



Оригинальная статья

Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом

Корешкова К.М.¹ • Хисматуллина З.Р.¹

Актуальность. Псориатический артрит (ПА) – тяжелое осложнение псориаза, приводящее к прогрессирующему поражению опорно-двигательного аппарата, снижению качества жизни и ранней инвалидизации. Критерии CASPAR, широко используемые для установления диагноза ПА, обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Однако часть пациентов с псориазом набирают 3 и более баллов по критериям CASPAR в отсутствие установленного ПА. В настоящее время идет поиск биомаркеров ПА, которые могли бы отразить этапы патогенеза деструкции суставов и энтезисов при данном заболевании.

Цель – определить наиболее значимые изменения биохимического статуса у больных ПА, патогенетически связанные с заболеванием.

Материал и методы. Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах у 60 пациентов с ПА и 40 пациентов с псориазом без ПА. Клиническое обследование включало анкетирование с выяснением анамнестических данных, осмотр дерматологом, определение степени тяжести псориаза (PASI), степени активности ПА. Для оценки биохимического статуса применялось лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA В27), иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG), компонентов системы комплемента С3 и С4, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также показателей

костного метаболизма – кальция, фосфора, магния, серомукоида, щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина, паратиреоидного гормона, витамина D, матриксных металлопротеиназ 1-, 3- и 8-го типов (ММР-1, ММР-3, ММР-8), хрящевого олигомерного белка (СОМР).

Результаты. Диагноз псориаза установлен у 86,6% (n=52) больных ПА. Семейный анамнез псориаза подтверждался у 55,0% (n=22) больных псориазом без ПА и у 60,0% (n=36) больных ПА (p=0,681). У пациентов с ПА по сравнению с больными псориазом без ПА чаще встречались псориатическая онхо-дистрофия (71,6% (n=43) против 35,0% (n=14), p=0,0004), дактилит (28,3% (n=17) против 5,0% (n=2), p=0,004), чаще выявлялись признаки внесуставной костной пролиферации (26,6% (n=16) против 5,0% (n=2), p=0,006). В группе ПА отмечено значительное повышение уровня СРБ (27,4 против 9,5 мг/л, p=0,002), более чем вдвое были выше уровни IgM (2,35 и 1,2 г/л соответственно, p=0,023) и IgG (17,7 и 8,45 г/л соответственно, p<0,0001), а также ЦИК (89,3 и 29,5 ме/мл соответственно, p=0,0003). У больных ПА по сравнению с пациентами с псориазом без ПА были ниже уровни фосфора (0,8 и 1,6 ммоль/л соответственно, p=0,045) и магния (0,5 и 1,0 ммоль/л соответственно, p=0,001), при этом наблюдалось некоторое повышение уровня паратгормона (67,3 и 25,1 нг/мл соответственно, p=0,013). В группе ПА уровень остеокальцина был на 37,3% ниже (17,57 и 24,13 нг/мл соответственно, p=0,004), уровень ММР-1 был выше в 12,3 раза (37,68 и 3,05 нг/мл соответственно, p<0,0001),

а уровень ММР-3 – в 3,7 раза (42,35 и 11,36 нг/мл соответственно, p=0,022). У больных ПА уровень ЩФ оказался выше в 2,52 раза, чем у пациентов с псориазом без ПА (150,2 и 59,5 Ед/мл соответственно, p=0,007), а СОМР – в 2,08 раза (415,2 и 199,5 нг/мл соответственно, p=0,006).

Заключение. У пациентов с ПА сывороточные уровни СРБ, IgM, IgG, ЦИК, ММР-1 и ММР-3, ЩФ, СОМР были выше, а остеокальцина, фосфора, магния – ниже, чем у больных псориазом. Данные параметры не являются специфичными для ПА. Вместе с тем поиск наиболее чувствительных биомаркеров системного иммунного ответа и ремоделирования костной ткани представляется перспективным направлением исследований, так как определение таких маркеров позволит своевременно прогнозировать и выявлять ПА у больных псориазом.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, кальциевый обмен, параметры костного метаболизма, матриксные металлопротеиназы

Для цитирования: Корешкова КМ, Хисматуллина ЗР. Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом. Альманах клинической медицины. 2021;49. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-044.

