±1,27	5,32±1,81
Сечова кислота, мкмоль/л	295,0±19,1	237,0±23,0*

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування.

Таким чином, впродовж 24-тижневого лікування ін'єкційною формою метотрексату серед побічних дій препарату, за даними лабораторних показників, було встановлено деяке зниження вмісту тромбоцитів, збільшення рівня загального білірубіну, амінотрансфераз, креатиніну та сечовини. Проте, коливання лабораторних та біохімічних показників не виходили за межі референтних значень. Окрім того, після зниження дози метотрексату до початкової (10 мг/тиж) дані явища зникли, і тому у відміні препарату не було потреби.

Загалом, за 6 місяців лікування ін'єкційною формою метотрексату вдалось перервати прогресуючу стадію псоріазу у всіх хворих. В осіб із стаціонарною стадією псоріатичний висип активніше піддавався зворотньому розвитку. Пацієнти відмічали зменшення вираженості свербіжу, гіперемії та лущення та розповсюдженості шкірних проявів псоріазу за індексом PASI. Окрім того, в результаті дослідження відмічено зниження інтенсивності болю

та активності артриту за ВАШ, покращення функціонального стану за шкалою HAQ, вірогідне зменшення кількості болісних та припухлих суглобів.

Також результати проведених досліджень показали, що у пацієнтів групи з ПсА виявлена помірна терапевтична ефективність по відношенню до шкірних проявів захворювання, а також у переважної більшості хворих ПсА відмічена висока терапевтична ефективність по відношенню до суглобового синдрому.

Таким чином, дані проведеного дослідження свідчать про можливість тривалого ефективного та безпечного використання ін'єкційної форми метотрексату у комплексному лікуванні хворих на ПсА, що забезпечує тривалу клініко-лабораторну ремісію.

5.2. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів для лікування псоріатичного артриту

Хронічний больовий синдром і запалення, характерні для більшості ревматологічних захворювань, в тому числі для ПсА, вони є основним симптомокомплексом, що впливає на якість життя пацієнтів [Лисенко Г.И., Ткаченко В.И., 2007]. Основними завданнями комплексного лікування будь-якого ревматичного захворювання, у тому числі ПсА, є усунення найбільш важких суб'єктивних відчуттів і клініко-лабораторних показників шляхом дії на основні ланки патогенезу. Лікування має бути комплексним, максимально раннім, етапним та послідовним.

Тому, важливою метою терапії ПсА є пригнічення запального процесу в суглобах, досягнення та підтримання стійкої ремісії, запобігання розвитку деструктивних змін в суглобах та їх рентгенологічної прогресії.

Лікування починають із призначення нестероїдних протизапальних препаратів. Перевага надається засобам, які мають високу терапевтичну активність та мінімальні побічні дії.

З урахуванням характеру та активності патологічного процесу і супутніх захворювань лікування ПсА вимагає диференційованих терапевтичних комплексів. Одне з центральних місць лікування цього захворювання в останніх рекомендаціях EULAR займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), оскільки мають пряму дію на основний патологічний процес. Тим більше, що точка зору на механізм їх дії за останній час була переглянута. І, якщо раніше ця терапія вважалася тільки симптоматичною, то на сьогодні вона розцінюється також як патогенетична.

Тому нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) вказані як препарати вибору для купування больового синдрому при ПсА [13,30]. За останній час на фармацевтичному ринку з'явилося багато нових представників цієї групи ліків, проте "золотим стандартом" серед НПЗП вважається диклофенак натрію, з яким в аспекті ефективності і переносимості нині порівнюються усі нові НПЗП, що вводяться в клінічну практику [64].

Препарат німесулід також відноситься до НПЗП з групи сульфонамідів. Німесулід селективно інгібує "прозапальну" ізоформу ЦОГ- 2 і не впливає на "фізіологічну" ЦОГ-1. Цей селективний інгібітор ЦОГ-2 займає важливе місце у клінічній практиці, хоча досі не увесь потенціал його можливостей використовується практичними лікарями. В тому числі недостають повідомлень щодо ефективності німесуліду при псоріатичній артропатії, його впливу на перебіг ентезитів та суглобового синдрому. Також останнім часом з'явилося ряд досліджень про потенційну токсичність селективних інгібіторів ЦОГ-2, в першу чергу відносно серцево-судинної системи.

Тому метою наступного розділу дослідження було співставити ефективність та переносимість диклофенаку натрію в порівнянні з німесулідом при застосуванні цих препаратів у хворих на псоріатичний артрит. Для досягнення даної мети в групу спостереження було включено 100 хворих на ПсА, із них 60 хворих отримували диклофенак натрію («Діклоберл», Berlin-Chemie AG, Німеччина) в дозі 150 мг/добу (75 мг двічі на день), а 40 пацієнтам призначався німесулід в добовій дозі 200 мг (по 100

мг 2 р.д.). В обох групах, окрім протизапальної терапії, призначалась базисна терапія метотрексатом та хворі були співставимі за віком, статтю, тривалістю та важкістю перебігу захворювання. Тривалість лікування складала 4 тижні.

Для дослідження ефективності лікування пацієнтів з ПсА застосовувалась візуальна аналогова шкала (ВАШ – оцінка тривалості ранкової скутості, болю та припухлості суглобів, обмеження рухів в суглобах), також оцінювали функціональний стан пацієнтів за шкалою HAQ. Аналізу піддавали також дані ультразвукового дослідження суглобів. Окрім того, проводилось спостереження за гострофазовими показниками в динаміці лікування (ШОЕ, СРП), оцінювався біохімічний аналіз крові.

Для аналізу ефективності та переносимості НПЗП проводилась оцінка терапевтичних ефектів та частоти побічних явищ. З цією метою використовувались показники абсолютного (absolute effect - AE, %) ефекту та відношення шансів (odds ratio - OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними [15].

На першому етапі було проведено оцінку динаміки больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою та тривалості ранкової скутості. Зокрема, було встановлено вірогідне зниження больового синдрому як в групі, де призначався диклофенак натрію (з $63,1 \pm 10,9$ до $24,7 \pm 8,84$, $p < 0,05$), так і в групі, де застосовувався німесулід (з $64,4 \pm 10,9$ до $36,2 \pm 4,21$, $p < 0,05$),
рис. 5.8



Рис. 5.8. Візуальна аналогова шкала болю в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітки: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування;

Вірогідні зміни встановлено відносно тривалості ранкової скутості (зі $152,0 \pm 33,4$ хв. до $62,3 \pm 29,5$ хв. – діклофенак, зі $147,5 \pm 35,8$ хв. до $64,9 \pm 31,6$ хв. - німесулід $p < 0,05$, рис. 5.9), хоча значимої різниці в ефективності цих препаратів в даному випадку не встановлено ($p > 0,05$).

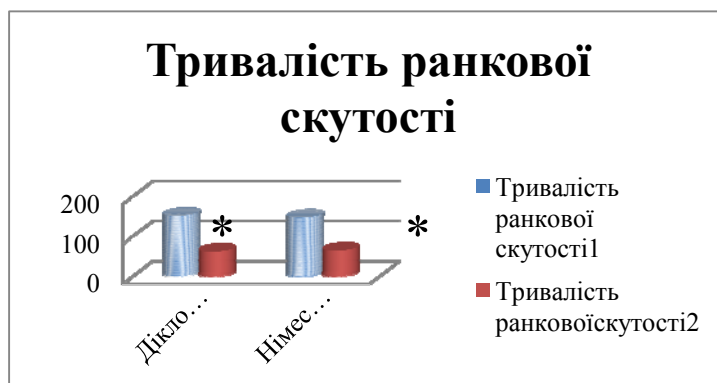


Рис. 5.9. Тривалість ранкової скутості в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітки: $p < 0,01$ * вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Для порівняння клінічної ефективності диклофенаку натрію та німесулідів достатньої відповіддю на лікування вважали зменшення вираженості суб'єктивної ознаки на 50,0%. Частоту досягнення даного ефекту визначали як абсолютна терапевтична ефективність (АЕ, %), для визначення достовірності різниці використовували «відношення шансів», тобто шанси отримання даного ефекту у німесулідів порівняно з диклофенаком.

Отримані дані представлені в таблиці 5.6. Вірогідність зменшення больового синдрому за ВАШ на 50,0% при застосуванні німесулідів склала 75,0%, за призначення диклофенаку натрію – 95,0%, при цьому терапевтична ефективність диклофенаку натрію була достовірно вищою – odds ratio (OR) 0,16 [0,04-0,62]. Зменшення вираженості ранкової скутості на 50,0% при суб'єктивній оцінці хворим склала у німесулідів 68,0%, у диклофенаку натрію – 78,0%, при невірогідній різниці між препаратами – OR 0,57 [0,23-1,42]. Скорочення тривалості ранкової скутості на 50,0% відмітили 55,0% пацієнтів, що застосовували німесулід та 75,0% обстежених, що застосовували диклофенак натрію, при чому останній препарат був вірогідно ефективнішим при лікуванні суглобового синдрому у хворих з ПсА - (OR) 0,41 [0,17-0,96].

Таблиця 5.5

Вірогідність ефективного зниження больового синдрому та ранкової скутості при лікуванні німесулідом та диклофенаком натрію у хворих на псоріатичний артрит

Препарат	ER, %	OR[95%ДІ]
<i>Больовий синдром за ВАШ</i>		
Німесулід	75,0	0,16 [0,04-0,62]
Діклофенак натрію	95,0	
<i>Тривалість ранкової скутості, хв</i>		
Німесулід	55,0	0,41 [0,17-0,96]
Діклофенак натрію	75,0	

За динамікою вираженості обмеження рухів в суглобах достовірні зміни отримані як за призначення німесулід (з $2,82 \pm 0,18$ до $1,13 \pm 0,24$ балів, $p < 0,001$), так і при використанні диклофенаку натрію (з $2,79 \pm 0,27$ до $1,17 \pm 0,19$ балів, $p < 0,001$) у хворих з ПсА, без вірогідної різниці між групами спостереження, рис. 5.10.

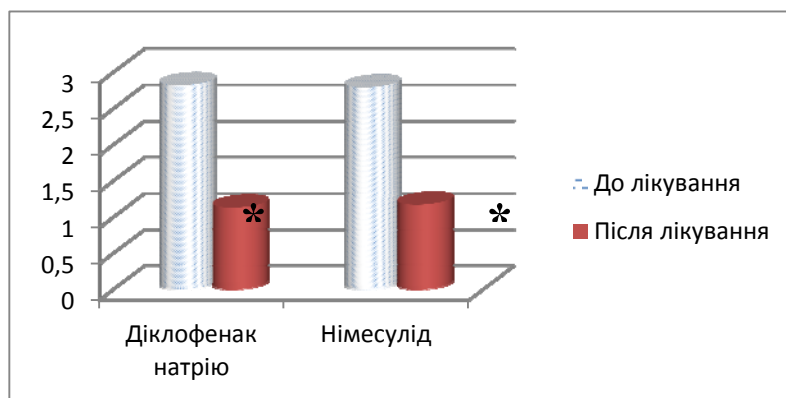


Рис. 5.10. Вираженість обмеження рухів в суглобах в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітка: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Оцінка суглобового синдрому проводилась також за об'єктивними даними – підрахунком кількості болючих та припухлих суглобів в динаміці лікування протизапальними препаратами.

Так, кількість болючих суглобів (КБС) в групі диклофенаку натрію перед початком лікування складала $17,5 \pm 4,14$, в кінці курсу – $5,15 \pm 1,95$ ($p < 0,01$), в групі німесулід - $16,9 \pm 4,61$, в кінці курсу – $5,45 \pm 1,15$ ($p < 0,05$), кількість припухлих суглобів (КПС) за призначення диклофенаку натрію – $14,9 \pm 4,27$ та $3,73 \pm 1,65$, за застосування німесулід - $15,1 \pm 3,87$ та $3,97 \pm 1,39$ відповідно ($p < 0,01$), рис. 5.11.

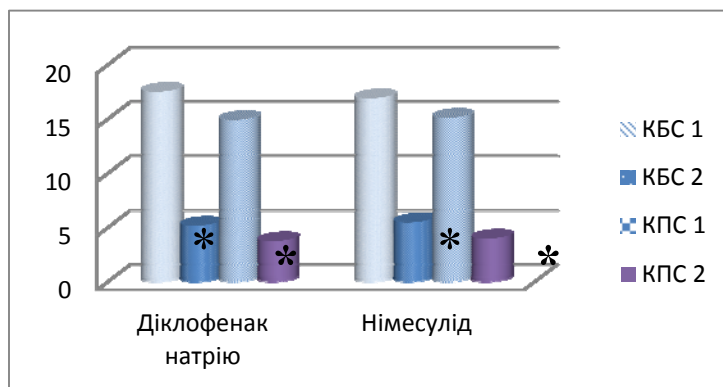


Рис. 5.11. Характеристика суглобового синдрому в динаміці лікування у хворих на псоріатичний артрит.

Примітка: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Оцінка ефективності препаратів щодо об'єктивних ознак суглобового синдрому при ПсА представлена в таблиці 5.6. Зокрема, клінічна ефективність діклофенаку натрію відносно числа болючих суглобів склала 95,0%, німесуліду – 85,0%, без вірогідної переваги між препаратами – відношення шансів - 0,30 [0,07-1,27]. Ефективність відносно числа припухлих суглобів була 92,0% у діклофенаку натрію та 80,0% - у німесуліду, OR - 0,36 [0,11-1,21].

Таблиця 5.6

Вірогідність зменшення числа болючих та припухлих суглобів при лікуванні німесулідом та діклофенаком натрію у хворих на псоріатичний артрит

Препарат	АЕ, %	OR[95%ДІ]
Кількість болючих суглобів		
Німесулід	85,0	0,30 [0,07-1,27]
Діклофенак натрію	95,0	
Кількість припухлих суглобів		
Німесулід	80,0	0,36 [0,11-1,21]
Діклофенак натрію	92,0	

При аналізі функціонального стану пацієнтів було встановлено вірогідне зниження показників шкали індексу НАQ як у хворих, які використовували диклофенак натрію (з $1,50 \pm 0,22$ до $0,7 \pm 0,19$ $p < 0,05$), так і у хворих, що приймали німесулід (з $1,45 \pm 0,27$ до $0,65 \pm 0,24$ $p < 0,01$), рис. 5.12.

