

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-р АЛЕКСАНДЪР АЛЕКСАНДРОВ КОПЧЕВ

**ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА БИОЛОГИЧНИТЕ
СРЕДСТВА ПРИ ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Научен ръководител: доц. д-р Симеон Монов, д.м.

София, 2017

Използвани съкращения

ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
BSA	Body Surface Area
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein
CPDAI	Composite Psoriatic Disease Activity Index
CRP	C-reactive protein
DAPSA	Disease Activity in PSoriatic Arthritis
DAS28	Disease Activity Score in 28 Joints
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
LDI	Leed's Dactylitis Index
LEI	Leed's Enthesitis Index
MCS	Ментално функциониране - компонента на SF-36
MDA	Minimal Disease Activity
MMP-3	Matrix metalloprotease 3
mNAPSI	The modified Nail Psoriasis Severity Index
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCS	Физикална функция - компонента на SF-36
PhGA	Physician Global Assessment
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
PtGA	Patient's Global Assessment
PtPain	Patient's Pain
SCS	Социално функциониране - компонента на SF-36
SF-36	36-Item Short Form Survey
TNF	Tumor necrosis factor
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular endothelial growth factor
АС	Анкилозиращ спондилит
бБМАРЛ	Биологични болест-модифициращи антиревматични лекарства
БМАРЛ	Болест-модифициращи антиревматични лекарства
ксБМАРЛ	Конвенционални синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства
MTX	Methotrexate
ПсА	Псориатичен артрит
РА	Ревматоиден артрит
тсБМАРЛ	Таргетни синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства

Съдържание

1. Увод	3
2. Литературен обзор	5
3. Цел и задачи	56
4. Материали и методи	57
5. Резултати	63
6. Обсъждане	93
7. Изводи	102
8. Приноси	103
9. Библиография	104

1. Увод.

Псориатичният артрит (ПсА) е хронично автоимунно заболяване, което поражда периферните стави и аксиалния скелет, но има и редица извънставни прояви – ентезит, дактилит, кожно, нокътно засягане, увеит. Принадлежи към групата на серонегативните спондилоартропатии. Около една трета от пациентите с кожно засягане (плаков, гутатен, пустолозен, еритродермен, инверсен тип) имат пораждаване на мускуло-скелетната система.

Комплексната клинична картина прави оценката на болестната активност и ефекта от терапията трудна, поради което първоначално са се използвали индексите, установени за ревматоиден артрит. През последните две десетилетия интензивно се разработват нови препарати за лечение на ПсА – биологични болест-модифициращи антиревматични средства (бБМАРЛ) и таргетирани синтетични болест-модифициращи антиревматични средства (тсБМАРЛ), което налага създаването и внедряването на специфични за ПсА индекси за активност и терапевтичен отговор, обхващащи всички клинични аспекти на болестта. Активно се търсят биомаркери (серумни, синовиални, генетични и др.), които да улеснят диагнозата, оценката на болестната активност и повлияването от приложената терапия, както и за прогнозиране на рентгенографските промени. С всички тези задачи се занимават две групи, включващи мултидисциплинарни екипи - Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – (GRAPPA) и Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT).

Към началото на 2017 г. за лечение на ПсА в Европейския съюз са одобрени следните биологични средства – etanercept, adalimumab, infliximab, certulizumab, golimumab – блокери на тумор-некротизиращ фактор алфа (анти-TNF- α); ustekinumab – блокер на общата p40

субединица на интерлевкин (IL)-12/23; secukinumab – насочен към IL-17A. Всички тези молекули се различават по своята структура, като общото между тях е, че са насочени срещу ключови провъзпалителни пътища на болестния процес. Поради високата цена на тези препарати, селектирането на пациентите, подходящи за лечение, точната оценка на ефективността както върху клиничните показатели, така и върху перцепцията на пациента за болестта и ефекта от терапията са от изключителна важност. Интерес представлява и ефектът на биологичните молекули върху някои молекулярни биомаркери, отразяващи патогенетичния процес.

Изключителен принос за познанието за болестта в тази област в българската ревматологична общност има д-р Даниела Димитрова, но сравнително оскъдни са изследванията, които съпоставят различни аспекти от качеството на живот на пациента, многообразните прояви на заболяването, лекувани с биологична терапия. Няма много данни относно представянето на внедрените през последните години клинични индекси и пациентски въпросници в рутинната клинична практика, няма и биомаркери, които да са изследвани в българската популация.