Поступила 23.07.2021; доработана 12.10.2021; принята к публикации 15.10.2021; опубликована онлайн 21.10.2021



Корешкова Ксения Михайловна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>
✉ 450000, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 13–65, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 731 52 37. E-mail: saitik16@yandex.ru

Хисматуллина Зарема Римовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>. Тел.: +7 (987) 255 43 01. E-mail: hizr07@mail.ru

Псориатический артрит (ПА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов и соединительной ткани, как правило, ассоциированное с псориазом и являющееся его грозным осложнением. Распространенность ПА в общей популяции составляет 0,001–1,5%, а среди больных псориазом ПА встречается с частотой от 6,2 до 48% [1]. В России распространенность псориаза достигла 217,4 на 100 000 населения, ПА – 12,3 на 100 000 населения. Мужчины и женщины заболевают ПА одинаково часто, при этом выделяют два пика заболеваемости: один приходится на подростковый (15–18 лет), второй – на зрелый возраст (35–45 лет) [2].

Отмечается тенденция к запоздалой диагностике заболевания. Даже при своевременном выявлении и рациональном лечении ПА значительно снижает качество жизни, затрагивая все ее аспекты, а экономическое бремя, связанное с ПА, оценивается почти в 9 млрд рублей в год (около 450 тысяч рублей на одного пациента) [3]. При несвоевременной диагностике и неполноценном лечении заболевание приводит к ранней утрате трудоспособности, инвалидности и повышенной смертности больных в общей популяции. Диагноз «псориатический артрит» устанавливается с помощью классификационных критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006) [4–6]. Чувствительность и специфичность данных критериев высоки: 91,4 и 98,7% соответственно. Однако часть пациентов, которые не проходят по данным критериям, в будущем заболевают ПА. Вместе с тем часть пациентов с псориазом набирают по критериям CASPAR 3 и более баллов, но не имеют установленного ПА [6, 7].

Предпринимаются многочисленные попытки выделить прогностические факторы ПА в сыворотке крови, однако специфичные лабораторные показатели для этого заболевания до сих пор не выявлены [8]. Патогенез ПА тесно связан с глубоким феноменом Кёбнера – аналогом кожной изоморфной реакции, при котором происходит постепенное ремоделирование костной и соединительной ткани в ответ на механическое воздействие, в том числе микротравматизацию [7]. Это находит отражение в соответствующих изменениях со стороны биохимических параметров иммунного и костного метаболизма. Уровни иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), матриксных металлопротеиназ 1-, 3- и 8-го типов (ММП-1, 3 и 8), остеокальцина, щелочной фосфатазы (ЩФ), матриксного олигомерного белка хряща (COMP) неспецифичны

для ПА, но отражают величину иммунного воспаления и деструкции соединительной ткани. В этой связи можно предположить, что их изменение – неблагоприятный прогностический признак при псориазе, указывающий на необходимость динамического наблюдения и наступления в отношении развития ПА. У больных ПА высокие значения данных показателей, сохраняющиеся в процессе лечения, также могут свидетельствовать о неблагоприятном течении болезни и/или нерационально подобранной терапии.

Цель – определить у больных ПА наиболее значимые изменения биохимического статуса, патогенетически связанные с ПА.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Обследованы 100 пациентов с псориазом, из которых 60 имели ПА, установленный в соответствии с критериями CASPAR. Гипотеза исследования: изменения параметров иммунного ответа и костного метаболизма могут выступать неблагоприятным прогностическим фактором развития ПА и должны оцениваться у пациентов с псориазом, набирающих 3 и более баллов по критериям CASPAR.

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ПА; возраст от 18 до 70 лет включительно; отсутствие других заболеваний опорно-двигательного аппарата, кроме ПА; отсутствие заболеваний и состояний, могущих повлиять на результаты исследования (другие системные заболевания в стадии декомпенсации, органная недостаточность, беременность, лактация, острые инфекционные заболевания, обострение других хронических заболеваний, онкологические заболевания); подписание пациентом информированного согласия. Критерии невключения в исследование: отсутствие информированного добровольного согласия, возраст менее 18 или более 70 лет, участие в других клинических исследованиях.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфа с сентября 2020 по май 2021 г. Продолжительность исследования составила 9 месяцев. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 18.03.2020).