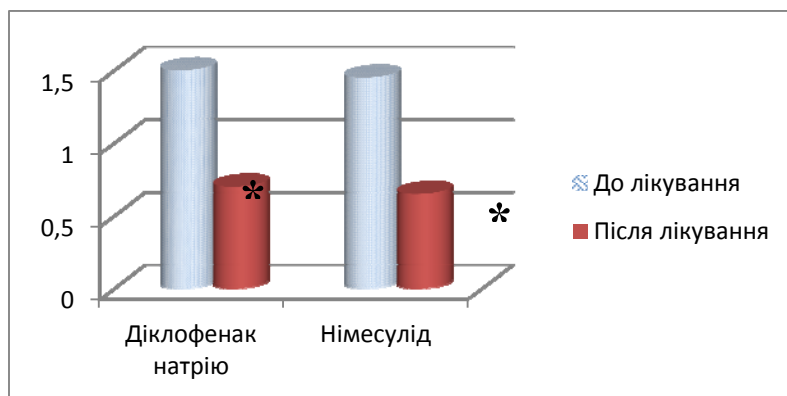


Рис. 5.12. Функціональні порушення у хворих на псоріатичний артрит в динаміці лікування.

Примітка: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

Результати УЗД у хворих з ПсА в динаміці лікування представлені в таблицях 5.7.-5.8.

Таблиця 5.7

Розповсюдженість синовітів та ентезитів у хворих на ПсА в динаміці лікування

Показник	Діклофенак натрію n=60				Німесулід n=40			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ентезит	12	20,0	3	5,0	8	20,0	2	5,0
Синовіт	10	16,7	1	1,7	6	15,0	2	5,0
Синовіт+ентезит	38	63,3	4	6,7	26	65,0	5	12,5

При цьому проводився аналіз розповсюдженості синовітів та ентезитів до та після лікування в групах, де призначався діклофенак натрію та німесулід. Зокрема, частота ентезитів до початку лікування в групі діклофенаку складала 12,0%, в динаміці – 5,0%, в групі німесулід – 20,0% та 5,0% відповідно. Терапевтична ефективність щодо ентезиту препаратів визначена як 75,0%, з невірогідною різницею між групами – OR 1,0 [0,13-7,90], табл. 5.8.

Розповсюдженість синовіту склала 16,7% в групі діклофенаку натрію, 15,0% - в групі німесулід. В динаміці лікування - 1,7% та 5,0% відповідно, табл. 4.7. Терапевтична ефективність – 67,0% (німесулід) та 90,0% (діклофенак натрію), OR - 0,22 [0,02-3,22], табл. 5.8.

Розповсюдженість поєднаного перебігу синовіту та ентезиту зменшилась в групі, де призначався діклофенак натрію з 63,3% до 6,7%, в групі, де призначався німесулід – з 65,0% до 12,5%. Терапевтична ефективність – 81,0% для німесулід та 89,0% для діклофенаку натрію, odds ratio - 0,49 [0,12-2,05], табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Вірогідність зменшення розповсюдженості синовітів та ентезитів у хворих на ПсА в динаміці лікування

Показник	AR, %	OR [95%ДІ]
Ентезит		
Німесулід	75,0	1,0 [0,13-7,90]
Діклофенак натрію	75,0	
Синовіт		
Німесулід	67,0	0,22 [0,02-3,22]
Діклофенак натрію	90,0	
Синовіт+ентезит		
Німесулід	81,0	0,49 [0,12-2,05]
Діклофенак натрію	89,0	

Щодо показників лабораторної активності запального процесу (лейкоцитоз, ШОЕ, С-реактивного протеїну), було відмічено вірогідне зниження рівня лейкоцитів (з $9,77 \pm 1,16$ до $6,8 \pm 1,27$ Т/л при призначенні діклофенаку натрію, з $10,4 \pm 1,20$ до $6,6 \pm 1,26$ Т/л – при застосуванні німесуліду, $p < 0,05$), ШОЕ (з $29,7 \pm 6,1$ до $13,7 \pm 4,5$ в групі діклофенаку, $28,7 \pm 5,51$ та $12,8 \pm 4,35$ – німесуліду, $p < 0,05$) та СРП (для діклофенаку з $25,6 \pm 2,91$ до $9,42 \pm 4,91$, для німесуліду з $24,79 \pm 3,87$ до $8,47 \pm 5,19$, $p < 0,05$) в обох групах. При цьому, відносно ефективності впливу діклофенаку натрію та німесуліду на гострофазові показники вірогідної різниці між препаратами не було встановлено ($p > 0,05$), табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Рівень лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів та С-реактивного протеїну в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом

Показник	Діклофенак натрію n=60		Німесулід n=40	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Лейкоцити 10 ⁹ /л	9,77±1,16	6,8±1,27*	10,4±1,20	6,6±1,26*
ШОЕ (мм/год.)	29,7±6,1	13,7±4,5*	28,7±5,51	12,8±4,35*
СРП (мг/л)	25,6±2,91	9,42±4,91*	24,79±3,87	8,47±5,19*

Примітка: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування: $p < 0,05$

Наступною задачею нашого дослідження було оцінити частоту побічних ефектів у хворих, яким призначався німесулід та серед пацієнтів, які отримували діклофенак натрію. Аналізу піддавались наступні показники: частота виникнення дискомфорту в епігастрії, частота підвищення аланінамінотрансферази (АлАТ) та вірогідність зниження швидкості клубочкової фільтрації. Оцінка частоти побічних явищ проводилась з урахуванням абсолютного ризику (absolute risk - AR, %) та відносного ризику (relative risk - RR).

Зокрема, на дискомфорт в епігастрії вказало 6 пацієнтів з групи, де призначався діклофенак натрію (AR - 10,0%) та 1 хворий з групи, в якій призначався німесулід (AR - 3,0%), з вірогідною різницею відносного ризику - 0,25 [0,03-1,99]. Тобто синдром шлункової диспепсії був достовірно більш частим явищем при застосуванні діклофенаку натрію, табл. 5.10.

Таблиця 5.10

**Вірогідність виникнення дискомфорту в епігастрії у хворих з
псоріатичним артритом за застосування німесулідів та диклофенаку
натрію**

Препарат	АЕ, %	OR [95%ДІ]
Німесулід	3,0%	0,25 [0,03-1,99]
Діклофенак натрію	10,0%	

Абсолютний ризик щодо підвищення рівня аланінамінотрансферази за призначення німесулідів був значно вищим (20,0%), ніж при застосуванні диклофенаку натрію (5,0%), що підтверджується достовірним довірчим інтервалом відносного ризику - 4,0 [1,12-14,2], табл. 5.11.

Таблиця 5.11

**Вірогідність підвищення АЛАТ у хворих з псоріатичним артритом за
застосування німесулідів та диклофенаку натрію**

Препарат	АЕ, %	OR [95%ДІ]
Німесулід	20,0%	4,0 [1,12-14,2]
Діклофенак натрію	5,0%	

При оцінці загальної переносимості німесулідів та диклофенаку натрію серед пацієнтів з ПсА на добру переносимість, без побічних явищ вказали, відповідно, 42,5% та 53,3% хворих, задовільну переносимість – з побічними ефектами, що не потребували відміни препарату – 57,5% (німесулід) та 46,7% (диклофенак натрію) хворих, рис. 5.13. Небезпечних побічних явищ в ході дослідження відмічено не було.

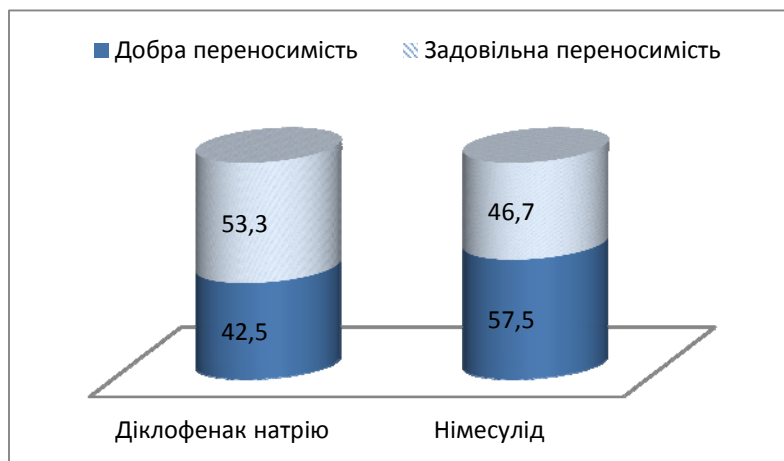


Рис. 5.13. Переносимість протизапальної терапії при лікуванні хворих з псоріатичним артритом.

Тобто при призначенні діклофенаку натрію та німесулід у хворих з псоріатичним артритом було встановлено вірогідне зменшення больового синдрому та ранкової скутості, покращення рухливості в суглобах, зменшення вираженості об'єктивних ознак запального процесу, а також покращення функціонального стану пацієнтів за шкалою НАQ.

Інформативними були результати ультразвукового дослідження суглобів, де було зареєстровано вірогідне зменшення розповсюдженості ентезиту та синовітів на фоні протизапальної терапії. Відмічено вірогідне зниження показників активності запального процесу (лейкоцитозу, ШОЕ, С-реактивного протеїну) при призначенні діклофенаку натрію та німесулід.

Переносимість діклофенаку та німесулід відмічена як добра та задовільна, серед побічних явищ спостерігався диспепсичний синдром, підвищення рівня аланінамінотрансферази та вплив на рівень клубочкової фільтрації.

5.3. Використання еферентних методів терапії (плазмаферезу) у хворих на псоріатичний артрит

Збільшення в останні роки кількості випадків важкої за клінічним перебігом псоріатичної хвороби, резистентної до традиційних методів лікування, зростання розповсюдженості ураження кістково-суглобового апарату, кількості пацієнтів з інвалідизуючою формою захворювання зумовлює необхідність застосування у деяких випадках альтернативної терапії. Тобто проблема пошуку нових ефективних методів лікування ПсА, що цілеспрямовано пригнічують активність субпопуляцій Т-лімфоцитів, сприяють зниженню рівня циркулюючих імунних комплексів та вмісту імуноглобулінів, залишається актуальною.

Тобто, з однієї сторони, лікування ПсА повинно бути комплексним, диференційованим, з урахуванням динаміки і стану шкірного і суглобового синдромів. З іншої сторони, порушення функціонального стану печінки та нирок при псоріазі призводить до накопичення в організмі токсинів ендогенного походження та розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Перераховані фактори обумовлюють доцільність застосування екстракорпоральних методів лікування у хворих з ПсА, зокрема плазмаферезу.

Даний метод надає можливість цілеспрямовано впливати на імунореактивність організму шляхом видалення імуноглобулінів, комплементу, циркулюючих імунних комплексів антиген-антитіло та сприяти елімінації певних клітинних популяцій і субпопуляцій Т-системи імунітету. Окрім того, цей метод потенціює дію медикаментозної терапії, що дозволяє в процесі лікування хворих псоріазом знизити дози цілого ряду базисних цитостатичних препаратів. Також плазмаферез відрізняється від базисної терапії більш швидким, безпосередньо пов'язаним із процедурою впливом, тому його доцільно використовувати в терапії важких форм ПсА у разі потреби швидкого впливу на активність захворювання.

В зв'язку з актуальністю даного напрямку лікування при веденні пацієнтів з псоріатичною хворобою, метою наступного розділу дослідження було оцінити ефективність та безпечність використання плазмаферезу у хворих на псоріатичний артрит.

Для досягнення даної мети в групу спостереження було включено 30 хворих на псоріатичний артрит - 22 (73,3%) жінки та 8 (26,7%) чоловіків, віком від 29 до 79 років, середній вік групи складав $47 \pm 3,2$ років, тривалість захворювання - від 1 до 12 років, в середньому $5,6 \pm 2,2$ роки. У більшості пацієнтів (70%) ПсА розвинувся на тлі наявного шкірного псоріазу, у 20% хворих суглобовий та шкірний синдроми виникали одночасно, у решти пацієнтів (10%) ураження суглобів виникало раніше, ніж ураження шкіри. На момент включення в дослідження у всіх хворих були виражені прояви шкірного та суглобового синдромів. Дані пацієнти склали основну групу (група 1), де на фоні призначення базисного лікування метотрексатом було проведено по 5 сеансів мембранного плазмаферезу через день за стандартною методикою.

Групу спостереження (група 2) склали пацієнти, які отримували аналогічну базисну терапію, співставні з групою 1 за статтю, віком та клінічними особливостями перебігу захворювання.

Для оцінки ефективності та безпечності терапії пацієнтам в обох групах проводився контроль суб'єктивних скарг (тривалості ранкової скрутості, наявності болю та припухлості суглобів, обмеження рухів в суглобах), об'єктивних даних (вираженості шкірних проявів за індексом розповсюдженості та важкості псоріазу PASI, оцінки суглобового синдрому), аналіз функціонального стану пацієнтів (опитувач HAQ). Також аналізувалися загальноклінічні показники (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, С-реактивний протеїн), показники імунограми (рівень циркулюючих імунних комплексів, IgA, IgG, IgM). Динаміка показників оцінювалась через 4 тижні лікування.

На початку лікування пацієнти обох груп пред'являли скарги на ранкову скутість, біль у суглобах та обмеження рухів, крім цього пацієнтів турбували свербіж, сухість шкіри та лущення в місцях висипань. Псоріатичний процес мав розповсюджений характер. Індекс PASI складав в середньому $26,2 \pm 8,2$ та $24,9 \pm 9,4$ в першій та другій групах відповідно. Призначення лікувальних засобів, у пацієнтів групи 1, одночасно з плазмаферезом вимагало врахування їх фармакокінетики та фармакодинаміки. Прийом препаратів відбувався одразу після проведення чергової процедури для створювання максимальної концентрації в крові пацієнта.

При оцінці суб'єктивних ознак суглобового синдрому відмічена позитивна динаміка щодо зниження інтенсивності болю по ВАШ з $69,8 \pm 11,4$ до $31,9 \pm 4,7$, що складає 45,7% в групі 1 ($p < 0,05$), та з $64,7 \pm 10,3$ до $34,5 \pm 12,4$, в групі 2, що склало 53,3% ($p < 0,05$), рис. 5.14.

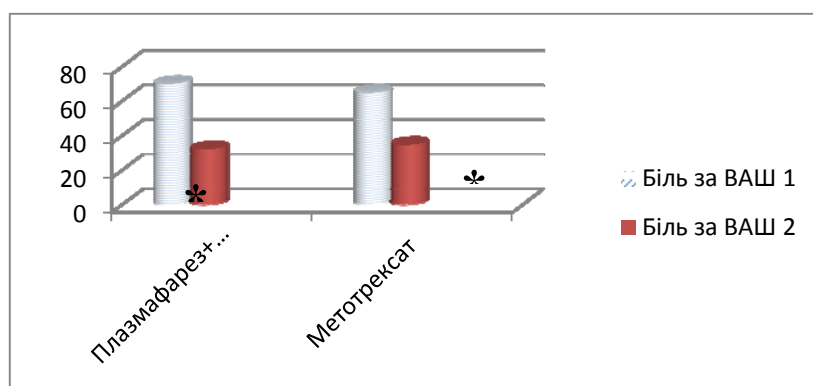


Рис. 5.14. Візуальна аналогова шкала болю в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітки: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування.