Настоящият дисертационен труд се фокусира именно върху разнообразието на псориатичния артрит, върху субективното мнение на пациента и оценката на лекаря за болестта и влиянието на биологичните средства върху тези фактори.

2. Литературен обзор

2.1. Увод.

Псориатичният артрит е възпалителна артропатия, обикновено асоциирана с псориазис (Пс). Заболяването принадлежи към групата на серонегативните спондилоартропатии (СпА), която включва още анкилозиращ спондилит (АС), реактивен артрит, артрит при болест на Crohn или хроничен улцерозен колит, увеит, недиференцирания спондилоартрит и ювенилните форми (фиг 1.). Всички тези нозологични единици имат сходни клинични, лабораторни и радиографски особености - при тях могат да се наблюдават ентезит, дактилит и засягане на аксиалния скелет, има характерно разпределение и специфични промени в засегнатите стави, съществува връзка с HLA-B27. СпА обикновено са серонегативни по отношение на ревматоиден фактор, откъдето произлиза и тяхното наименование.



Фиг. 1. Спектър на спондилоартропатиите.

2.2. Епидемиология на ПсА

Болестността и заболяемостта на ПсА варират широко в зависимост от различните изследвания и най-вече от разпространението на псориазиса. Последният засяга средно 2% от населението, като този процент варира от 0% в Западна Африка до 5-10% в Норвегия и Русия [1]. Сред пациентите с псориазис, артрит развиват между 7 и 42% [2,3]. Според различни епидемиологични проучвания, болестността се движи между 1/100 000 и 420/100 000 (медиана 180), а заболяемостта от 0.1 до 23.1/100 000 годишно (медиана 6.6/100 000) [4].

ПсА се среща най-вече сред бялата раса, а половото разпределение е 1:1 с изключение на някои подгрупи пациенти. Жените например по-често страдат от симетричен полиартрит, наподобяващ този при ревматоиден артрит (РА). Сред пациентите с предимно спондилит, съотношението мъже към жени е около 3:1 [5].

Заболяването може да дебютира по всяко време, но най-често между 20 и 50-годишна възраст, като обикновено кожното засягане предхожда ставното. В по-редки случаи те съвпадат или артритът предхожда кожните прояви [6].

2.3. Етиопатогенеза.

Етиопатогенезата включва влиянието на генетични фактори, околната среда, участието на ключови елементи от имунната система. Псориазисът и псориастичният артрит имат значително фамилно клъстериране – проучвания сред монозиготни близнаци сочат висока честота на конкордантност [7], като генетичните фактори са значително по-изяснени при псориазиса отколкото при ПсА. Псориазисът е асоцииран с различни (Human Leukocyte Antigen) HLA-B и C региони – класическия HLA-Cw6, HLA-B57, B37, B13. При ПсА връзката с HLA-Cw6 е значително по-слаба, като се установяват допълнителни

асоциации – с HLA-B27 (предимно при пациенти с преобладаващо аксиално засягане), HLA-B38, B39. Геномни проучвания установяват повишена честота на полиморфизми в региони, кодиращи протеини, които участват в TNF, интерлевкин (IL) -12B, IL-23, IL-17 сигнализирането и др. [8-12].

Ролята на факторите на външната среда върху развитието на Пс и ПсА се базира на клинични наблюдения. Установена е връзка между една от формите на кожно заболяване – гутатен псориазис, и предхождаща стрептококова инфекция при деца [13]. Добре известен е феноменът на Кьобнер – появата на псориаатична лезия след кожна травма, докладван при около 50% от пациентите с псориазис. Еквивалентът при ПсА е т. нар дълбок феномен на Кьобнер – появата на артрит след предхождаща травма, който се среща при около 25% от пациентите [14].

Основните патологични събития при ПсА се наблюдават в кожата, синовиума, ентезите, хрущялните и костни структури. Засегнатата кожа се характеризира с изразена ангиогенеза, хиперплазия на епидермиса, инфилтрация на мононуклеарни левкоцити в папиларната дерма и неутрофили в stratum corneum, пролиферация на различни видове дендритни клетки [15]. Наблюдава се Th1 и Th17-отговор и повишена експресия на цитокини като тумор-некротизиращ фактор (TNF), интерферон (IFN)-gamma, интерлевкин (IL)-17, IL-22, IL-23, IL-1. IL-22 стимулира кератоцитната пролиферация, като кератиноцитите от своя страна продуцират IL-1, IL-6, TNF и други цитокини [16].