Основную группу составили 60 пациентов с ПА, находящиеся под наблюдением в ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфа и получающие базисную противовоспалительную терапию (метотрексат в дозе 10–15 мг в неделю перорально), а также стандартную

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация



терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловая мазь). Активность ПА оценивалась по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, где низкая активность устанавливалась при ЧБС/ЧПС < 5, отсутствии рентгенологической деструкции и функциональных нарушений; средняя – при ЧБС/ЧПС ≥ 5, единичных рентгенологических деструкциях, умеренных функциональных нарушениях; высокая – при ЧБС/ЧПС ≥ 5, отсутствии ответа на стандартную терапию, распространенных рентгенологических деструкциях и выраженных функциональных нарушениях. Группу сравнения составили 40 больных псориазом без ПА, получающие стандартную терапию (топические глюкокортикостероиды, салициловая мазь), по показаниям – метотрексат (10–15 мг в неделю).

Было проведено анкетирование всех участников с выяснением анамнестических данных, включая длительность псориаза и ПА, частоту и продолжительность рецидивов, количество баллов по критериям CASPAR. Все пациенты были осмотрены дерматологом. Степень тяжести псориаза определяли с помощью индекса тяжести псориаза (англ. Psoriasis Area and Severity Index, PASI), где значение от 10 до 20 баллов соответствовало средней тяжести, более 20 – высокой степени тяжести заболевания. Для оценки биохимического статуса проведено лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA В27), иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG), компонентов системы комплемента С3 и С4, ЦИК, а также показателей костного метаболизма (кальция, фосфора, магния, серомукоида, ЩФ, остеокальцина,

паратиреоидного гормона, витамина D, MMP-1, MMP-3, MMP-8, COMP).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica (Statistica v.12.6, TIBCO, Талса, США). Предварительный анализ включал проверку на гомогенность дисперсий с использованием критерия Фишера и нормальность распределения выборок с применением критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные были даны как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (m). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость определялась на уровне 5% (при $p < 0,05$).

Результаты

В исследовании приняли участие 100 больных: 60 основной группы с ПА и 40 группы сравнения с псориазом без ПА. Клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы (табл. 1). Средний возраст больных ПА составил 39,6 года, псориазом – 34,9 года. Средняя длительность псориаза была 15,5 и 11,2 года соответственно, средняя длительность ПА – 5,3 года. Не было выявлено значимых различий между средней частотой рецидивов и их длительностью у больных ПА и псориазом.

Критерии CASPAR

В обеих группах были применены диагностические критерии CASPAR (табл. 2). На момент осмотра псориаз был у 86,6% ($n=52$) больных ПА и у 100% ($n=40$) в группе сравнения ($p=0,020$, 2 балла). Семейный анамнез псориаза

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ПА ($n=60$)	Пациенты с псориазом без ПА ($n=40$)	Значение p
Возраст, годы	$39,6 \pm 3,8$	$34,9 \pm 3,5$	0,365
Масса тела, кг	$72,3 \pm 6,7$	$65,4 \pm 5,5$	0,427
Длительность псориаза, годы	$15,5 \pm 3,6$	$11,2 \pm 4,2$	0,438
Длительность ПА, годы	$5,3 \pm 1,7$	–	–
Частота рецидивов псориаза в год	$2,1 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,5$	0,887
Длительность рецидива, дни	$26,7 \pm 6,5$	$28,9 \pm 6,8$	0,815
PASI	$20,22 \pm 5,37$	$19,64 \pm 5,4$	0,939

PASI (англ. Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади и тяжести поражения псориазом, ПА – псориазический артрит

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение

**Таблица 2.** Соответствие пациентов с псориатическим артритом и псориазом критериям CASPAR

Критерии CASPAR (2006)	Пациенты с ПА (n=60), абс. (%)	Пациенты с псориазом без ПА (n=40), абс. (%)	Значение p
Псориаз			
в момент осмотра	52 (86,6)	40 (100)	0,020
в анамнезе	60 (100)	40 (100)	1,000
семейный анамнез псориаза	36 (60)	22 (55)	0,681
Псориатическая ониходистрофия	43 (71,6)	14 (35)	0,0004
Отрицательный ревматоидный фактор	51 (85)	38 (95)	0,191
Дактилит			
в момент осмотра	17 (28,3)	2 (5)	0,003
в анамнезе	6 (10)	0	0,078
Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации	16 (26,6)	2 (5)	0,006