При оцінці об'єктивних ознак суглобового синдрому було встановлено наступне (рис. 5.15). Кількість болючих суглобів в групі 1 зменшилась з $17,6 \pm 4,5$ до $3,9 \pm 1,6$, що складає 77,8% ($p < 0,05$), в групі 2 - з $16,7 \pm 3,8$, до

$5,75 \pm 1,75$ (65,6%, $p < 0,05$). Можна звернути також увагу на вірогідно більшу ефективність комплексної терапії (плазмафарез та метотрексат) щодо зменшення числа болючих суглобів, ніж ізольоване застосування базисної терапії ($p < 0,05$).

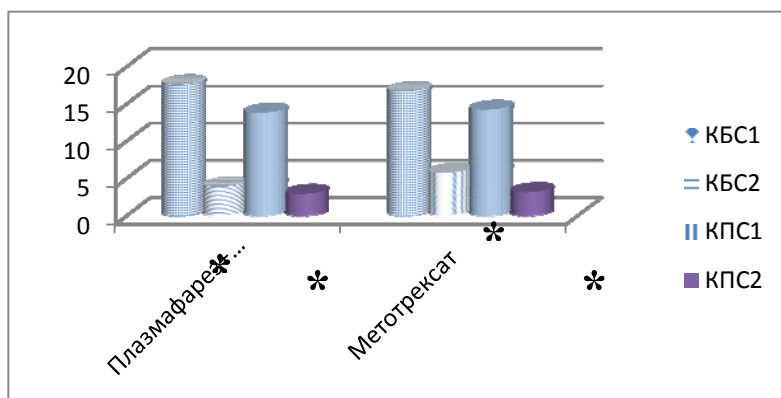


Рис. 5.15. Кількість болючих та припухлих суглобів в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників в динаміці лікування;

Динаміка числа припухлих суглобів в групі, де проводився плазмаферез склала з $13,8 \pm 3,91$ до $2,92 \pm 1,47$ (78,8%, $p < 0,01$) в групі з базисною терапією без плазмафарезу – з $14,2 \pm 3,41$ до $3,13 \pm 1,45$ (77,9%, $p < 0,05$), рис. 5.15.

Також у хворих на ПсА спостерігалось вірогідне покращення функціонального стану за шкалою HAQ. Так, при застосуванні базисного лікування метотрексатом (група 2) через 4 тижні спостереження порушення функціонального стану знизилось з $1,49 \pm 0,27$ до $0,68 \pm 0,21$ балів (54,4%, $p < 0,05$), при комплексному лікуванні плазмафарезом та метотрексатом – з $1,47 \pm 0,24$ до $0,32 \pm 0,13$ (78,2%, $p < 0,01$), рис. 5.16.

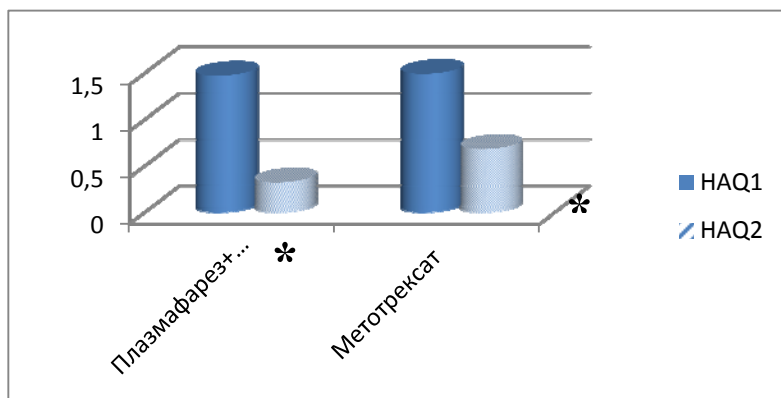


Рис. 5.16. Порухення функціонального стану за шкалою HAQ в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітки: * - достовірна ($p < 0,01$) вірогідність різниці показників в динаміці лікування;

При аналізі шкали функціональних порушень встановлено більш значиме покращення функціонального стану хворих в групі 1 при призначенні комплексного лікування метотрексатом та плазмаферезом, ніж застосування лише базисної терапії ($p < 0,05$, рис. 5.16).

При дослідженні перебігу шкірних уражень, стабілізація висипань, зазвичай, виникала вже після другого сеансу плазмаферезу. За наявності вульгарного псоріазу відбувалось сплюснення бляшок. При ексудативному псоріазі відбувався повний регрес псоріатичних висипань. За наявності псоріатичної еритродермії перший ефект спостерігався вже на 3-4 день - покращувався загальний стан, відбувалось збліднення еритеми, зменшувалась набряклість, свербіж та відчуття стягнення шкіри. В кінці періоду спостереження еритема повністю або частково зникала.

Індекс площі ураження та важкості псоріазу зменшився з $26,2 \pm 8,23$ до $6,27 \pm 1,76$ в групі 1 та з $24,9 \pm 4,45$ до $8,29 \pm 1,79$ в групі 2 ($p < 0,01$).

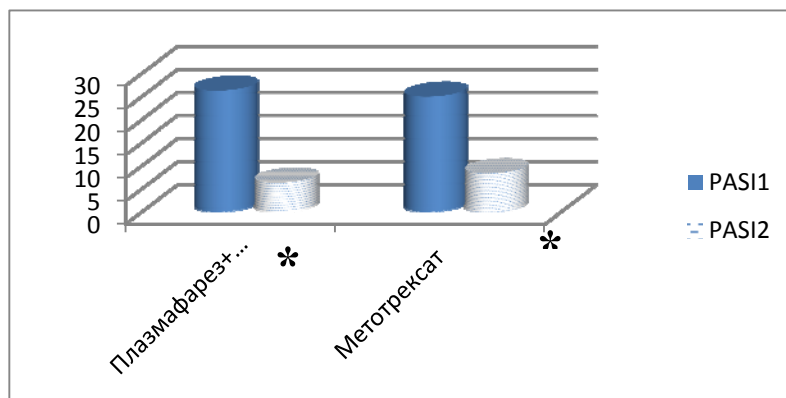


Рис. 5.17. Візуальна аналогова шкала болю в динаміці лікування у хворих псоріатичним артритом.

Примітка: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування %, $p < 0,05$.

Таким чином, при спостереженні за динамікою шкірних уражень, найбільш ефективним було застосування плазмаферезу в комплексній терапії у хворих з ексудативним псоріазом, псоріатичною еритродермією та вульгарним поширеним псоріазом. Тобто через 6 місяців пацієнти відмічали зменшення вираженості свербіжу, гіперемії та лущення. Індекс PASI зменшився на 76,0% та 66,7% у пацієнтів 1 та 2 груп відповідно.

В той же час важливо відмітити, що після проведення першого сеансу плазмаферезу 60,0% пацієнтів 1 групи (18 чоловік) відмічали загострення шкірних проявів: посилювалось почервоніння та свербіж в ділянці висипань. Дані явища пов'язані з тим, що рівень циркулюючих імунних комплексів, які відповідають за запальний процес через деякий час після плазмаферезу збільшується, що свідчить про їх вихід з тканин організму. Це так званий «синдром рикошету». При проведенні подальших процедур плазмаферезу рівень циркулюючих імунних комплексів знижується, в результаті чого спостерігається позитивна клініко-лабораторна динаміка як суглобового синдрому, так і шкірних проявів псоріазу.

Для підтвердження даної гіпотези було проаналізовано дані імунограми (рівень циркулюючих імунних комплексів, IgA, IgG, IgM), результати загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та С-реактивного протеїну в динаміці лікування.

Зокрема, рівень IgA в динаміці лікування через 7 днів підвищився з $2,90 \pm 0,41$ г/л до $3,87 \pm 0,39$ г/л ($p < 0,05$), зменшуючись в кінці контрольованого періоду спостереження на 33,4% від вихідного рівня до $1,93 \pm 0,31$ г/л ($p < 0,05$), рис. 5.18.

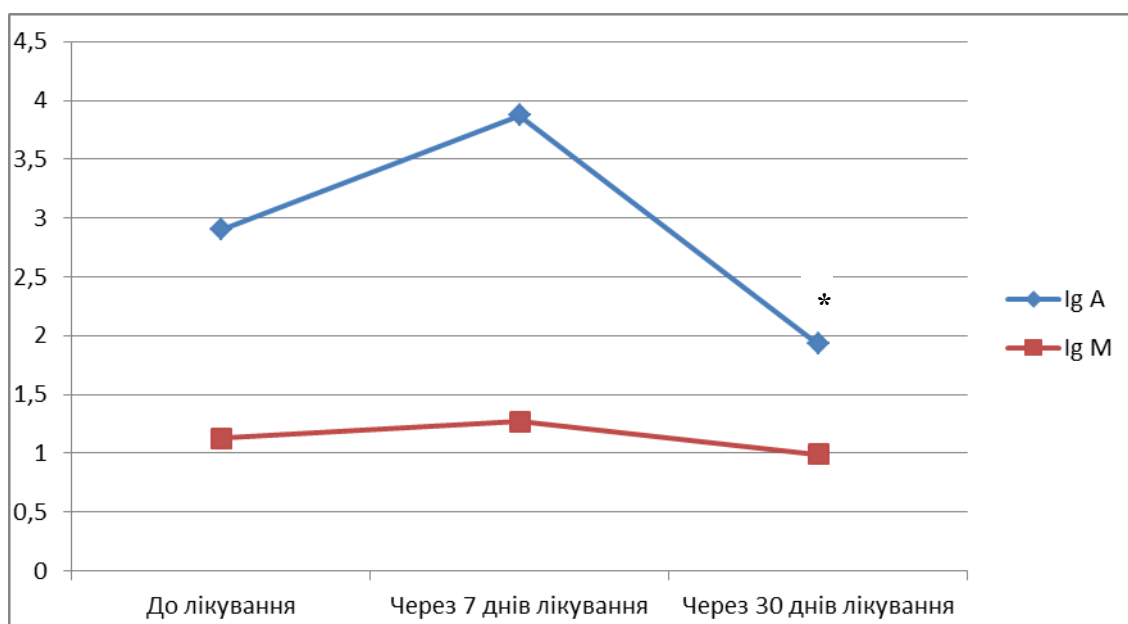


Рис. 5.18. Вміст IgA та IgM у хворих на псоріатичний артрит за застосування плазмафарезу на фоні базисної терапії.

В той же час, початковий вміст IgM у хворих, включених до групи комплексного лікування ПсА складав $1,13 \pm 0,49$ г/л, зростаючи до $1,27 \pm 0,21$ г/л ($p > 0,05$) на 7-й день, та знижуючись через 4 тижні до $0,79 \pm 0,19$ г/л – при цьому його вміст був невірогідно нижче початкового рівня, проте суттєво менше вмісту на 7 день лікування ($p < 0,05$), рис. 5.15.

Рівень IgG збільшився з $13,5 \pm 1,45$ г/л до $14,3 \pm 1,71$ г/л % ($p < 0,05$), на 7-й день лікування, однак в кінці 4-го тижня ($p < 0,05$) спостереження цей показник достовірно знизився порівняно з вихідним до $8,8 \pm 1,61$ г/л % ($p < 0,05$). Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) перед включенням даної групи хворих в дослідження становив $40,9 \pm 4,71$ ОД, на 7-й день - $47,2 \pm 6,78$

ОД ($p<0,05$), знижуючись в кінці лікування до $25,1\pm4,95$ ОД ($p<0,01$), рис. 5.19.

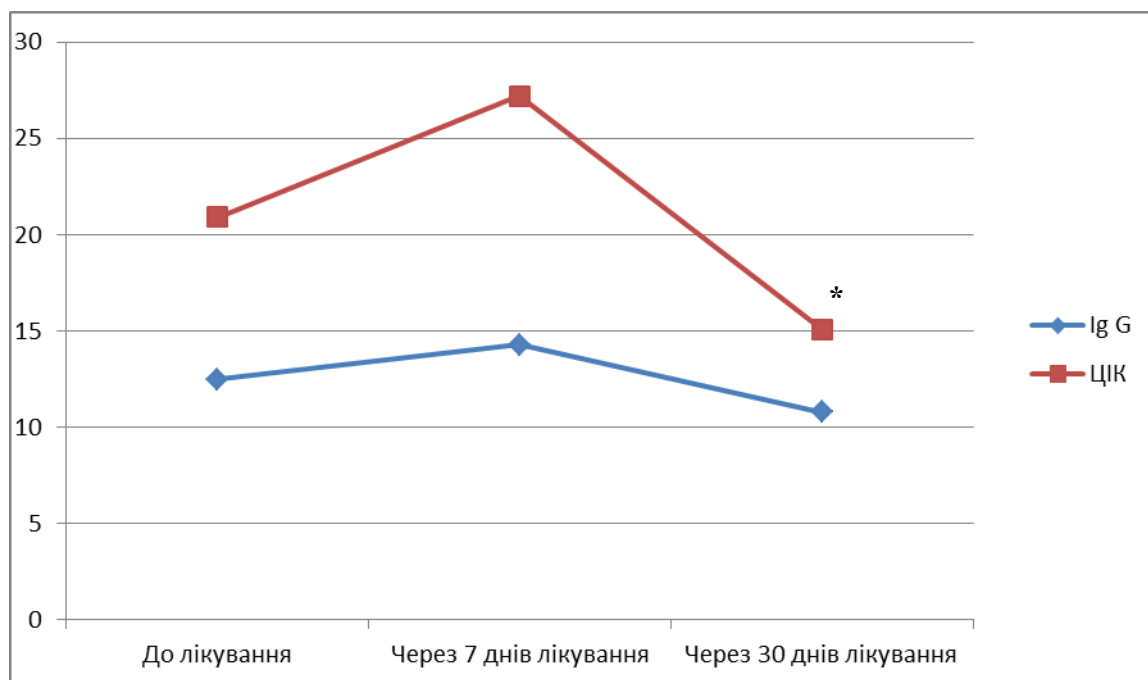


Рис. 5.19. Вміст IgG та циркулюючих імунних комплексів у хворих на псоріатичний артрит за застосування плазмаферезу на фоні базисної терапії.

Як бачимо, після першої процедури плазмаферезу, рівень IgA та ЦІК в плазмі крові зростали, тобто спостерігався «феномен рикошету», в результаті виходу перерахованих субстанцій із тканин. Повторні сеанси призводять до вірогідного зниження вказаних речовин. Слід додати, що інших побічних дій на фоні плазмаферезу в ході дослідження не було встановлено. Відхилень від норми артеріального тиску та частоти серцевих скорочень не відмічалось.