Хистологични проучвания сочат сходни с ревматоидния артрит възпалителни промени в синовиума – хиперплазия, субсиновиален инфилтрат от Т-, В-клетки и моноцити, завишена експресия на TNF-а, IFN-gamma, IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-17, IL-18, матриксни

металопроотеинази. Промяната в цитокиновата среда води до активация на остеокластните прекурсори и остеокластите и последваща деструкция на ставния хрущял и субхондрална кост. При ПсА се отчита значително по-изразена васкуларизация и различна характеристика на съдовете спрямо РА. Докато при РА съдовете са по-често линейни, то при ПсА, те са по-разклонени и храстовидни – черта, характерна и за останалите СпА [17, 18]. При ПсА се наблюдава ново костно формиране, като проучвания сочат роля на съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), трансформиращ растежен фактор (TGF)-бета, костни морфогенни протеини 2 и 7, дисбаланс между Wnt и dickkopf-1 протеина, които участват във функцията на остеобластите. [19, 20]

Ентезитът представлява възпаление на инсерциите на сухожилията, ставните капсули и лигаментите в костните структури, като хистологични проучвания сочат повишена експресия на CD8+ лимфоцити [21].

2.4. Клинична картина

2.4.1. Ставно засягане.

J. Moll и V. Wright описват пет фенотипа ставно засягане сред пациентите с ПсА [22]:

- засягане на дистални интерфалангеални стави (ДИФ);
- асиметричен олигоартрит;
- симетричен полиартрит;
- спондилит;
- мутилиращ артрит.

В практиката тази класификация е от ограничено значение, тъй като често се наблюдава припокриване между различните категории и промяна на типа ставно ангажиране с времето.

Засягането на ДИФ се счита за отличителна черта на ПсА. S. Jones и колеги описват самостоятелно ангажиране на тези стави при 2% от пациентите с ПсА [23], като различни серии пациенти сочат ангажиране на ДИФ като част от полиартритния синдром до 54% от пациентите. Засягането е свързано с наличието на дактилит и нокътно заболяване [6, 23-25].

Асиметричният олигоартрит/моноартритът са описани с честота между 11 и 70%, като това е най-честият фенотип при началната изява на заболяването [6, 22]. Голяма част от пациентите в последствие имат ангажиране на повече стави. Освен засягане на големите стави на долни крайници при този тип ангажиране може да се засегнат малките стави на ръцете, включително ДИФ. Среща се по-често при мъжкия пол [24].

Симетричният полиартрит ангажира малките стави на ръцете и стъпалата и може да бъде неразличим от този при РА. В различните серии честотата на тази форма се движи между 15 и 61%, като нараства с давността на заболяването. Преобладават жените, като тези пациенти по-често имат ерозивни промени [6, 22, 24-26].

Спондилитът е преобладаваща характеристика при малък процент от пациентите (приблизително около 5% [6, 22]), като клинично и радиографски аксиално засягане се установява при 20-40% [6, 24, 27]. Сакроилиитът може да бъде асиметричен и симетричен, като симетричността се асоциира с носителството на HLA-B27 [27]. Спондилитът при ПсА е с по-добра прогноза отколкото при АС. [28]

Мутилиращият артрит е краен стадий на деструктивен артрит, свързан със сериозни структурни промени като сублуксации, телескопичен изглед на ставите – т.нар “pencil-in-cup” деформитет. Честотата е <5% [22-24].

2.4.2. Дактилит

Дактилитът се характеризира с оток на целия пръст (т. нар „пръст-наденица”), като представлява комбинация от няколко патологични процеса: мекотъканен оток, синовит, теносиновит и ентезит. По-често се засягат пръстите на краката. При пръстите с дактилит по-често се наблюдават ерозивни промени [29]. Честотата му сред пациентите с ПсА е 30-40% [6, 24].