ПА – псориатический артрит; псориатическая ониходистрофия – точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз; рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации – по типу краевых разрастаний на рентгенограммах кистей и стоп

подтверждался у 55,0% (n=22) больных псориазом и у 60,0% (n=36) больных ПА (p=0,681, 1 балл). Псориатическая ониходистрофия значительно чаще встречалась у пациентов с ПА (71,6%, n=43), чем у пациентов с псориазом без ПА (35,0%, n=14) (p=0,0004, 1 балл), как и дактилит (28,3% (n=17) и 5,0% (n=2) соответственно, p=0,004, 1 балл). Среди пациентов с ПА рентгенологические

признаки внесуставной костной пролиферации выявлены в 26,6% (n=16), эти признаки отмечены также у 2 пациентов в группе псориаза (5,0%, p=0,006, 1 балл). Таким образом, 3 и более баллов по критериям CASPAR имели не только все пациенты с ПА, но и часть пациентов с псориазом, не предъявлявших жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата (у 22 больных был отягощенный анамнез, у 14 – признаки ониходистрофии, у 2 – признаки внесуставной костной пролиферации). При этом пациенты из группы сравнения, у которых наблюдались проявления дактилита, имели жалобы только на кожные проявления.

Иммунологический статус

При изучении иммунологического статуса были выявлены некоторые межгрупповые различия (табл. 3). У больных ПА по сравнению с больными псориазом без ПА наблюдалось значительное повышение уровня СРБ (p=0,002), среднее значение СРБ в группе больных псориазом также было выше нормы. Уровни IgM и IgG в группе больных ПА были выше аналогичных показателей группы сравнения более чем вдвое, но уровень IgM у больных ПА и псориазом не выходил за пределы референсных значений, а уровень IgG у больных ПА был несколько выше нормы, при этом различия между группами исследования были статистически значимыми (p=0,023 и p<0,0001 соответственно). Кроме того, у пациентов с ПА оказался более высоким уровень ЦИК (p=0,0003). Данные параметры в совокупности с другими

Таблица 3. Лабораторные показатели при псориазе и псориатическом артрите

Показатель	Референсные значения	Пациенты с ПА (n=60)	Пациенты с псориазом без ПА (n=40)	Значение p
АЦЦП, Ед/мл	< 5	3,6±1,08	2,0±0,13	0,144
СОЭ, мм/ч	< 20	32,8±5,5	25,5±4,6	0,311
СРБ, мг/л	< 5	27,4±4,8	9,5±3,3	0,002
HLA B27, нет/есть	Отрицательно	47/13	38/2	0,024
IgA, г/л	1,5–3	3,7±0,8	2,7±0,1	0,217
IgM, г/л	0,5–3,5	2,35±0,5	1,2±0,03	0,023
IgG, г/л	5,5–16,0	17,7±1,24	8,45±1,1	<0,0001
С3, г/л	0,9–1,8	1,7±1,0	0,9±0,3	0,445
С4, г/л	0,1–0,4	0,79±0,16	0,1±0,02	0,00004
ЦИК, ме/мл	30–90	89,3±14,15	29,5±8,0	0,0003

С3, С4 – компоненты комплемента С3, С4; СРБ – С-реактивный белок; HLA B27 – человеческий лейкоцитарный антиген B27; IgA, IgG, IgM – фракции иммуноглобулинов А, G, M; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ПА – псориатический артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение



Таблица 4. Показатели костного метаболизма в сыворотке больных псориатическим артритом и больных псориазом без псориатического артрита