Порівнюючи динаміку С-реактивного протеїну при застосуванні комплексної терапії плазмаферезом та метотрексатом проти ізольованої терапії метотрексатом, було встановлено вірогідне зниження цього маркера гострої фази в обох групах спостереження – з $22,2\pm3,21$ до $7,27\pm2,98$ ($p<0,01$) в групі 1, з $23,9\pm5,45$ до $9,29\pm3,48$ - в групі 2 ($p<0,05$). І, хоча в обох групах було відмічено значне достовірне зниження СРП (на 67,3% в групі 1, на 61,1% – в групі 2), за застосування плазмаферезу його рівень знижувався більш суттєво (рис. 5.20).

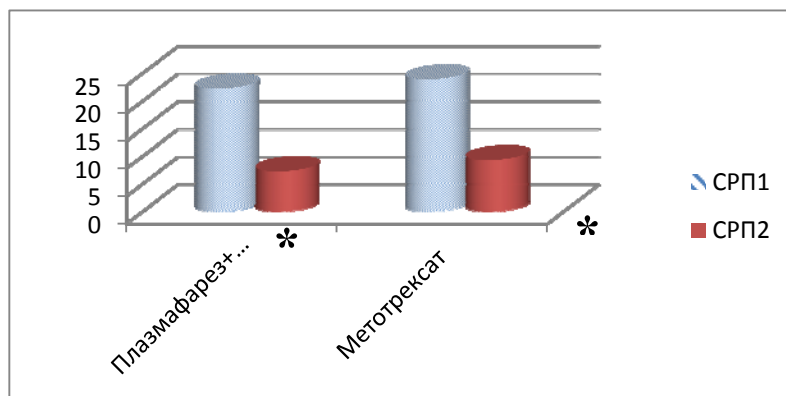


Рис. 5.20. Вміст С-реактивного протеїну в динаміці лікування у хворих на псоріатичний артрит.

Примітки: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування;

Співставляючи дані лабораторного та біохімічного дослідження (табл. 5.12), було встановлено вірогідне зниження лейкоцитів ($p < 0,05$), тромбоцитів ($p < 0,05$) та ШОЕ ($p < 0,05$) в обох групах, при цьому більш суттєве зменшення вмісту лейкоцитів та ШОЕ відбувалося в групі 1 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.12

Динаміка показників лабораторних досліджень при лікуванні у хворих на псоріатичний артрит

Показник	Плазмаферез+метотрексат		Метотрексат	
	До лікування $n=30$	Через 4 тижні $n=30$	До лікування $n=33$	Через 4 тижні $n=33$
Гемоглобін г/л	125,9±7,82	123,4±8,8	126,2±9,89	122,4±9,4
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,61±0,92	4,58±0,82	4,66±0,98	4,53±1,18
Лейкоцити, $10^9/л$	10,1±1,31	6,22±0,81*	9,82±0,66	7,12±0,68* **
Тромбоцити, $10^9/л$	281,5±11,8	245,2±13,2*	296,8±18,9	241,9±17,9*
ШОЕ, мм/год	28,4±5,1	12,5±2,82*	27,9±3,9	14,5±2,9* **

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування $p < 0,05$

За даними біохімічного дослідження важливим є той факт, що на фоні плазмаферезу у пацієнтів спостерігається вірогідне зниження загального білку – з $75,6 \pm 3,82$ до $66,5 \pm 3,12$ г/л ($p < 0,05$). В той же час, якщо за застосування метотрексату у хворих збільшується ризик щодо підвищення білірубину, АлАТ, АсАТ, креатиніну та сечовини ($p < 0,05$), то при введенні до комплексного лікування метод екстракорпоральної детоксикації, ризик підвищення білірубину, АлАТ, АсАТ, креатиніну та сечовини стає вірогідно нижчим ($p < 0,05$), табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Динаміка показників біохімічних досліджень при лікуванні у хворих на псоріатичний артрит

Показник	Плазмаферез+метотрексат		Метотрексат	
	До лікування <i>n=30</i>	Через 24 тижні <i>n=30</i>	До лікування <i>n=33</i>	Через 24 тижні <i>n=33</i>
Загальний білок, г/л	$75,6 \pm 3,82$	$66,5 \pm 3,12^*$	$72,6 \pm 6,7$	$72,5 \pm 6,2$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$11,48 \pm 4,91$	$12,5 \pm 3,82$	$11,48 \pm 1,2$	$14,5 \pm 1,1^* **$
АсАт, у/л	$38 \pm 1,7$	$43 \pm 1,5^*$	$34 \pm 1,7$	$35 \pm 1,9$
АлАт, у/л	$49 \pm 1,32$	$32 \pm 2,31^*$	$36 \pm 2,52$	$45 \pm 2,91^*$
Креатинін, мкмоль/л	$71,9 \pm 11,8$	$74,4 \pm 6,19$	$89,5 \pm 10,5$	$82,5 \pm 8,39$
Сечовина, ммоль/л	$6,54 \pm 0,41$	$5,12 \pm 0,32$	$5,2 \pm 0,31$	$6,52 \pm 0,34$
Сечова кислота, мкмоль/л	$487,0 \pm 14,1$	$242,0 \pm 12,0^*$	$395,0 \pm 19,1$	$239,0 \pm 17,4^*$

Примітка: * - вірогідна різниця показників в динаміці лікування $p < 0,05$

За даними, отриманими в даному розділі дослідження, у хворих з псоріатичним артритом з наявністю шкірних проявів відмічена позитивна динаміка на фоні проведення плазмаферезу, про що свідчить вірогідне зменшення індексу PASI, зменшення порушень функціонального стану та підвищення якості життя за шкалою значення індексу HAQ, позитивна динаміка лабораторних та імунологічних показників, а також тривала клініко-лабораторна ремісія. Із побічних дій було відмічено наявність феномену рикошету, для профілактики якого рекомендовано проводити повторні сеанси плазмаферезу з введенням глюкокортикоїдів під час плазмозаміщення.

Таким чином, дані проведеного дослідження свідчать про ефективність та безпечність комбінованого лікування методом плазмаферезу в поєднанні з базисною терапією метотрексатом у хворих на псоріатичний артрит.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Проценко Г. О. Результати базисної терапії псоріатичного артриту метотрексатом (ін'єкційна форма)/ Г. О. Проценко, В. В. Качур // Укр. ревматол. журн. –2011.- N3(45). – С. 72 – 74. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовки статті в друк).*
2. Мітченко О. І. Застосування плазмаферезу в комплексній терапії хворих на псоріатичний артрит./ О. І. Мітченко, Л. Г. Воронков, М. Г. Ілляш, С. І Деяк, Г. О. Проценко, В. В. Качур// Укр. ревматол. журн. – 2012.- N3(49). – С. 72 – 74. *(Автор самостійно проводив статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовки статті в друк).*
3. Качур В.В. Оцінка ефективності різних схем терапії у хворих на псоріатичний артрит. / В. В. Качур// Укр. ревматол. журн. – 2015.- N2(60) – С. 78 – 81. *(Автор самостійно проводив відбір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, брав участь в написанні та підготовці статті до друку).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Псоріатичний артрит є серонегативним запальним захворюванням суглобів і хребта, асоційованим з псоріазом.

Значна варіабельність клінічної картини ПсА, різноманітні поєднання між його клінічними синдромами, наближеність до інших запальних захворювань суглобів, а також відсутність клініко-лабораторних патогномонічних симптомів створюють великі труднощі на шляху правильної та своєчасної діагностики цього захворювання. Складнощі являє собою також диференційна діагностика псоріатичного та ревматоїдного артритів, що відносяться до групи захворювань, морфологічною основою яких є проліферативні зміни синовіальної оболонки.

До об'єктивних складнощів діагностики ПсА можна віднести також відсутність клінічних рекомендацій, де на сучасному рівні були б викладені питання клініко-лабораторної та променевої діагностики цієї патології. Усе це призводить до подовження діагностичного процесу і пізнього початку адекватного лікування.

Тому вивчення клініко-лабораторних, імунологічних та інструментальних особливостей перебігу ПсА, визначення параметрів чутливості та специфічності лабораторних показників, проведення диференційної діагностики з ревматоїдним артритом у таких хворих сприятиме покращенню діагностики хвороби.

З метою дослідження клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу ПсА в залежності від активності запального процесу та розповсюдженості шкірних проявів, значення імунологічних маркерів було обстежено 100 хворих на ПсА. Всі пацієнти мали виражений суглобовий синдром (артрит трьох та більше суглобів з негативним ревматоїдним фактором) в поєднанні з характерним ураженням шкіри,

волосяної частини голови або псоріатичною оніходистрофією. Клініко-діагностичний комплекс включав детальний аналіз скарг, анамнезу, оцінку індексу площі ураження та важкості псоріазу за шкалою PASI, оцінку хронічного болю за шкалою HAQ, рентгенологічне, ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження суглобів. Окрім того, проводилось визначення рівня С-реактивного протеїну, показників імунограми - рівня Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), імунорегуляторного індексу, рівня імуноглобулінів А та М, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

На першому етапі дослідження, результати якого представлені в розділі 3.1. відображено клінічну характеристику суглобового синдрому у хворих на ПсА, взаємозв'язок з лабораторними та імунологічними показниками.

За результатами, отриманими в даному розділі, було встановлено, що серед проявів суглобового синдрому при ПсА найбільш частим є ураження дистальних відділів кистей і стоп та поліартрит, з найменшою розповсюдженістю псоріатичного спондиліту.

Подібні результати отримані в багатьох дослідженнях. Зокрема, велика кількість дослідників (O'Keeffe A.G. et. al., 2013; Lenman M., Abraham S., 2014; van den Berg R. et. al., 2012; Touma Z. et. al., 2012) при багаторічному спостереженні у хворих з псоріатичною хворобою вказує на характерний розвиток дактилітів («сосископодібних» пальців кистей та/або стоп), набрякості пальців, болючості при пальпації, гіперемії, підвищення температури в зоні проекції уражених суглобів, переважне ураження дистальних міжфалангових суглобів зі зміною нігтів за типом «наперстку», дистрофією нігтьової пластини за гіпертрофічним або атрофічним типом [111,116,134,162,164].

У власному дослідженні було встановлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю уражених суглобів з тривалістю захворювання на псоріаз. Від тривалості захворювання на псоріатичний артрит залежав також клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому - при тривалості захворювання 5-10 років найбільш часто зустрічалось ураження дрібних

суглобів кистей та стоп. При збільшенні тривалості захворювання зменшувалась розповсюдженість активних проявів псоріатичного спондиліту та олігоартриту, збільшувався відсоток хворих з поліартритичним варіантом ураження.

O'Keeffe A.G. et. al. (2013), Eder L. et. al. (2013) підкреслюють, що у хворих ПсА шкірні висипання можуть бути незначними та обмеженими і виявляються лише при цілеспрямованому огляді. Специфічний артрит може виникати на тлі як поодиноких псоріатичних елементів, так і поєднуватися з поширеним ураженням шкіри [55,56,57,134]. В той же час, деякі клініцисти (Cresswell L., Farewell V., 2011; Olivieri I. et. al., 2013) вказують на певну залежність між розвитком ПсА, характером перебігу та важкістю процесу [46, 136].

Гендерні особливості перебігу псоріазу відрізняються більшою частотою розвитку у чоловіків поліартритичної форми захворювання і більшою мірою активності псоріатичного артриту, з появою ускладнень у вигляді остеолітичної форми. За віком - у пацієнтів до 40 років більш частим проявом суглобового синдрому є ураження дистальних відділів кистей і стоп, а також псоріатичний спондиліт, у пацієнтів більше 60 років - поліартритичний варіант.

Багато клініцистів також відмічають більшу питому вагу чоловіків серед хворих на ПсА. L. Eder та et. al. (2013), A. Xhaja et. al. (2014) пояснюють велику частоту артриту у чоловіків тим, що і сам дерматоз частіше зустрічається у чоловіків. В той же час, деякі автори висловлюють протилежну думку (Osterhaus J.T., Purcaru O., 2014) [56, 173,137].

Між індексом важкості та розповсюдженості псоріазу в проведеному дослідженні встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок щодо візуальної аналогової шкали та якості життя зі ступенем функціональних порушень за шкалою HAQ. Зміни, що співставляються з функціональною недостатністю опорно-рухового апарату, кількістю уражених суглобів та

індексом PASI встановлені для С-реактивного протеїну, циркулюючих імунних комплексів та вмісту сечової кислоти.

Дані щодо значення С-реактивного протеїну при ПсА підтверджуються в інших дослідженнях (Beygi S., Lajevardi V., Abedini R., 2014) [33]. Окрім того, за даними ряду авторів, при визначенні рівня сечової кислоти у хворих на ПсА (Khondker L., Khan S.I., 2014) відмічено чітку гіперурикемію [105]. Дослідники вважають, що цей феномен є відображенням схильності до порушень різних видів обміну у пацієнтів з данною патологією, тоді як діагноз класичної подагри може бути верифікований лише в незначній кількості випадків. За даними Gisondi P. et. al. (2014), при обстеженні хворих на ПсА вміст сечової кислоти підвищений у 5,6% хворих [69].

На підставі вивчення клінічного перебігу ПсА та його взаємозв'язку з лабораторними та імунологічними показниками, було встановлено, що рівень Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+) та імуnoreгуляторний індекс (CD4+/CD8+) залежали від тривалості захворювання на псоріатичний артрит, вірогідно змінювались при прогресуванні функціональної недостатності опорно-рухового апарату, збільшенні індексу ураження та розповсюдженості псоріазу, більш високих показниках шкали оцінки хронічного болю.

В деяких дослідженнях встановлено зміни імунної системи у хворих з ПсА, характерні для вторинної імунологічної недостатності, що полягають в зниженні загальних та активних Т-лімфоцитів, збільшенні В-лімфоцитів, гіпер-IgA, IgM і, частково, IgG, що корелюють з активністю суглобового синдрому та характером шкірних проявів псоріазу [38, 80,118,175].

В інших роботах виявлені зміни з боку показників імунної системи у хворих на ПсА полягають в підвищенні рівня ЦІК, активізації В-лімфоцитарної системи, гіперпродукції IgA і IgG, зниженні рівня Т-лімфоцитів та активізації природних кілерів, зменшенні коефіцієнтів Тх/Тс [40,132,165]. Тобто отримані результати є різноспрямованими, а спільним є те, що зміни імунної системи корелюють з активністю запального процесу в суглобах, тривалістю і характером шкірних проявів.

Jandus C., et. al. (2008) у хворих на ПсА виявили високий рівень антистрептококових антитіл, збільшення кількості сироваткових імуноглобулінів, зокрема IgA і IgG, підвищення змісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), пригнічення функціональної здатності Т-лімфоцитів, відхилення з боку реакції бласттрансформації з ФГА [95]. Campanati A. et. al. (2014) встановили, що в патогенезі ПА важлива роль належить порушенню Т-клітинного імунітету. Це проявляється зростанням спонтанної бласттрансформации та пригніченням функції неспецифічних Т-супресорів [39].