2.4.3. Ентезит

Ентезитът представлява възпаление на инсерциите на сухожилия, лигаменти и капсули в костта и характерен за всички спондилоартропатии. Симптоматичен ентезит се наблюдава при 20-40% от пациентите в хода на заболяването [30-31]. Най-честите локализации са ахилесовото сухожилие, плантарната фасция, инсерциите на квадрицепса и сухожилията на пателата, ротаторния маншон и епикондилите на лакътя. Пациентите често докладват болка, а понякога и оток на засегнатото място, като ентезитът може да бъде асимптоматичен. В тези случаи ултразвуковата диагностика е по-чувствителна от физикалния преглед.

2.4.4. Периферен оток

Представлява асиметричен оток на дисталната част най-често на долните крайници. Клинично и радиологично представлява теносиновит на екстензорните сухожилия и локален ентезит. Описани са и случаи на лимфедем, свързан с ПсА.

2.4.5. SAPHO синдром (синовит, акне, пустулоза, хиперостоза и остейт)

Наблюдава се при малка група, чиито прояви се причисляват към ПсА. 67% от пациентите със SAPHO имат псориазис вулгарис или палмо-плантарна пустулоза [32].

2.4.6. Кожно засягане

Най-често предхожда мускулоскелетните прояви, но при 15% от пациентите може да се появи след тях. [6] Плакатният псориазис или psoriasis vulgaris е най-честият фенотип при пациентите с ПсА, макар че могат да се наблюдават и други типове кожно засягане – гутатен, инверсен, пустулозен, еритродермен. Не се открива връзка между степента на кожно ангажиране и ставното число, но при около 30-40% от пациентите обострянията на кожното и ставното заболяване често съвпадат [6, 23, 25].

2.4.7. Засягане на ноктите

То е по-често при пациентите с ПсА, отколкото при тези без мускулоскелетно ангажиране и може да предхожда артропатията с 1-2 години [25, 33]. Нокътното засягане може да бъде разделено на: поражения на нокътния матрикс и поражения на нокътното легло. При засягане на нокътния матрикс се наблюдават следните промени: точковидни депресии, левконихия, червени точки в лукулата и ронене на нокътя. Лезиите на нокътното легло биват: обезцветяване, наподобяващо маслена капка; онихолиза; хиперкератоза на нокътното легло и кръвоизливи под ноктите.

2.4.8. Очно засягане

Може да бъде под формата на увеит, ирит, конюнктивит.

2.5 Диагноза

Няма изработени диагностични критерии за ПсА. В клиничната практика често се използват т.нар CASPAR класификационни критерии, чието основно приложение е в областта на клиничните проучвания: [34]

Възпалително ставно заболяване (стави, гръбнак, ентези)**+ поне 3 точки от следните характеристики:**

- ❖ Псориазис (2 точки), лична анамнеза за псориазис (1 точка), фамилна анамнеза за псориазис (1 точка).
- ❖ Типична дистрофия на ноктите (1 точка): онихолиза, точковидни депресии, хиперкератоза.
- ❖ Отрицателен ревматоиден фактор (1 точка): предпочита се по методите ELISA или нефелометрия.
- ❖ Дактилит (1 точка): наличие на дактилит в момента или предходен епизод, документиран от ревматолог.
- ❖ Периставно костно формиране (1 точка): на рентгенографиите на длани и стъпала.

Табл. 1. Класификационни критерии за псориатичен артрит (Taylor и сътр., 2006).**2.5.1. Лабораторни изследвания**

Не съществуват специфични диагностични лабораторни тестове. Много често при активно заболяване се повишават провъзпалителните показатели като скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и С-реактивен протеин (CRP), особено при полиартикуларно засягане. Може да се наблюдава анемия. Положителен ревматоиден фактор е докладван при 5-10% от пациентите [6, 27], положителни антитела срещу циклични цитрулинирани пептиди (анти-CCP) – при 6-10% [35-38], антинуклеарни антитела – при 10-14% [36-38]. Позитивитетът за HLA-B27 се свързва с аксиално засягане. При около 20% от пациентите се открива хиперурикемия. Проспективно проучване сочи, че предиктори за хиперурикемията са бъбречно засягане и повишен общ холестерол. Не се отчита връзка с тежестта на кожно засягане. Това сочи, че хиперурикемията при ПсА не е резултат от повишен turnover на епидермалните клетки, а по-скоро на метаболитни промени [39].

2.5.2. Серумни биомаркери при псориатичен артрит.

Предвид разнообразните прояви, оценката на естествения ход, активността, ефективността от терапията и прогнозата на псориатичната

болест е затруднена. Откриването и внедряването на биомаркери би позволило персонализиране на поведението при пациенти със заболяване от този спектър.