Показатель	Референсные значения	Пациенты с ПА (n=60)	Пациенты с псориазом без ПА (n=40)	Значение p
Кальций, ммоль/л	2,15–2,65	2,0±0,16	2,2±0,36	0,612
Фосфор, ммоль/л	0,87–1,45	0,8±0,37	1,6±0,14	0,045
Магний, ммоль/л	0,75–1,25	0,5±0,03	1,0±0,15	0,001
Серомукоид, Ед	0,13–0,2	0,33±0,11	0,15±0,1	0,228
ММР-1, нг/мл	0–30	37,68±4,23	3,05±2,26	<0,0001
ЩФ, ЕД/мл	< 140	150,2±25,8	59,5±21,1	0,007
Остеокальцин, нг/мл	11–43	17,57±1,4	24,13±1,77	0,004
ПТГ, нг/мл	10–65	67,3±11,2	25,1±12,6	0,013
Витамин D суммарно, нг/мл	50–100	39,3±15,1	55,3±14,5	0,446
ММР-3, нг/мл	0–30	42,35±12,15	11,36±5,68	0,022
ММР-8, нг/мл	0–30	18,25±11,0	8,56±2,15	0,389
СОМР, нг/мл	< 1000	415,2±62,3	199,5±45,3	0,006

СОМР – олигомерный матриксный белок хряща, ММР – матриксная металлопротеиназа, ПА – псориатический артрит, ПТГ – паратгормон, ЩФ – щелочная фосфатаза

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение

показателями отражают выраженность системного воспаления.

Показатели костного метаболизма

Изменения костного метаболизма чаще выявляли у больных ПА (табл. 4). Уровни фосфора и магния у больных ПА в среднем были вдвое ниже, чем в группе сравнения ($p=0,045$ и $p=0,001$ соответственно). В группе ПА наблюдалось некоторое повышение уровня паратгормона, который более чем вдвое превышал аналогичный показатель в группе больных псориазом без ПА ($p=0,013$). Уровень остеокальцина в группе ПА оказался на 37,3% ниже, чем у больных псориазом ($p=0,004$). У больных псориазом также был в 12,3 раза выше уровень ММР-1 ($p<0,0001$), в 3,7 раза – уровень ММР-3 ($p=0,022$), в 2,52 раза – уровень ЩФ ($p=0,007$) и в 2,08 раза – уровень СОМР ($p=0,006$).

Обсуждение

Псориатический артрит, будучи наиболее частым и тяжелым осложнением псориаза у больных в возрасте 30–50 лет, характеризуется сочетанным поражением суставов и соединительной

ткани. В исследовании Н.М. Фищо и соавт. у некоторых пациентов с псориазом выявлены рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации (1 балл по критериям CASPAR), однако без признаков артрита, что, по мнению авторов, не позволяет в полной мере опираться на общепринятые классификационные критерии [6]. Признаки дактилита и внесуставной костной пролиферации, которые были обнаружены у некоторых наших пациентов с псориазом без установленного диагноза ПА, вероятно, служат проявлением глубокого феномена Кёбнера. I. Tinazzi предлагает называть феномен Кёбнера при ПА «глубокой кёбнеризацией» и считать ее патогистологической основой ремоделирования сухожильно-связочного аппарата и, в последующем, развития дактилита и артрита, который часто возникает через 1–2 года после дактилитов [7, 9]. J. Hsieh и соавт. считают, что связь ПА и травматизации объясняется активацией иммунной системы биомеханическими факторами, тем самым подтверждая значение глубокого феномена Кёбнера в патогенезе заболевания [10]. Это значит, что у пациентов с псориазом критерии CASPAR можно использовать в качестве

предиктора ПА в случае, когда набирается 3 и более баллов в отсутствие соответствующих жалоб. В этой ситуации даже без явной клинической картины артрита следует проявлять настороженность в отношении раннего выявления ПА у пациента с псориазом, используя дополнительные методы обследования.