На тлі отриманих змін імунної системи у хворих на ПсА Насонов Е.Л., Буковская С.Н. (2006) встановили, що ступінь збільшення IgA корелює з активністю патологічного процесу в суглобах [11]. Також у інших роботах виявлено односпрямовані зміни Т-хелперів та Т-супресорів, збільшення вмісту ЦІК та IgA у хворих з важким перебігом ПсА [41].

Таким чином, в багатьох дослідженнях встановлено, що у хворих на ПсА спостерігаються суттєві зміни з боку гуморального та клітинного імунітету. На високий рівень антистрептококових антитіл, збільшення рівня імуноглобулінів, особливо IgA, приріст ЦІК вказують Cordiali-Fei P. et. al. (2008), Chandran V., Scher J.U. (2014), Campanati A. et. al. (2014) [39,41,44]. Підкреслюється важлива роль факторів клітинного імунітету в патогенезі ПсА: різке збільшення Т-лімфоцитів та макрофагів в синовіальній рідині та фіксація компонентів імунних комплексів в синовіальній тканині [44].

Тобто викладене вище свідчить про важливу роль імунопатологічних реакцій в розвитку ПсА.

В розділі 3.2. представлені результати діагностичної цінності ряду лабораторних та імунологічних показників. Для досягнення поставленої мети використовували стандартну методику двухполюсних таблиць [15]. При цьому, за патологічні зміни вважали відхилення показників від референсних значень у хворих на ПсА. Групою порівняння брали відповідні карти стаціонарного хворого у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

Проблема диференційної діагностики ПсА з різними захворюваннями суглобів не втратила своєї актуальності. Ці питання знайшли відображення в роботах ряду авторів [76, 139, 170].

В нашій роботі вивчалися наступні показники – рівень лейкоцитозу, швидкість осідання еритроцитів, швидкість клубочкової фільтрації, рівень сечової кислоти, вміст С-реактивного протеїну. Із параметрів клітинного імунітету аналізу підлягали: загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та їх субпопуляції (Т-лімфоцити CD4+, Т-лімфоцити CD8+, імунорегуляторний індекс, Т-лімфоцити CD16+), рівень субпопуляції В-лімфоцитів (CD19+). За показниками гуморального імунітету досліджували діагностичну цінність IgA, IgG, IgM, циркулюючих імунних комплексів.

Якщо проаналізувати сучасні концепції розвитку псоріатичного та ревматоїдного артритів, то можна виявити спільні риси, що вказують на низку однотипних патогенетичних механізмів [30]. Так, ревматоїдний артрит розглядається як захворювання, в патогенезі якого велике значення мають порушення в системі імунітету, головним чином, аутоімунні механізми. Причому доведено, що особливості імунологічної реактивності мають спадковий характер. Тим не менш, в результаті комплексних гістохімічних, імунофлюоресцентних та імунологічних досліджень синовіальної рідини виявили ряд ознак, характерних лише для ПсА [40].

Автори встановили, що збільшення рівня сироваткових імуноглобулінів, фіксація імунних комплексів у вогнищах ураження синовіальної оболонки, значна кількість макрофагів та Т-лімфоцитів у складі запального інфільтрату в синовіальній оболонці та синовіальній рідині свідчать про важливу роль факторів гуморального та клітинного імунітету в патогенезі ПсА [40]. Отримані дані дозволяють розглядати ПсА як самостійну нозологічну форму, а також стверджувати, що в основу ураження тканин суглобів при ПсА також є імунопатологічний процес.

Серед лабораторних та біохімічних показників у власному дослідженні високою діагностичною інформативністю відрізнялись рівень ШОЕ та вміст

сечової кислоти. При дослідженні параметрів клітинного імунітету вірогідну діагностичну цінність було отримано для субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+ - Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, а також для популяції В-лімфоцитів (CD19+).

На думку Fan B. et. al. (2014), найбільш інформативним показником стану клітинного імунітету є співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів периферичної крові та коефіцієнта Т-хелпери/Тсупресори, причому останній значно знижений при ПсА [4,58].

В роботі Darouti M.A. в et. al. (2014) встановлено, що при ПсА відбувається пригнічення функціональної здатності Т-лімфоцитів, порушується реакція бласттрансформації. В цьому ж дослідженні було виявлено вірогідне зниження числа Е-розеткоутворюючих лімфоцитів. Проте, кореляції між імунологічними порушеннями та клінічними проявами хвороби довести не вдалося [48]. В дослідженні Rose S. et. al. (2014) вказується на зміни мітогенної стимуляції лімфоцитів при ПсА, що також свідчить про імунні механізми в патогенезі захворювання [148].

Серед показників гуморального імунітету у нашій роботі вірогідна діагностична інформативність отримана для IgA та циркулюючих імунних комплексів, невірогідна – для IgG та IgM.

В літературі нині накопичені дані про істотні порушення імунної рівноваги у хворих ПсА. В той же час, відомості про порушення гуморального імунітету при ПсА суперечливі. Зокрема, при ПсА виявлено високий рівень IgA, який корелює з вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та активністю процесу, а також вірогідне підвищення вмісту IgA та IgG. В цілому, більшість дослідників вважає, що в основі розвитку ПсА лежить імунне хронічне запалення, пов'язане з різними імунопатологічними механізмами, серед яких провідне місце займають порушення в системі клітинного та гуморального імунітету, а також підвищення ЦІК [66, 114,171].

За даними низки робіт, при ПсА особливо підвищені ЦІК, тобто можна сказати, що останні беруть участь в розвитку важких форм псоріазу. Підвищення рівня ЦІК частіше зустрічається у хворих на ПсА з ураженням дистальних міжфалангових суглобів та глибокими трофічними змінами нігтів, таким чином можна припустити, що у розвитку імунокомплексного васкуліту судин кінцевих фаланг пальців при ПсА приймають участь ЦІК [44,87].

Зважаючи на отримані результати відносно діагностичної інформативності ряду параметрів гуморального та клітинного імунітету, лабораторних показників, можна сказати, що швидкість осідання еритроцитів, рівень сечової кислоти, вміст субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-лімфоцитів, вміст IgA та циркулюючих імунних комплексів повинні враховуватись в комплексній діагностиці псоріатичного артриту в ревматологічному стаціонарі як такі, що наділені високою діагностичною цінністю.

Наслідками діагностичних помилок у хворих з ПсА є несвоєчасність призначення базисної терапії, що призводить до втрати працездатності та ранньої інвалідизації пацієнтів. Тому, для ранньої діагностики та підбору необхідної програми фармакотерапії псоріатичного артриту необхідно співставлення діагностичних можливостей лабораторних, рентгенологічних, ультразвукових методів, МРТ. Результати діагностичної чутливості різних методів візуалізації у хворих на ПсА представлені в розділі 3.3.

За даними рентгенологічного дослідження у 72% пацієнтів було встановлено запальні зміни суглобів - псоріатичний артрит, а у 28% хворих відмічено поєднані - дегенеративно-дистрофічні та запальні зміни суглобів.

Рентгенологічні аспекти ПсА відображені в роботах багатьох вчених.

У роботі Lenman M. (2014) підкреслюється схильність до розвитку розростань по краях метафізів пальців кистей та стоп, а також тазостегнових суглобів, окрім того, утворення «п'яткових шпор», поява паравертебральних осифікацій при ПсА [111].

За рентгенологічними ознаками у власному дослідженні псоріатичний артрит частіше проявлявся підвищенням щільності та втратою структури періартикулярних тканин (60,0%), рідше - частковим руйнуванням замикаючих пластинок (26,0%), іноді - нерівномірним звуженням суглобової щілини (20,0%), досить рідко - остеопорозом (9%), деструкцією суглобової поверхні (8,0%), лізисом (6,0%) або остеофітами (8,0%) [34, 43, 53, 88, 152].

Ряд дослідників виділяє рентгенологічні особливості кістково-суглобових змін, що характерні саме для псоріазу. Так Moll J. M. et. al. (1974), D'Epiro S. et. al. (2014), Sandobal C. et. al. (2014) вважають специфічним для ПсА наявність деструктивної артропатії дистальних суглобів, деструкцію міжфалангового суглоба великого пальця стопи, кісткову проліферацію дистальних фаланг, резорбцію нігтьової горбистості дистальних фаланг пальців кистей та стоп [53, 126, 152]. Отримані у власній роботі дані рентгенологічного дослідження співставляються також з результатами Спужака М.І. [18].

У роботі Ciacli C., Sojocaru M. (2012) повідомляється, що при ПсА найчастіше виявляється остеоліз, звуження суглобових щілин, кистоподібні просвітлення кісткової тканини, остеофіти, кальцинати м'яких тканин та підвивихи, сакроїлеїт та синдесмофіти. Brown A.K., 2013 детально характеризує особливості ураження суглобів кистей і стоп, Hermann K.G. et. al., (2013) - мутилюючу та анкілозуючу форму при артропатичному псоріазі. Хоча, Ciacli C. et al. (2012) вважає, що рентгенологічна картина при ПсА малоспецифічна [43,34].

Таким чином, питання про специфічність рентгенологічних критеріїв ПсА залишається відкритим. За даними Moll J.M. et al. (2012), найбільш характерними рентгенологічними ознаками ПсА є: ерозія верхівки кінцевих фаланг, анкілоз дрібних суглобів, асиметричність ураження суглобів, найбільш часте ураження дистальних міжфалангових суглобів та крижово-клубового зчленування [127].

У власному дослідженні доведено, що рентгенологічна картина при ПсА залежить від важкості процесу та може бути поліморфною - від незначних змін суглобів до важких мутилюючих кістково-суглобових уражень.

За цієї причини, хоча рентгенографія дозволяє добре оцінити стан кісткових структур, м'які тканини залишаються малодоступними, а за думкою цілого ряду дослідників саме ці зміни є суттєвими для ранньої діагностики даного захворювання [2,115,124,138,170]. Тому усім хворим з псоріатичною артропатією додаткового необхідно проводити комп'ютерну томографію, магнітно-резонансне сканування або сонографію суглобів.

За оцінки діагностичної цінності різних методів візуалізації, у нашій роботі було підтверджено, що скринінговим методом у хворих на ПсА залишається рентгенографія, яка дає інформацію про стан кісткової тканини. Проте, для оцінки стану гіалінового хряща та сухожилок необхідно проводити магнітно-резонансну томографію або сонографію суглобів. Дане положення знайшло відображення у дослідженнях інших авторів [2,6, 141, 55].

В той же час, за даними власної роботи було встановлено, що ультразвукове дослідження дозволяє діагностувати усі види ураження суглобів при ПсА, причому чутливість сонографії вірогідно не відрізняється від діагностичної чутливості МРТ. Таким чином, сонографічне дослідження суглобів може використовуватись як альтернатива магнітно-резонансній томографії.

Подібні результати також були отримані в низці зарубіжних робіт, в той час як в нашій країні подібні дослідження не проводились [55].

Окрім проблеми діагностики, складним завданням залишається питання лікування ПсА. Воно повинно бути направлене на цілий ряд симптомів, враховуючи як шкірні прояви, так і суглобові ураження. Метою терапії ПсА є пригнічення запального процесу в суглобах, досягнення та підтримання стійкої ремісії, запобігання розвитку деструктивних змін в

суглобах та їх рентгенологічної прогресії. І, хоча, на сучасному етапі розвитку артрології відмічено значний прогрес в лікуванні ПсА, питання ефективності ін'єкційної форми метотрексату, протизапальної та еферентної терапії у хворих на ПсА потребує більш глибокого вивчення.

Тому наступною задачею дисертаційної роботи було провести аналіз ефективності та безпеки сучасних методів лікування хворих на псоріатичний артрит. Дані результати представлені в розділі 5.

В клінічних рекомендаціях серед базисних препаратів одне з провідних місць займає метотрексат. Він застосовується при резистентності до інших видів терапії, швидкопрогресуючому перебізі захворювання, при поєднанні артриту з еритродермією або пустульозним псоріазом, злоякісній формі захворювання з полівісцеритами. Є дані про ефективність внутрішньосуглобового введення метотрексату при ПсА (Liu J.T. et al., 2014). В той же час, досліджень щодо ефективності ін'єкційної форми метотрексату, особливо в нашій країні, проводилось недостатньо [118].

В проведеному дисертаційному дослідженні першим етапом оцінки терапевтичної ефективності було вивчення ефективності ін'єкційної форми метотрексату, що наведено в розділі 5.1. З цією метою було сформовано групу тривалого спостереження (6 місяців). Пацієнтам призначалась ін'єкційна форма метотрексату за стандартною схемою.

За період контрольованого лікування в групі, де призначалась базисна терапія вдалось перервати прогресуючу стадію псоріазу у всіх хворих. Відмічалось зменшення індексу площі ураження псоріазом за шкалою PASI, зниження інтенсивності болю та активності артриту за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), покращення функціонального стану за шкалою HAQ, вірогідне зменшення кількості болісних та припухлих суглобів. В динаміці лікування також було встановлено вірогідне зниження С-реактивного протеїну.

Дані щодо ефективності базисної терапії метотрексатом підтверджуються низкою багатоцентрових зарубіжних досліджень [109, 163].

Отримані переконливі дані щодо впливу препарату як на показники системного запалення, так і на локальний перебіг ПсА [115, 158]. Щодо останнього, результати підтверджуються даними сонографії суглобів [115]. Клінічна ефективність ін'єкційної форми метотрексату є достатньо високою і не має вірогідної переваги перед терапією інгібіторами фактору некрозу пухлини- α при тривалому спостереженні у пацієнтів з ПсА [154].

Тобто у власному дослідженні за застосування ін'єкційної форми метотрексату у пацієнтів з ПсА було доведено помірну терапевтичну ефективність щодо шкірних проявів захворювання, високу терапевтичну ефективність щодо суглобового синдрому.

Серед побічних дій базисної терапії встановлено невірогідне зниження вмісту тромбоцитів, збільшення рівня загального білірубіну, амінотрансфераз, креатиніну та сечовини. У 18,0% пацієнтів після чотирьох тижнів лікування відмічалась нудота, що не потребувала відміни препарату.

З урахуванням характеру та активності патологічного процесу, а також супутніх захворювань, лікування ПсА вимагає диференційованого підходу. Одне з центральних місць при веденні хворих з даною патологією займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), оскільки мають пряму патогенетичну дію. Терапевтична активність НПЗП пов'язана зі зниженням інтенсивності запалення [117]. В останні роки переглянуті підходи щодо механізму дії НПЗП. Тобто, якщо раніше ця терапія вважалася тільки симптоматичною, то на сьогоднішній день вона розцінюється також як патогенетична [104].