Биомаркерът е биологична характеристика, която се измерва и оценява като индикатор за нормален биологичен процес, патологичен процес или фармакологичен отговор към терапевтична интервенция. Биомаркерите могат да се използват за идентифициране на болестните рискови фактори и имунопатогенезата на заболяването. Идеалният биомаркер трябва да бъде специфичен, чувствителен, репродуцируем, предиктивен и точен. Изследването трябва да бъде лесно и стандартизирано. За предпочитане са биомаркери, намиращи се в достъпни за изследване проби – например урина или серум. Серумните биомаркери при ПсА най-общо могат да бъдат разделени в 3 групи – такива, които различават пациентите с кожна болест (Пс) от тези с ПсА; биомаркери за оценка на болестната активност и за прогноза на радиографските увреждания.

Биомаркери за различаване на Пс от ПсА

При пациентите с Пс, посещаващи дерматологични клиники, има сравнително висока превалентност на недиагностициран ПсА [40]. Това е от изключително значение, тъй като тези пациенти имат по-висока възпалителна активност и по-лошо качество на живот спрямо пациентите с кожна болест [41]. Ранната диагноза на ПсА може да предотврати ставното увреждане при тези пациенти.

С-реактивен протеин. С-реактивният протеин е острофазов реактант. До 50% от пациентите с ПсА имат нормални нива на CRP и СУЕ. Тестовите за високочувствителен (high-sensitivity - hs) CRP (hs-CRP) засичат стойности (<5 mg/l), като hs-CRP е чувствителен маркер за възпаление [42]. Анализ от голямо клинично проучване с etanercept сочи,

че пациентите с ПсА и тези с висок индекс на телесна маса имат по-високи нива на hsCRP спрямо пациентите с Пс [43]. Hs-CRP би могъл да се използва за скринингов маркер сред пациентите с псориазис без затлъстяване.

Интерлевкин-6 (IL-6). IL-6 е типичен провъзпалителен цитокин. G. Alenius и сътр. установяват по-високи нива на цитокина при пациенти с ПсА спрямо тези с Пс [44].

Биомаркери, свързани с костния и хрущялен метаболизъм. Някои протеини, свързани с костното и хрущялното разграждане, също могат да отграничат пациентите с мускулоскелетно ангажиране. Резултатите от проучване на V. Chandran и сътр., включващо 26 пациенти с Пс, 26 с ПсА и 26 здрави контроли, показват, че при пациентите с ПсА са налице по-високи нива на hs-CRP, osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) и на отношението на C-propeptide на колаген тип II (CPII) към колагеновите фрагменти Col2-3/4C (C2C). Авторите установяват още, че повишените стойности на RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B ligand), MMP-3 и COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) са свързани с наличието на псориатична болест [45].

MMP-3, известна още като стромелизин-1, е ензим, който играе важна роля в костната и хрущялна деструкция. Тя разгражда различни компоненти на екстрацелуларния матрикс и може да активира други металопроотеинази. В проучвания предимно при пациенти с ревматоиден артрит MMP-3 се предлага като синовиален маркер за възпаление, който корелира със СУЕ, CRP и нивата на IL-6 [46].

OPG или т. нар. инхибиторен фактор на остеокластогенезата е член 11В от суперфамилията на рецепторите за TNF. Той блокира диференциацията на остеокластните прекурсори и потенциално може да

служи като маркер за периостит и ново костно формиране, което е уникална черта на ПсА спрямо останалите възпалителни артрити, не принадлежащи към групата на спондилоартропатии (напр. RA, подагра). J. Grisar и сътр. (2002) установяват в свое проучване повишени нива на OPG при пациенти с ПсА [47].

Хрущялната деструкция и ремоделиране са отличителна черта на възпалителните артропатии. Продуктите, свързани с този процес, се освобождават в серума, като по този начин могат да служат като биомаркери на артрита. Ставният хрущял се състои от фибрилерна мрежа на базата на колаген тип II, свързан с агрекан – вид протеогликан [48]. При разграждането на колаген тип II от колагеназите се генерират неоепитопите Col2-3/4 long mono (C2C) и Col2-3/4 short mono (C1-C2). В същото време хондроцитите усилват синтеза на проколаген – CPII. Отношението CPII/C2C отразява баланса между синтеза на колаген тип II и неговото разграждане. Този баланс е по-информативен от самостоятелните стойности на двата биомаркера и корелира с CRP [49, 50].