Патогенез псориаза и ПА несколько различается – иммунологическая составляющая ПА проявляется высокой экспрессией иммуноглобулинов, ММР и цитокинов, что выражается в повышении этих показателей в сыворотке крови больного. У наших пациентов с ПА наблюдалось увеличение экспрессии ММР-1 и ММР-3, что свидетельствует об интенсивном патологическом ремоделировании суставных тканей и разрушении коллагена. Это коррелирует с данными исследования А.А. Маха и соавт., где у пациентов с ПА отмечено значительное повышение уровня ММР-3 по сравнению с больными псориазом ($p=0,005$) [11]. По результатам исследования V. Chandran и соавт. (2010), в котором приняли участие 26 пациентов с ПА, 26 пациентов с псориазом и 26 здоровых, у больных ПА обнаружился в высокой концентрации уровень ММР-3 [12]. Авторы считают, что ММР-3 является биомаркером, позволяющим дифференцировать ПА от псориаза. В своем следующем исследовании (2013) V. Chandran и соавт. оценили маркеры ответа на терапию ПА и установили, что ММР-3 не только выступает биомаркером ПА, но и может использоваться для контроля ответа на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли- α : у 28 пациентов, ответивших на лечение препаратами данной группы, уровень ММР-3 наравне с уровнем СОМР значительно снизился в процессе лечения [13]. По данным D. Cretu и соавт., у пациентов с ПА наблюдается повышение ММР-3, при этом определение уровня ММР-3 в комбинации с СРБ намного эффективнее, чем только СРБ [14]. У наших пациентов с ПА были высокими уровни СРБ и серомукоида. Эти показатели нельзя считать специфичными для ПА, однако их исследование у больных псориазом и ПА помогает отслеживать динамику системного воспаления, оценивать эффективность терапии. В исследовании P. Kustán и соавт. уровень серомукоида у больных псориазом был значительно выше, чем у здоровых, и был особенно высоким у пациентов с тяжелым течением заболевания [15]. Еще одним неспецифичным показателем в качестве биомаркера остеомаляции может служить ЩФ, уровень которой был повышен у наших больных ПА по сравнению с больными псориазом без ПА

[16]. D.R. Jadon и соавт. в своем систематическом обзоре показали, что уровень ЩФ (в частности, ее костной фракции) коррелирует с активностью ПА и в среднем более чем в 2 раза выше у больных тяжелым ПА, чем у пациентов с низкой активностью заболевания; кроме того, уровень ЩФ коррелирует с уровнем остеокальцина [17].

Метаболизм костной ткани в значительной степени зависит от уровней кальция, фосфора, витамина D, паратгормона и остеокальцина. В недавнем исследовании Z. Pethő и соавт. у пациентов с ПА по сравнению с больными псориазом наблюдали снижение в сыворотке крови уровней фосфора (0,96 против 1,1 ммоль/л, $p<0,001$), остеокальцина (17,7 против 17,9 нг/мл, $p=0,186$) и витамина D (47,5 против 64,0 нмоль/л, $p<0,001$), при этом регистрировали повышение содержания паратгормона (4,52 против 3,78 нмоль/л, $p<0,001$) [18], что коррелирует с полученными нами данными. Е.В. Орлов и соавт. отметили у пациентов с ПА повышение уровня паратгормона на 16,7% и снижение содержания остеокальцина до 60% по сравнению с больными псориазом [19]. По мнению авторов, это говорит о сложных взаимосвязях между нейрогуморальной регуляцией и процессом ремоделирования костной ткани. У наших пациентов с ПА мы наблюдали повышенный уровень СОМР по сравнению с больными псориазом. Это согласуется с данными европейского исследования J. Bartosińska и соавт., согласно которому уровень СОМР наряду с остеопротегерином был значительно выше у больных ПА по сравнению со здоровыми людьми [20].

Ограничения исследования. У нашего исследования было ограничение – отсутствие информации о влиянии терапии на течение заболевания.

Заключение

В нашем исследовании показано, что пациенты с псориазом могут набирать 3 и более баллов по критериям CASPAR и при этом не иметь активных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. Исследование сывороточных маркеров, задействованных в патогенезе ПА, показало, что изменения параметров костного метаболизма при ПА многогранны и многочисленны: отражают не только активность системного воспаления (СРБ, серомукоид), но также избыточную активацию остеокластов (ММР-1, ММР-3, СОМР, ЩФ, остеокальцин) и нарушения метаболизма кальция (фосфор, магний, паратгормон). Представляется целесообразным поиск доступных биомаркеров для скрининга пациентов, с помощью которых можно прогнозировать развитие и течение ПА. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы не сообщают о конфликте интересов.