В розділі 5.2. аналізуються результати застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих з ПсА.

Серед 100 хворих, включених в дослідження 60 пацієнтів отримували диклофенак натрію в дозі 150 мг/добу (75 мг двічі на день), а 40 пацієнтів отримували німесулід в добовій дозі 200 мг (по 100 мг 2 р.д.). Тривалість лікування складала 4 тижні. Для аналізу ефективності та переносимості НПЗП проводилась оцінка терапевтичних ефектів та частоти побічних явищ.

Було встановлено вірогідне зниження больового синдрому як в групі, де призначався диклофенак натрію, так і в групі, де застосовувався німесулід. Проте, в групі, де призначався диклофенак, спостерігалось більш значне зменшення больового синдрому відносно групи, де призначався німесулід. Вірогідність зменшення больового синдрому за ВАШ на 50,0% при застосуванні німесуліду склала 75,0%, за призначення диклофенаку натрію – 95,0%.

За динамікою вираженості обмеження рухів в суглобах вірогідної різниці між групами диклофенаку натрію та німесуліду не було отримано. Спостерігалось виражене зменшення числа болючих та припухлих суглобів, покращення функціонального стану пацієнтів за шкалою HAQ в обох групах.

Також встановлено виражене зменшення розповсюдженості синовіїтів та ентезитів після лікування в групах, де призначався диклофенак натрію та німесулід за даними ультрасонографії. Було відмічено вірогідне зниження рівня гострофазових показників (лейкоцитів, ШОЕ та СРП).

І, якщо за клінічною ефективністю вірогідної різниці між диклофенаком та німесулідом не встановлено, серед побічних явищ диспепсичний синдром, підвищення рівня аланінамінотрансферази та зниження рівня клубочкової фільтрації частіше відмічалось в групі, де призначався диклофенак натрію. Переносимість німесуліду та диклофенаку відмічена як добра та задовільна.

Окрім того, задачею проведеного дослідження було встановити ефективність використання плазмаферезу у хворих на псоріатичний артрит, що відображено у розділі 5.3. Для досягнення даної мети до групи спостереження було включено 30 хворих на псоріатичний артрит, середній вік складав $47 \pm 3,2$ років, середня тривалість захворювання - $5,6 \pm 2,2$ років. Період контрольованого спостереження щодо оцінки клінічної ефективності плазмаферезу складав 4 тижні.

Найбільш ефективним було застосування плазмаферезу в комплексній терапії у хворих з ексудативним псоріазом, псоріатичною еритродермією та вульгарним поширеним псоріазом. Спостерігалась регресія псоріатичних

висипань та вірогідне зниження індексу PASI. Хоча, після першого сеансу плазмафарезу 60,0% пацієнтів відмічали загострення шкірних проявів.

За думкою Молочкова В.А. и соав. (2012) дані явища пов'язані з тим, що рівень циркулюючих імунних комплексів, які відповідають за запальний процес через деякий час після плазмафарезу збільшується, що свідчить про їх вихід з тканин організму [13]. При дослідженні динаміки рівня IgA та ЦІК в плазмі крові через 7 днів відмічено зростання, з подальшим вірогідним зниженням вказаних субстанцій через 4 тижні після повторних сеансів плазмафарезу. Окрім того, при введенні до комплексного лікування методу екстракорпоральної детоксикації, ризик підвищення білірубіну, АлАТ, АсАТ, креатиніну та сечовини в проведеному дослідженні був вірогідно нижчим.

Про ефективність плазмафарезу у хворих з ПсА свідчить ряд досліджень, проведених в останні роки [21,23].

Вважається, що цей метод не лише елімінує циркулюючі імунні комплекси, але й потенціює дію медикаментозної терапії, що дозволяє в процесі лікування хворих на ПсА знизити дозу як протизапальних препаратів, так і переглянути схему базисної терапії [97].

Окрім того, цей метод відрізняється від загальноприйнятої медикаментозної терапії більш швидкою, прямою та пов'язаною безпосередньо з процедурою дією, тому його доцільно використовувати при терапії важких форм ПсА, у разі необхідності швидкого впливу на активність захворювання [135].

Таким чином, отримані дані дослідження свідчать про ефективність та безпечність використання ін'єкційної форми метотрексату, добру та задовільну переносимість диклофенаку натрію та німесулід, а також можливість застосування еферентних методів терапії у комплексному лікуванні хворих на псоріатичний артрит.

Підводячи підсумок, ми вважаємо необхідним підкреслити, що ПсА залишається складною медичною проблемою, міждисциплінарний характер якої вимагає об'єднання зусиль лікарів різних спеціальностей (ревматологів,

терапевтів, дерматологів). У нашому дослідженні було показано, що у хворих з ПсА спостерігається поліморфне ураження шкіри та суглобового апарату, прогресуючий перебіг захворювання, з включеним в патогенез різних імунологічних механізмів, в зв'язку з чим ці пацієнти потребують вимагають індивідуалізованого підходу як в діагностиці, так і лікуванні.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі отримані результати, які дозволяють вирішити актуальні завдання сучасної ревматології, що стосуються удосконалення діагностики псоріатичного артриту на основі дослідження взаємозв'язку даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження зі структурно-функціональними змінами суглобів, а також оптимізації лікування хворих шляхом застосування ін'єкційної форми метотрексату, протизапальної та еферентної терапії.

1. Встановлено, що серед проявів суглобового синдрому при псоріатичному артриті найбільш частим є ураження дистальних відділів кистей і стоп (36%), а також поліартрит (23%), тоді як псоріатичний спондиліт зустрічається рідше (19%). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю уражених суглобів та тривалістю захворювання на псоріаз, згідно гендерного розподілу доведено більшу вірогідність розвитку поліартритичної форми у чоловіків.
2. Підтверджено, що рентгенологічна картина при псоріатичному артриті залежить від важкості процесу та є поліморфною: у 72% хворих діагностуються запальні зміни суглобів, а у 28% - поєднані дегенеративно-дистрофічні та запальні зміни. Ентезопатії, теносиновіти та зміни гіалінового хряща частіше верифікуються при проведенні магнітно-резонансної томографії (84,0%) та сонографії суглобів (78,0%) порівняно з рентгенографією (60%), інформативність результатів ультразвукового та магнітно-резонансного досліджень не відрізнялася.
3. У хворих на псоріатичний артрит виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між індексом PASI та результатами оцінки за візуальною аналоговою шкалою ($r=0,55$), шкалою функціональних порушень HAQ ($r=0,42$), вмістом С-реактивного протеїну ($r=0,64$), а також шкалою HAQ та вмістом циркулюючих імунних комплексів ($r=0,47$). Встановлено, пряму залежність ступеня функціональної недостатності опорно-рухового апарату та індексу ураження і розповсюдженості псоріазу від активності аутоімунних реакцій гуморального імунітету.

4. У хворих на псоріатичний артрит доведено діагностичне значення високого вмісту субпопуляцій CD4⁺ та CD19⁺, імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺, IgA та циркулюючих імунних комплексів, вміст яких прогресивно збільшувався в залежності від тривалості захворювання і свідчив про виражену активацію аутоімунних реакцій клітинного та гуморального типу.
5. Застосування ін'єкційної форми метотрексату в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, з поступовим підвищенням до максимальної дози 20 мг на тиждень дозволило перервати прогресуючу стадію псоріазу у всіх хворих: через 6 місяців лікування відмічалось вірогідне зменшення індексу PASI з $24,91 \pm 5,44$ до $4,66 \pm 2,43$ балів, та зниження інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою, покращення функціонального стану за шкалою HAQ з $1,49 \pm 0,27$ до $0,68 \pm 0,21$ балів наприкінці лікування, зменшення кількості уражених суглобів і зниження вмісту С-реактивного протеїну з $22,3 \pm 4,2$ до $10,8 \pm 3,2$ мг/мл.
6. Застосування патогенетичної протизапальної терапії через 4 тижні призводило до вірогідного зниження інтенсивності больового синдрому за ВАШ при застосуванні як диклофенаку натрію в дозі 75 мг 2 р. на д.обу (з $63,1 \pm 10,9$ до $24,7 \pm 8,8$ мм), так і німесулід у дозі 100 мг 2 р. на добу (з $64,4 \pm 10,9$ до $36,2 \pm 4,2$ мм). За динамікою вираженості обмеження рухів в суглобах, шкалою HAQ, розповсюдженістю синовітів та ентезитів, зниженням вмісту С-реактивного протеїну вірогідної різниці між препаратами не встановлено. При застосуванні диклофенаку натрію порівняно з німесулідом частіше спостерігалися прояви диспепсичного синдрому в 10,0 та 3,0% випадків відповідно, підвищення рівня аланінаміноотрансферази в 20 та 5% випадків відповідно.
7. Призначення еферентної терапії було найбільш ефективним у хворих з ексудативним псоріазом, псоріатичною еритродермією та вульгарним поширеним псоріазом. Через 4 тижні після застосування плазмаферезу спостерігалася регресія псоріатичних висипань та вірогідне зниження індексу PASI з $26,2 \pm 4,3$ до $6,2 \pm 1,7$, кількість болючих суглобів зменшилась з $17,6 \pm 4,5$ до $3,9 \pm 1,6$. Відмічено позитивну динаміку щодо кількості припухлих суглобів після проведення сеансів плазмаферезу, що зменшилась з $13,85 \pm 3,91$

до $2,92 \pm 0,41$. Застосування плазмаферезу додатково до комплексного лікування супроводжувалося достовірним зниженням концентрації білірубіну, креатиніну, сечовини і активності АЛТ та АСТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики псоріатичного артриту вирішальне значення має клінічна оцінка всіх характерних проявів даного захворювання з врахуванням особливостей периферічного артриту, спондиліту, шкірного псоріазу та псоріатичної оніхопатії. Додатково до клінічного обстеження слід проводити оцінку вмісту сечової кислоти, а також імунологічних показників з визначенням вмісту субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, імуnoreгуляторного індексу CD4+/CD8+, рівнів IgA, IgM та циркулюючих імунних комплексів, що дозволяє уточнити ступінь активності запального процесу та є додатковим критерієм ефективності діагностики.

2. Хворим з псоріатичним артритом, поряд з рентгенографією, варто призначати магнітно-резонансне або ультразвукове дослідження суглобів, що дозволяє вірогідно частіше діагностувати ентезити, теносиновіти та зміни гіалінового хряща на ранніх стадіях захворювання.

3. У пацієнтів з псоріатичним артритом застосування ін'єкційної форми метотрексату впродовж 6 місяців демонструє високу клінічну ефективність, що дозволяє рекомендувати застосування цього препарату в якості базисної терапії. В складі комплексної терапії доцільним є призначення плазмаферезу, який має швидкий позитивний вплив на перебіг захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беловол А.Н. нарушение регуляторных механизмов апоптоза в патогенезе псориаза / А.Н. Беловол, Н.А. Рыжкова // Дерматологія та венерологія. – 2010. – 1. – Т. 47. - С. 31-35.
2. Беленький А.Г. Энтезопатии при серонегативных спондилоартритах / А.Г. Беленький // Consilium Medicum. –2006. – № 2. - С. 11-14.
3. Бур'янов А. А. Псориатический артрит (вопросы генезиса, диагностика и лечение) / А. А. Бур'янов, В. П. Кваша. – 2009. – Киев: Ленвит. – С. 16 – 19.
4. Вавилов А. М. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом / А. М. Вавилов, В. А. Самсонов, Л. Э. Завалишина // Вести Дерматол. – 2000. - Т. 4. - С. 4-5.
5. Амирджанова В.Н. Валидация русско-язычной версии НАQ / В.Н. Амирджанова, Г.М. Катлубава, Д.В. Горячев, и др. // Научно-практ. Ревм. – 2004. - № 2. – С. 50-56.
6. Васильев А. Ю. Дифференциальная магнитно-резонансная диагностика псориатической полиартропатии с подагрической полиартропатией и ревматоидным полиартритом / А. Ю. Васильев, И. Е. Обраменко // Вест. Рентген. Радиол. – 2013. - №1. – С. 29-33.
7. Евстафьев В. В. Прогностическое значение иммунопатологических показателей при псориазе / В. В. Евстафьев, А. Ш. Шейкман // Росс. журн. кож. вен. болезней. - 2000. - №1. - С. 28-30.
8. В.А. Молочков. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите / В. А. Молочков, А. В. Кильдюшевский, А. В. Молочков и др. // Тер. Архив. – 2012. – Т. 84 (10). – С. 69-74.
9. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України/ Аналітично-статистичний посібник // В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2011. – 165 с.

10. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований / В.В. Власов – М.: Медицина, 1988. – 250 с.
11. Насонов Е. Л. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов, С. Н. Буковская // Вест. Рос. Акад. Мед. Наук. – 2006. – Т- 9-10. – С. 74-82.
12. Р. М. Загретдинова. Показатели обмена соединительной ткани при псориатической болезни / Р. М. Загретдинова, П. Н. Шараев, А. А. Колясева, и др. // Вестн. дерматол. - 2002. - №5. - С. 47 - 48.
13. Молочков В. А. Псориаз и псориатический артрит / В. А. Молочков, В. В. Бадюкин, В. И. Альбанова, и др. – КМК.: Авторская академия. – 2007. – 332 с.
14. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Укр. мед. часопис.–2005.–Т.46, №2.–С.113-119.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю Реброва.- М.: Медиа-сфера, 2004.–312с.
16. Хайрутдинов В.Р. Содержание Т-регуляторных клеток в периферической крови больных псориазом / В.Р. Хайрутдинов, Л.С. Яковлева, А.В. Апчел, и др. // Вест. Россий. Воен-мед. Акад. – 2012. - №1. – Т. 37 – С. 71-75.
17. Милевская С. Г. Псориатический артрит (этиология, патогенез, клиника, лечение). / С. Г. Милевская, П. Н. Пестерев. – Томск, 2012. – 120 с.
18. Спужак М. І. Зміни кісток і суглобів при артропатичному псоріазі за даними рентгенологічного дослідження / М. І. Спужак, І. О. Олійник // Укр. Радіол. Жур. – 2009. – Т. 17. – С. 13-17.].
19. Триполка С.А. Рентгенологическое исследование суставов при ревматических заболеваниях / С.А. Триполка, С.В. Синицын // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2011. - № 2 – Т. 51. – С. 87-93.