Хрущялният олигомерен матриксен протеин (COMP) е известен още като тромбопластин 5. Участва във формирането на колаген тип I и II фибрили, свързва се с агрекана – основен компонент на хрущялния матрикс. COMP се счита за маркер на хрущялното разрушаване. Освен в хрущяла, протеинът е идентифициран в лигаменти, менискус, сухожилия, остеобласти съдова гладка мускулатура [51]. Важно е да се отбележи, че и дермалните фибробласти експресират COMP, което може да обясни резултатите на G. Dodge и сътр. [52].

RANKL, като протеин от суперсемејството на Tumor Necrosis Factor (TNFFs) участва в костното ремоделиране и играе ключова роля в

патогенезата при възпалителните ставни заболявания, водещи до костна загуба – ерозивни промени [53].

2.5.4. Серумни биомаркери за болестна активност

Ангиогенезата играе централна роля в развитието на псориактичната болест. Съдови нарушения се установяват както в псориактичните плаки, така и в синовиалната мембрана. Най-специфичният ангиогенен цитокин за ендотелните клетки, който играе важна роля за тяхната структура и функция е съдовият ендотелен растежен фактор -VEGF. Установена е свръхекспресия на VEGF както в кожните плаки, така и в серума на пациенти с *psoriasis vulgaris*, като нивата му корелират с болестната активност. При болните с ПсА съществува тясна връзка между повишените нива на VEGF в синовиалната течност и синовиалната съдова морфология [54-57]. Проучванията относно серумните нива на VEGF при ПсА са оскъдни, но повечето съобщават повишени нива на цитокина [58, 59].

Проучване на А. Fink и сътр. изследват нивата на VEGF при пациенти с активен ПсА (14 пациенти), неактивен ПсА (14 пациенти) и здрави контроли (9 участници) и установяват, че пациентите с активен ПсА имат значително по-високи стойности на VEGF спрямо неактивните пациенти и здравите контроли. Нивата на цитокина са сравними между пациентите в последните две групи. VEGF корелира позитивно със CUE, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Psoriatic Area Severity Index (PASI) и оценката на болестта по визуална аналогова скала (VAS) [60].

Нивата на MMP-3 също имат връзка с болестната активност, като рандоимизирано плацебо-контролирано проучване на А. van Kwijk и сътр. сочи намаление стойностите на този протеин след четири седмична терапия с *adalimumab*. Авторите установяват и покачване на серумните

нива на протеина Melanoma Inhibitory Activity (MIA). MIA е маркер на хондроцитния анаболизъм и е потиснат при изразена провъзпалителна активност. Получените резултати дават основание на авторите да направят обобщението, че MMP3 и MIA, заедно с други биомаркери, могат да бъдат използвани за оценка на както на болестната активност, така и за различаване на активна от неактивна терапевтична интервенция [61, 62].

Проучване на E. Cauza и сътр. сочи намаляване на серумните нива на COMP при 9 пациенти с ПсА, лекувани с infliximab в продължение на 6 седмици [63]. M. Skoumal и сътр. също откриват повишени нива на COMP при пациентите с ПсА. Авторите установяват и корелация на нивата на COMP с компонентите на възпалителния процес – СУЕ, CRP, с броя оточни и болезнени стави. Не се установява статистически значима разлика между пациентите с ПсА и Пс, което се обяснява с факта, че COMP се експресира и от дермалните фибробласти [64].

Изследване на A. Mastroianni и сътр. открива и други потенциални биомаркери за болестна активност при пациенти с ПсА. Изследвани са 20 пациенти с ПсА, при които е провеждано лечение с infliximab в продължение на 30-42 седмици. Отчетените резултати показват понижаване както на серумните нива на VEGF, IL-6, така и на фибробластен растежен фактор (Fibroblast Growth Factors - FGF) и E-селектин [65].

Австрийски мултрицентров екип установява връзка между серумните нива на C3 компонента от системата на комплемента и Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), оценката на пациента и оценката на лекаря за болестта, броя оточни стави, кожното засягане, нивата на СУЕ, CRP и физикалния компонент на въпросника Short Form 36 (SF-36) [66]. Подобни резултати отчитат M. Chimenti и

сътр., които проследяват 55 подлежащи на анти-TNF терапия пациенти с ПсА в продължение на 22 седмици. Получените нива на комплемента при тези пациенти са сравнени с тези при 30 здрави контроли. Резултатите показват, че базовите нива на С3 и С4 са значително по-високи спрямо тези на контролите, като в хода на анти-TNF терапията намаляват до референтните стойности. [67].