Участие авторов

К.М. Корешкова – набор клинического материала, анализ результатов исследования, написание и редактирование текста; З.Р. Хисматуллина – концепция и дизайн исследования, концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Оба автора

прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. [Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment]. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.]
2. Мишина ОС, Коротаева ТВ. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):251–257. doi: 10.14412/1995-44842015-251-257. [Mishina OS, Korotaeva TV. [Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects]. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):251–257. Russian. doi: 10.14412/1995-44842015-251-257.]
3. Лила АМ, Древалъ РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112–119. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. [Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation]. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112–119. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119.]
4. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, Korendowych E, McHugh N. The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria – a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):154–156. doi: 10.3899/jrheum.110845.
5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации [Интернет]. М.; 2020. 57 с. Доступно на: <http://www.cnikvi.ru/>. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Association of Rheumatologists of Russia. Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. Russian Clinical Guidelines [Internet]. Moscow; 2020. 57 p. Russian. Available from: <http://www.cnikvi.ru/>.
6. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1489–1493. doi: 10.1007/s10067-014-2651-x.
7. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):922–925. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212681.
8. Mulder MLM, van Hal TW, Wenink MH, Koenen HJPM, van den Hoogen FHJ, de Jong EMGJ, van den Reek JMPA, Vriezeekolk JE. Clinical, laboratory, and genetic markers for the development or presence of psoriatic arthritis in psoriasis patients: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):168. doi: 10.1186/s13075-021-02545-4.
9. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep*. 2019;39(12):BSR20193266. doi: 10.1042/BSR20193266.
10. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):601–608. doi: 10.1007/s10067-013-2436-7.
11. Maha AA, Hala MR, Mahmoud FA, Marwa MF, Hany AS, Heba MA, Aza AA, Alshymaa AI, Mohamed SH, Rokia ASB, Mohamed HA. Serum levels of Osteoprotegerin, Matrix Metalloproteinase-III and C-reactive protein in patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis and their correlation with Radiological findings. *J Adv Pharm Edu Res*. 2019;9(1):88–92.
12. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1399–1405. doi: 10.1093/rheumatology/keq105.
13. Chandran V, Shen H, Pollock RA, Pellett FJ, Carty A, Cook RJ, Gladman DD. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):866–871. doi: 10.3899/jrheum.121162.
14. Cretu D, Gao L, Liang K, Soosaipillai A, Diamandis EP, Chandran V. Differentiating Psoriatic Arthritis From Psoriasis Without Psoriatic Arthritis Using Novel Serum Biomarkers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):454–461. doi: 10.1002/acr.23298.
15. Kustán P, Kőszegi T, Miseta A, Péter I, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. Urinary Orosomucoid A Potential Marker Of Inflammation In Psoriasis. *Int J Med Sci*. 2018;15(11):1113–1117. doi: 10.7150/ijms.25687.
16. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(3):269–278. doi: 10.1007/s12291-013-0408-y.
17. Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, Lindsay MA, Korendowych E, Sengupta R. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(1):21–30. doi: 10.3899/jrheum.140223.
18. Pethő Z, Kalina E, Pap Z, Hodosi K, Falcsik R, Balogh Á, Szekanecz Z, Bhattoa HP. Characterization of bone metabolism in Hungarian psoriatic arthritis patients: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):70. doi: 10.1186/s12891-021-03952-z.
19. Орлов ЕВ, Арнаутова МС, Гергель НИ. Оценка метаболического статуса и клеточного состава крови при псориазе и псориатическом артрите. Медицинский альманах. 2013;(5):197–200. [Orlov EV, Arnautova MS, Gergel NI. [Assessment of metabolic status and cellular composition of blood in psoriasis and psoriatic arthritis]. *Medical Almanac*. 2013;(5):197–200. Russian.]
20. Bartosińska J, Michalak-Stoma A, Juszkiewicz-Borowiec M, Kowal M, Chodorowska G. The Assessment of Selected Bone and Cartilage Biomarkers in Psoriatic Patients from Poland. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194535. doi: 10.1155/2015/194535.



Evaluation of serum markers of the immune response and bone metabolism facilitates early detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis

K.M. Koreshkova¹ • Z.R. Khismatullina¹

Relevance: Psoriatic arthritis (PA) is a severe complication of psoriasis, leading to progressive damage to the musculoskeletal system, a decrease in the quality of life and early disability. CASPAR criteria, widely used for PA diagnosis, are highly sensitive and specific. However, some patients with psoriasis score ≥ 3 with CASPAR criteria without an established PA diagnosis. At present, there is a search for PA biomarkers, which could mirror the stages of pathogenesis of joint and entheses destruction in this disease.

Aim: To identify the most significant changes in biochemical parameters in patients with PA, that would be pathophysiologically associated with the disease.