20. Коваленко В.М. Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарата: Метод. 8. рекомендації / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич та ін. – К., 2008. – 40 с.
21. Крючков М.И. Плазмаферез при псориазе: клиническая эффективность и влияние на свертывающую систему крови. /Крючков М.И., Курдина М.И., Баринов В.Г., Горшкова Н.Н., Шведова Л.П. //Клинич. Вестник, 1997, №4, С. 35-36.
22. Ayres J. An improved method for sacro-iliac joint imaging: a study of normal subjects, patients with sacro-iliitis and patients with low back pain / J. Ayres, A.J. Hilson, M.N. Maisey et al. // Clin. Radiol. – 1981. - Vol. 32. – P. 441 - 445.
23. Akay B. N. Treatment of ankylosing spondylitis by extracorporeal photochemotherapy given for mycosis fungoides: a potential treatment option? / B. N. Akay, H. Sanli, S. Kutlay // J. Clin. Rheumatol. – 2011. - Vol. 17 (5). – P. 278-280.
24. Anderson D. M. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic cell function / D. M. Anderson, E. Marashovsky, W. L. Billingsley, et al. // Nature. – 1997. - Vol. 390. - P. 175-179.
25. Alemanos Y. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review / Y. Alemanos, P.V. Voulgari, A.A. Drosos // J. Rheumatol. – 2008. - Vol. 35. – P. 1354 – 1358.
26. Ash Z. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis / Z. Ash // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – T. 71. - №3. – С. 319-326.
27. Assouere M. N. Psoriasis: relationships, between joint and skin disease / M. N. Assouere, H. Belhadja, B. Albes // Ann. Dermatol. Venerol.— 2002.— Vol. 129.— P. 125-127.
28. Avila R. Psoriatic arthritis: a roentgenologic study / R. Avila, D.G. Pugh, C.H. Slocumb et. al. // Radiology. – 1960. - Vol. 75: – P. 691-702.

29. Azizzadeh M. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis / M. Azizzadeh, Z. V. Nejad, R. Ghorbani et. al. // *Ann. Saudi Med.* – 2014. - Vol. 34 (3). – P. 241-244.
30. Balakrishnan C. Diagnosis and management of psoriatic arthritis / C. Balakrishnan, N. Madnani // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2013. - Vol. 79. - Suppl 7. – P. 18-24.
31. Barozzi Z. Seronegative spondyloarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis / Z. Barozzi, J. Olivieri J., M. De Matteis, et al. // *Eur. J. Radiol.* – 1998. - Vol. 27. - Suppl. 1. - P. 12-17.
32. Barth W. F. Psoriatic arthritis sine psoriasis. In: *Practical Rheumatology* / W. F. Barth, J. M. Klippel, P. A. Dieppe, eds. Mosby. – 1995. - P. 249-250.
33. Beygi S. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature / S. Beygi, V. Lajevardi, R. Abedini // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. - Vol. 28 (6). – P. 700-711.
34. Brown A. K. How to interpret plain radiographs in clinical practice / A. K. Brown // *Best Pract Res. Clin. Rheumatol.* – 2013. - Vol. 27 (2). – P. 249-269.
35. Braun J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors / J. Braun, M. Bollow, G. Remlinger et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. - Vol. 52. – P. 4048 - 4049.
36. Bucay N. Osteoprogenin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / N. Bucay, I. Sarosi, C. R. Dunstan, et al. // *Genes Dev.* – 1998. - Vol. 12. - P. 1260-1268.
37. Busquets N. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital / N. Busquets, C.G. Vaquero, J.R. Moreno, et al. // *Reumatol. Clin.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1699
38. Cabaleiro T. Association between psoriasis and polymorphisms in the TNF, IL12B, and IL23R genes in Spanish patients / T. Cabaleiro, M. Román, E. Gallo et. al. // *Eur. J. Dermatol.* – 2013. - Vol. 23 (5). – P. 640-645.

39. Campanati A. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis / A. Campanati, M. Orciani, V. Consales et. al. // Arch. Dermatol. Res. – 2014. - Vol. 27. – P. 93.
40. Celis R. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features / R. Celis, N. Planell, J. L. Fernández-Sueiro et. al. // Arthritis Res. Ther. – 2012. - Vol. 14 (2). – P. 93.
41. Chandran V. Biomarkers in psoriatic arthritis: recent progress / V. Chandran, J.U. Scher // Curr. Rheumatol. Rep. – 2014. - Vol. 16 (11). – P. 453.
42. Christopher T. Ritchlinl Mechanisms of TNF-a- and RANKL- mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis / Christopher T. Ritchlinl, Sally A. Haas-Smithl, Ping Li, et al. // Clin. Invest. – 2003. - Vol. 111. – N 6. - P. 821-831.
43. Ciacli C. Systemic osteoporosis--major complication of psoriatic arthritis / C. Ciacli, M. Cojocaru // Rom. J. Intern. Med. – 2012. - Vol. 50 (2). – P. 173-178.
44. Cordiali-Fei P. Serum cytokines and bioumoral immunological characterization of psoriatic patients in long term etanercept treatment / P. Cordiali-Fei, M. Ardigò, A. Mastroianni et. al. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2008. - Vol. 21 (3). – P. 643-649.
45. Costello P. Rheumatol J. Predominance of CD8+ T-lymphocytes in psoriatic arthritis / P. Costello, B. Bresnihan, C. O'Farrelly, et al. O. FitzGerald, // J. Rheumatol. – 1999. - Vol. 26. - P. 1117-1124.
46. Cresswell L. Assessment of joint symmetry in arthritis / L. Cresswell, V. Farewell // Stat. Med. – 2011. - Vol. 30 (9). – P. 973-983.
47. Danning C. L. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with« psoriatic arthritis / C. L. Danning // Arthritis Rheum. – 2000. - Vol. 43. - P. 1244-1256.
48. Darouti M. A. Study of T helper (17) and T regulatory cells in psoriatic patients receiving live attenuated varicella vaccine therapy in a randomized

- controlled trial / M. A. Darouti, R. A. Hegazy, R. M. Abdel Hay et. al. // *Eur. J. Dermatol.* – 2014. - Vol. 24 (4). – P. 464-469.
49. Donahue K.E. Drug therapy for psoriatic arthritis in adults: Update of a 2007 Report // K.E. Donahue, D. Jonas, R.A. Hansen et al. // Rockville. Agency of HealthCare Research and Quality. – 2012. – P. 43 – 61.
 50. Day M.S., Nam D., Goodman S. et al. (2012) Psoriatic Arthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Sur.*, 20: 28–37.
 51. Daly M. Combination systemic therapies in psoriatic arthritis / M. Daly, A. Alkhan, A.W. Armstrong // *J. Dermatolog. Treat.* – 2011. – Vol. 22. – P. 276 – 284.
 52. De Groot M. A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin / M. de Groot, D.I. Picavet, A.W. van Kuijk, et al. // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 225. – P. 298-303.
 53. D'Epiro S. Psoriasis and bone mineral density: Implications for long-term patients / S. D'Epiro, C. Marocco, M. Salvi et. al. // *J. Dermatol.* – 2014. - Vol. 41 (9). – P. 783-787.
 54. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis / M. Dougados // *Brit. J. Rheumatol.* – 1995. - Vol. 34. - P. 301-305.
 55. Eder L. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis / L. Eder, A. Thavaneswaran, V. Chandran et. al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. - Vol. 72 (4). – P. 578-582.
 56. Eder L. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients / L. Eder, V. Chandran, H. Shen H et. al. // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. - Vol. 63 (4). – P. 619-622.
 57. Eder L. Is the MAdrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? / L. Eder, J. Jayakar, A. Thavaneswaran et. al. // *J. Rheumatol.* – 2014. - Vol. 41(3). – P. 466-472.

58. Fan B. Expression of T-Helper 17 cells and signal transducers in patients with psoriasis vulgaris of blood-heat syndrome and blood-stasis syndrome / B. Fan, X. Li, K. Ze et. al. // Chin. J. Integr. Med. – 2014. - Vol. 23. – P. 48.
59. Finzi A. F. Psoriatic arthritis / A. F. Finzi, E. Gibeiii // Int. J. Dermatol. – 1991. - Vol. 30. - N 1. - P. 1-7.
60. Fiocco U. JAK/STAT/PKC δ molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis / U. Fiocco, B. Accordi, V. Martini et. al. // Immunol. Res. – 2014. - Vol. 58 (1). – P. 61-69.
61. Fiocco, U. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, greyscale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept / U. Fiocco, F. Ferro, M. Vezzani [and al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, – 6. – P. 899–905. 5.
62. Fleischmann R. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study / R. Fleischmann, J. Vencovsky, R. van Vollenhoven, et al. // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68: P. 805-11.
63. Furlan. A. Unilateral psoriatic arthritis in hemiparesis / A. Furlan A., L. Ciprian, R. Stramare // Arthritis Rheumatol. – 2015.
64. Friedman L. A limited, lowdose computed tomography protocol to examine the sacroiliac joints / L. Friedman, P.J. Silberberg, A. Rainbow, R. Butler // Can. Assoc. Radiol. J. – 1993. - Vol. 44. – P. 267 - 272.
65. Fredriksson T. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // Dermatológica. – 1978. – Vol. 157. – P. 238-244.
66. Ganzetti G. Psoriasis is an immune-mediated inflammatory disease with an estimated prevalence of 1-2% of the worldwide population / G. Ganzetti, A. Santarelli et. al. // Br. J. Dermatol. – 2014. - Vol. 30. – P. 83.

67. Garg T. Ancient and advanced approaches for the treatment of an inflammatory autoimmune disease-psoriasis / T. Garg, G. Rath, A. K. Goyal, et. al. // *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.* – 2014. - Vol. 31 (4). – P. 331-364.
68. Ghazizadeh R. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. / R. Ghazizadeh, H. Shimizu, M. Tosa, M. Ghazizadeh // *Int. J. Med. Sci.* – 2010. Aug. 19; 7(5): 284-9.
69. Gisondi P. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis / P. Gisondi, G. Targher, A. Cagalli et. al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. - Vol. 70 (1). – P. 127-130.
70. Gladman D. D. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis. Evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs / D. D. Gladman, V. T. Farewell, F. Pellett, et al. // *Hum. Immunol.* – 2003. - Vol. 64. - P. 887-892.
71. Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al. (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.*, 64 (Suppl. II): ii14–ii17 (doi:10.1136/ard.2004.032482).
72. Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T. et al. (2007) Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.*, 56(2): 476–488.
73. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. (2012) European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 4–12 (doi:10.1136/annrheumdis-2011–200350).
74. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. (2008) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 58: 851–864.
75. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. (2009) Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 373(9664): 633–640 (doi: 10.1016/S0140–6736(09)60140–9).

76. Graceffa D. Capillaroscopy in psoriatic and rheumatoid arthritis: a useful tool for differential diagnosis / D. Graceffa, B. Amorosi, E. Maiani et. al. // *Arthritis*. – 2013. - Vol. 95. – P. 51-55.
77. Guérard S. Psoriatic keratinocytes prime neutrophils for an overproduction of superoxide anions / S. Guérard, I. Allaeys, G. Martin, et al. // *Arch. Dermatol. Res.* – 2013. – Vol. 22. – P. 45-49.
78. Guérard S. Psoriatic keratinocytes prime neutrophils for an overproduction of superoxide anions / S. Guérard, I. Allaeys, G. Martin, et al. // *Arch. Dermatol. Res.* – 2013. – Vol. 22. – P. 45-49.
79. Gabriel S. Disclosure analysis of written press reports regarding rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis / S. Gabriel, D.M. Pia, G.R. Mabel et al. // *Rheumatol. Int.* – 2014. – Vol 34. - P. 1287 – 1289.
80. Ha H. L. IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms / H. L. Ha, H. Wang, P. Pisitkun et. al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2014. - Vol. 111(33): – P. 422-431.
81. Han G. A role for TGFbeta signaling in the pathogenesis of psoriasis / G. Han, C. A. Williams, K. Salter, P. J. Garl, A. G. Li, X. J. Wang // *J. Invest. Dermatol.* – 2010 Feb; 130(2):371-7.
82. Hanly J.G. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography / J.G. Hanly, M.J. Mitchell, D.C. Barnes, L. MacMillan // *Rheumatol.* – 1994. - Vol. 21. – P. 2088 - 2095.
83. Helliwell P. Comparison of composite disease activity scores in psoriatic arthritis / P. Helliwell, O. FitzGerald, R. Pedersen et al. - 3 th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012 “Psoriasis – a global health challenge” June 27-July 1, 2012 in Stockholm, Sweden. – P. 4-5.
84. Huynh D. Psoriatic arthritis: current therapy and future directions / D. Huynh, A. Kavanaugh // *Expert. Opin. Pharmacoter.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1755 – 1764.

85. Helviz Y. Varicella pneumonia in a woman receiving methotrexate for psoriatic arthritis / Y. Helviz, M. Hersch, D. Raveh et. al. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2014. - Vol. 16 (3). – P. 175-176.
86. Henno A., Blacher S., Lambert C.A. et al. (2010) Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute pinpoint lesions and established psoriasis plaques: an approach of vascular development chronology in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 57(3): 162–169.
87. Her M. A review of disease activity measures for psoriatic arthritis: what is the best approach? / M. Her, A. Kavanaugh // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2014. - Vol. 10 (9). – P. 1241-1254.
88. Hermann K. G. Imaging modalities in psoriatic arthritis / K. G. Hermann, S. Ohrndorf, S. G. Werner et. al. // *Z. Rheumatol.* – 2013. - Vol. 72 (8). – P. 771-778.
89. Hijnen D. CD8 (+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22 / D. Hijnen, E.F. Knol, Y.Y. Gent, et al. // *Jour. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 973-979.
90. Hoehler T. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics and the role of T cells / T. Hoehler, E. Marker-Hermann // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2001. - Vol. 13. - P. 273-279.
91. Hofbauer L. C. The role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. / L. C. Hofbauer, A. E. Heufelder // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. - Vol. 85. - P. 2355-2363.
92. Hellwell P. Interleukin-17 inhibition in psoriatic arthritis / P. Hellwell, L. Coates // *Lancet.* – 2015.
93. Horowitz M. C. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands / M. C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson, et al. // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2001.-V.12, № 1.-P.9-18
94. Huynh D.Q., Kavanaugh A. (2014) Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology*, 263: 1–9 (doi: 10.1093/rheumatology/keu237).

95. Jandus C. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides // C. Jandus, G. Bioley, J. P. Rivals et. al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. - Vol. 58 (8). – P. 2307-2317.
96. Johansen C., Usher P.A., Kjellerup R.B. et al. (2009) Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.*, 160(2): 319–324.
97. Kanekura T. Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis / T. Kanekura, H. Kawabata, I. Maruyama et. al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. - Vol. 50 (2). – P. 242-246.
98. Kamel M. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging / M. Kamel, H. Eid, R. Mansour // *J. Rheumatol.* – 2003. - Vol. 30. – P. 774 - 778.
99. Kang E.J. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy / E.J. Kang, A. Kavanaugh // *Ther Adv. Chron Dis.* - 2015. – Vol. 6 (4). – 194 – 203.
100. Kavanaugh A. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5-years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) / A. Kavanaugh, I. B. McInnes, P. Mease et. al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. - Vol. 73 (9). – P. 1689-1694.
101. Kavanaugh A., Krueger G.G., Beutler A. et al. (2007) Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT2 trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 498–505.
102. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. (2009) Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 60(4): 976–986.
103. Kavanaugh A., van der Heijde D., McInnes I. et al. (2012) Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 64: 2504–2517.

104. Kawalec P. The indirect costs of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis / P. Kawalec, K. P. Malinowski // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2014. - Vol. 1. – P. 1-8.
105. Khondker L. Association of rheumatoid factor and uric acid with psoriatic arthritis: a review / L. Khondker, S. I. Khan // *Mymensingh. Med. J.* – 2014. - Vol. 23 (3). – P. 609-613.
106. Kong Y-Y. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis / Y-Y. Kong, H. Yoshida, I. Sarosi, et al. // *Nature.* – 1999. - Vol. 397. - P. 315-323.
107. Krueger G. Etanercept improves psoriasis in patient with psoriatic arthritis: results of a phase 3 multicenter clinical trial / G. Krueger, M. Lebwohl, A.B. Gottlieb, et al.// *Ann. Dermatol. Veneroll.* - 2002. - Vol. 129. - P. 1S760.
108. Krueger G., Lebwohl M., Gottlieb A.B., Mease A J. Etanercept improves psoriasis in patient with psoriatic arthritis: results of a phase 3 multicenter clinical trial // *Ann. Dermatol. Veneroll*— 2002.— Vol. 129.— P. 1S760.
109. Lacaille D. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate?/ Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinkhoff AV.// *J Rheumatol* 2000; 27:1922-7.
110. Laloux L. Immunohistological study of entheses in spondylarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis / L. Laloux, M. C. Voisin, J. Allain, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. - Vol. 60. - P. 316-321.
111. Lenman M. Diagnosis and management of psoriatic arthropathy in primary care / M. Lenman, S. Abraham // *Br. J. Gen. Pract.* – 2014. - Vol. 64 (625). – P. 424-425.
112. Lewis B.J. Predominance of activated, clonally expanded T helper type 17 cells within the CD4⁺ T cell population in psoriatic lesions / B.J. Lewis, S. Rajpara, A.M. Haggart, et al. // *Clin. Exp. Immunol.* -.2013. – Vol. 173. – P. 38-46.
113. Li P. Systemic TNF α promotes erosive bone resorption by increasing the number of CD11b⁺ osteoclast progenitors in the periphery which are dependent on

- RANK signaling for osteoclastogenesis / P. Li, E. M. Schwarz, R. J. O'Keefe, et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 2002. - Vol. 17S (Suppl.). - P. 130.
114. Lima X. T. Circulating levels of chemokines in psoriasis / X. T. Lima, R. T. Oliveira, F. G. Braga et. al. // *Autoimmunity*. – 2014. - Vol. 13. – P. 1-4.
115. Litinsky I. Ultrasound assessment of enthesis thickening in psoriatic arthritis patients treated with adalimumab compared to methotrexate / I. Litinsky, A. Balbir-Gurman, J. Wollman et. al. // *Clin. Rheumatol.* – 2014. - Vol. 31. – P. 37-39.
116. Langman M.J. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs / M.J. Langman, D.M. Jensen, D.J. Watson et al. // *JAMA*. – 1999. - Vol. 282. – P. 1929 - 1933.
117. Liu J. T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment / J. T. Liu, H. M. Yeh, S.Y. Liu et. al. // *World J. Orthop.* – 2014. - Vol. 5(4). – P. 537-543.
118. Liu R. Abnormalities in cytokine secretion from mesenchymal stem cells in psoriatic skin lesions / R. Liu, Y. Yang, X. Yan et. al. // *Eur. J. Dermatol.* – 2013. - Vol. 23 (5). – P. 600-607.
119. M. de Groot. A Prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin / M. de Groot, D.I. Picavet, A.W. van Kuijk, et al. // *Dermatology*. – 2012. – Vol. 225. – P. 298-303.
120. McGonagle D. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis / D. McGonagle, W. Gibbon, P. Emery // *Lancet*. – 1998. - Vol. 352. – P. 1137 - 1140.
121. Mandell B. F. The Role of TNF Inhibitors in Psoriatic Disease / B. F. Mandell, J. M. Sobell // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2014. - Vol. 33 (4). – P. 64-68.
122. Mukherjee D. Risk of cardiovascular events associated with selected COX-2 inhibitors / D. Mukherjee, S.E. Nissen, E.J. Topol // *JAMA*. – 2001. - Vol. 286. – P. 954 - 959.

123. Mease, P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / Philip Mease, S. Goffe Bernard // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52, – 1. – P. 1–19.
124. Merola J.F. Screening instruments for psoriatic arthritis / J.F. Merola, M.E. Husni, A.A. Qureshi // Jour. Rheumatol. – 2013. – Vol. 40. – P. 16-23.
125. Miedany Y. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage / Y. Miedany, M. Gaafary, S. Youssef et. al. // Clin Rheumatol. – 2014. - Vol. 3. – P. 87-91.
126. Moll J.M. Psoriatic arthritis / J.M. Moll, V. Wright // Semin. Arthritis Rheum. - 1973. – Vol. 3. – P. 55-78.
127. Moll J.M. Second update on psoriatic disease. Foreword / J.M. Moll, D.D. Gladman // J. Rheumatol. Suppl. – 2012. - Vol. 89: – P. 1-3.
128. N. Busquets. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital / N. Busquets, C.G. Vaquero, J.R. Moreno, et al. // Reumatol. Clin. – 2013. – Vol. 13. – P. 1699.
129. Neer R.M. The effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R.. N. Engl. J. Med. — 2001. - Vol. 344. #19.-P. 1434-1441.
130. Nicholson G. C. Induction of osteoclasts from CD14-positive human peripheral blood mononuclear cells by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) / G. C. Nicholson // Clin. Sci. – 2000. - Vol. 99. - P. 133-140.
131. Niki Y. Macrophage- and neutrophil- dominant arthritis in human IL-1 alpha transgenic mice / Y. Niki, H. Yamada, S. Seki, et al. // J. Clin. Invest. – 2001. - Vol. 107. - P. 1127- 1135.
132. Niwa H. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation / H. Niwa, T. Satoh, Y. Matsushima et. al. // Clin. Immunol. – 2009. - Vol. 132 (2). – P. 184-194.

133. Okada Y. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes / Y. Okada, B. Han, L. C. Tsoi et. al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2014. - Vol. 95 (2). – P. 162-172.
134. O'Keeffe A.G. Mixture distributions in multi-state modelling: some considerations in a study of psoriatic arthritis / A. G. O'Keeffe, B. D. Tom, V. T. Farewell // *Stat. Med.* – 2013. - Vol. 32 (4). – P. 600-619.
135. Olivieri I. Advances in the management of psoriatic arthritis / I. Olivieri, S. D'Angelo, C. Palazzi et. al. // *Nat. Rev. Rheumatol.* -.2014. - Vol. 10 (9) – P. 531-542.
136. Olivieri I. Spondyloarthritis with onset after age 45 / I. Olivieri, S. D'Angelo, A. Padula et. al. // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2013. - Vol. 15 (12). – P. 374.
137. Osterhaus J. T. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis / J. T. Osterhaus, O. Purcaru // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. - Vol. 16 (4). – P. 140.
138. Ottaviani S. Ultrasonography of shoulders in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: A case-control study / S. Ottaviani, G. Gill, E. Palazzo, et.al. // *Joint Bone Spine.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1297-1319.
139. Paparo F. Seronegative spondyloarthropathies: what radiologists should know / F. Paparo, M. Revelli, A. Semprini et. al. // *Radiol. Med.* – 2014. - Vol. 119 (3). – P. 156-163.
140. Pettit A. R. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis / A. R. Pettit // *Am. J. Pathol.* – 2001. - Vol. 159. - P. 1689-1699.
141. Poggenborg R. P. Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy / R. P. Poggenborg, P. Bird, A. Boonen et. al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2014. - Vol. 43 (3). – P. 202-208.

142. Polominos P.E. Clinical outcomes in psoriatic arthritis: A systematic literature review / P.E. Polominos, C. Gaujoux-Viala, L Gossec et al. // *Arthritis Care Res.* – 2012. Vol. 71 (3). – P. 397 – 406.
143. Puhakka K.B. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT / K.B. Puhakka, A.G. Jurik, N. Egund et al. // *Acta. Radiol.* – 2003. - Vol. 44. – P. 218 - 229.
144. Rauchdhuri S.P. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis / S.P. Rauchdhuri // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 44. – P. 183 – 193.
145. Redlich K. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin / K. Redlich // *Arthritis Rheum.* – 2002. - Vol. 46. - P. 785-792.
146. Richard J. Wakefield. Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology/ Richard J. Wakefield, Maria Antonietta D'Agostino
147. Rouzard M. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systemic literature review / M. Rouzard, M. Sevrain, A.P. Villani et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2014, - Vol. 28. – P. 3 – 12.
148. Rose S. Characterization of immune cells in psoriatic adipose tissue / S. Rose, E. Stansky, P. K. Dagur et. al. // *J. Transl. Med.* – 2014. - Vol. 12 (1). – P. 258.
149. Ruiz D.G. Psoriatic arthritis: a clinical entity distinct from psoriasis? / D.G. Ruiz, M.N. Azevedo, O.L.Santos // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 630-638.
150. Sandre M. K. Psoriatic Arthritis and nail changes / M.K. Sandre, S. Rohekar // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 44. – P. 162 – 159.
151. Salem A. HLA antigens in patients with psoriatic arthritis / A. Salem, B. Kady, W. Tarshouby, et al. // *Ann. Dermatol. Venerol.* - 2002. - Vol. 129. - P. 1S767.

152. Sandobal C. Ultrasound nail imaging on patients with psoriasis and psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and control subjects / C. Sandobal, E. Carbó, J. Iribas et. al. // J. Clin. Rheumatol. – 2014. - Vol. 20 (1). – P. 21-24.
153. Shalhoub V. Characterization of osteoclast precursors in human blood / V. Shalhoub // Br. J. Haematol. – 2000. - Vol. 111. - P. 501-512.
154. Sheane B.J. Investigational drugs for treating psoriatic arthritis / B. J. Sheane, V. Chandran // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2014. - Vol. 23 (7). – P. 1001-1016.
155. Simoner W .S. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density / W .S. Simoner, D. L. Lacey, C. R. Dunstan, et al. // Cell. – 1998. - Vol. 93. - P. 165-176.
156. Smolen J. S. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial / J. S. Smolen, R. Landewe, P. Mease, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2009. - Vol. 68. – P. 797-804.
157. Sojević T.Z. Identification of psoriatic patients at risk of high quality of life impairment / T.Z. Sojević, S. Janković, G.Trajković, et al. // Jour. Dermatol. – 2013. – Vol. 40. – P. 797-804.
158. Tamilselvi E. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients / E. Tamilselvi, D. Haripriya, M. Hemamalini et. al. // Scand. J. Immunol. – 2013. - Vol. 8 (6). – P. 545-553.
159. Tang F. Interleukin 15 Primes Natural Killer Cells to Kill via NKG2D and cPLA2 and This Pathway Is Active in Psoriatic Arthritis / F. Tang, B. Sally, C. Ciszewski, et al. // PloS. One. – 2013. N 8. – Vol. 9. – P. 76.
160. Tassiulas I. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin / I. Tassiulas, S. R. Duncan, M. Cèntola, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1999. - Vol. 6. - P. 85-88.
161. Tillett W. Work in psoriatic arthritis: a systemic review / W. Tillett, C. de-Vries, N.J. McHugh // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51. – P. 275 – 283.

162. Touma Z. Does the change in season affect disease activity in patients with psoriatic arthritis? / Z. Touma, A. Thavaneswaran, V. Chandran et. al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. - Vol. 71 (8). – P. 1370-1373.
163. Ujfalussy I. Termination of disease- modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases / I. Ujfalussy, E. Koo, M. Sesztak, et al. // *Z. Rheumatol.* – 2003. - Vol. 62. – N 2. - P. 155-160.
164. Van den Berg R. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort / R. van den Berg, F. van Gaalen, A. van der Helm-van Mil et. al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. - Vol. 71 (8). – P. 1366-1369.
165. Vanaclocha F. Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Other Comorbidities in Patients With Psoriasis: Baseline Characteristics of Patients in the AQUILES Study / F. Vanaclocha, V. Crespo-Erchiga, R. Jiménez-Puya et. al. // *Actas Dermosifiliogr.* – 2014. - Vol. (14). – P. 339-341.
166. Vanaki E. Expression patterns of Th1/Th2 transcription factors in patients with guttate psoriasis / E. Vanaki, M. Ataei, M.H. Sanati, et al. // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* – 2013. – Vol. 60. – P. 163-174.
167. Veale D. J. Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis / D. J. Veale, L. Barnes, S. Rogers, et al. // *Ann. R. Heum. Dis.* – 1994. - Vol. 53. - P. 450-454.
168. Verlooy H. Quantitative scintigraphy of the sacroiliac joints / H. Verlooy, L. Mortelmans, S. Vleugels, M. De Roo // *Clin. Imaging.* – 1992. - Vol. 16. – P. 230 - 233.
169. Villanova F. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis / F. Villanova, P. Di Meglio, F. O. Nestle // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013; 72; pp.104-110.
170. Wahl E. C. Differential diagnosis of a patient with low back and toe pain / E. C. Wahl, D. Smith, M. Sesto et. al. // *J. Man Manip. Ther.* – 2013. - Vol. 21 (2). – P. 81-89.

171. Ward N.L. A new player on the psoriasis block: IL-17A- and IL-22-producing innate lymphoid cells / N. L. Ward, D. T. Umetsu // J. Invest. Dermatol. – 2014. - Vol. 134 (9). – P. 2305-2307.
172. Wright V. Seronegative polyarthritis / V. Wright, J. M. H. Moll. – Amsterdam. - 1976. - 488 p.
173. Khaja A. An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients / A. Khaja, E. Shkodrani, S. Frangaj, et. al. // Mater. Sociomed. – 2014. - Vol. 26 (3). – P. 168-171.
174. Zachariae H. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study / H. Zachariae, R. Zachariae, K. Blom'qvist, et al. // Acta Derm. Venereol – 2003. - Vol. 82. - P. 108-113.
175. Zhang A. L. Natural killer cells trigger differentiation of monocytes into dendritic cells / A. L. Zhang, P. Colmenero, U. Purath et. al. // Blood. – 2007. - Vol. 110 (7). – P. 2484-2493.