Materials and methods: We performed an open label comparative parallel group study in 60 patients with PA and 40 patients with psoriasis without PA. Clinical assessments included filling in the questionnaires, past history, dermatologist consultation, severity of psoriasis by PASI, and PA activity. Clinical chemistry examination included the levels of antibodies to citrullinated peptide, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), human leukocyte antigen HLA B27, immunoglobulins A, M, and G, complement system components C3, C4, circulating immune complexes (CIC), as well as bone metabolism parameters (calcium, phosphorus, magnesium, seromucoid, alkaline phosphatase (AP), osteocalcin, parathyroid hormone, vitamin D, matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-3, MMP-8, and cartilage oligomeric matrix protein (COMP)).

Results: Psoriasis was diagnosed in 86.6% ($n=52$) of the patients with PA. Family history of psoriasis was confirmed in 55.0% ($n=22$) of the patients with psoriasis without PA and in 60.0% ($n=36$) of the patients with PA ($p=0.681$). Compared to the patients with psoriasis without PA, the patients with PA had higher prevalence of psoriatic onychodystrophy (71.6%, $n=43$, vs. 35.0%, $n=14$, $p=0.0004$), dactylitis (28.3%, $n=17$, vs. 5.0%, $n=2$, $p=0.004$), extra-articular bone proliferation signs (26.6%, $n=16$, vs. 5.0%, $n=2$, $p=0.006$). In the patients with PA, compared to those without PA, there was a significant increase in CRP levels (27.4 vs. 9.5 mg/l, $p=0.002$), more than 2-fold increase in IgM and

IgG (IgM, 2.35 vs. 1.2 g/l, $p=0.023$; IgG, 17.7 vs. 8.45 g/l, $p<0.0001$), and CIC (89.3 vs. 29.5 mU/ml, $p=0.0003$). Serum phosphorus and magnesium levels in the patients with PA were lower than in the psoriasis patients without PA (phosphorus 0.8 vs. 1.6 mmol/l, respectively, $p=0.045$, magnesium 0.5 vs. 1.0 mmol/l, respectively, $p=0.001$), with somewhat higher parathyroid hormone levels (67.3 vs. 25.1 ng/ml, respectively, $p=0.013$). Osteocalcin levels in the PA patients were by 37.3% lower than in the patients with psoriasis without PA (17.57 vs. 24.13 ng/ml, respectively, $p=0.004$). MMP-1 levels in the PA group were 12.3-fold higher than in the non-PA group (37.68 vs. 3.05 ng/ml, respectively, $p<0.0001$), and MMP-3 levels were 3.7-fold higher (42.35 vs. 11.36 ng/ml, respectively, $p=0.022$). In the patients with PA, AP levels were 2.52-fold higher than in the control group (150.2 vs. 59.5 U/ml, respectively, $p=0.007$), and COMP levels were 2.08-fold higher (415.2 vs. 199.5 ng/ml, respectively, $p=0.006$).

Conclusion: The patients with PA have higher serum CRP, IgM, IgG, CIC, MMP-1, MMP-3, AP, and COMP levels and lower osteocalcin, phosphorus, and magnesium concentrations, than the patients with psoriasis. These parameters are not PA-specific; however, the search for the most sensitive biomarkers of the systemic immune response and bone remodeling seems to be a promising area of research, since identification of such markers would allow for timely prediction and detection of PA in patients with psoriasis.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, calcium metabolism, bone metabolism, matrix metalloproteinases

For citation: Koreshkova KM, Khismatullina ZR. Evaluation of serum markers of the immune response and bone metabolism facilitates early detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-044.

Received 23 July 2021; revised 12 October 2021; accepted 15 October 2021; published online 21 October 2021

Ksenia M. Koreshkova – Assistant, Chair of Dermatovenereology, Institute of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>

✉ 13–65 50 Let SSSR ul., Ufa, 450000, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 731 52 37.

E-mail: saitik16@yandex.ru

Zarema R. Khismatullina – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology, Institute of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>.

Tel.: +7 (987) 255 43 01. E-mail: hizr07@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

K.M. Koreshkova, clinical data collection, analysis of the study results, text writing and editing; Z.R. Khismatullina, the study concept and design, the paper concept, approval of the final version of the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Bashkir State Medical University; 3 Lenina ul., Ufa, 450008, Russian Federation