2.5.5. Биомаркери за радиографска прогресия

Радиографската прогресия при ПсА настъпва по-бавно от тази при РА. Анализ на северноамериканския регистър CORRONA сочи намалена превалентност на ерозии при ПсА в сравнение с РА. При 27% от пациентите с ранен ПсА (давност на заболяването по малка от 2 години) се установяват ерозии. Този процент нараства до 47% на втората година. Периостит се установява само при 19% в началото на проследяването и при 29% на втората година [68].

В проучване на А. Anandarajah и сътр. при пациенти, лекувани с etanercept, се установява намаляване на остеокластните прекурсори в хода на лечението. Не е установена връзка между наличието и нивата на тези прекурсори и големината на зоните на костно-мозъчен едем на магнитно-резонансна томография [69].

N. Dalbeth и сътр. докладват за повишени нива на Dickkopf-свързан протеин-1 и стимулиращ макрофагеалната колония фактор (M-CSF) при пациенти с псориазис спрямо контроли. Нивата на M-CSF и RANKL са свързани с наличието на ерозии, стесняване на ставната междина и остеолиза [70].

Костната алкална фосфатаза също би могла да има роля като биомаркер при оценка на радиографското увреждане. Изследване на С. Ng и сътр. при пациенти с ПсА и РА, започващи терапия с анти-TNF

препарат установява, че както преди, така и след терапията, нивата на костната алкална фосфатаза са повишени. Тези данни дават основание да се предположи, че при тези пациенти деструктивните промени са съпроводени с ново костно формиране [71].

Серумните биомаркери при ПсА биха могли да бъдат използвани като лесен и достъпен инструмент, наред с клиничните и образни изследвания, за скриниране на пациентите с псориазис вулгарис за ПсА/артропатия, за оценка на болестната активност и терапевтичния отговор, както и за прогноза на радиографските резултати. Тъй като голяма част са свързани директно с патологичните процеси при псориатичната болест, могат да бъдат използвани за тестване на нови лекарствени молекули.

2.5.6. Рентгенография

Рентгенографските промени следват фенотипа на заболяването. Ерозивните промени са по-чести при полиартикуларно засягане, както и при ставите засегнати от дактилит [24, 72]. При ПсА е характерно че липсва периартикуларна остеопения и често се наблюдават пролиферативни промени. Костно формиране може да се наблюдава както по диафизите - например на метакарпалните и метатарзалните кости, така и близо до ерозия. Като член на СпА, при ПсА може да се наблюдава сакроилиит, който е по-често асиметричен за разлика от този при АС. Други разлики са по-рядкото ангажиране на апофизеалните стави и по-лекото засягане на лумбалния гръбнак. Може да се наблюдава паравертебрална осификация, като синдесмофитите са широки и груби с асиметрично разположение. Най-общо спондилитът при ПсА е асиметричен с редуване на засегнати с незасегнати участъци.

2.5.7. Други образни методики

Мускулоскелетната ултрасонография и магнитно-резонансната томография са чувствителни методи за оценка на ПсА. Ултрасонографията е по-чувствителен метод от физикалното изследване както за откриване на синовит, така и на ентезит [73, 74]. Магнитно-резонансната томография (МРТ) е особено полезна за изучаване на патогенезата на заболяването. Освен това тази образна технология може да се използва за всички аспекти на мускулоскелетно засягане.

2.6. Диференциална диагноза (табл.2 и 3)

Най-често се прави с:

1. Ревматоиден артрит.
2. Останалите серонегативни спондилоартропатии.
3. Кристален артрит

Характеристика	Псориатичен артрит	Ревматоиден артрит
Полово съотношение	1:1	2:1
Серопозитивност по ревматоиден фактор	<10%	80%
Засягане на ДИФ	30-50%	Рядко
Тип на ставното засягане	Асиметрично „радиално”	Симетрично „линеарно”
Засягане на сакроилиачни стави/гръбначен стълб	35%/всеки отдел от гръбнака	Шиен гръбнак при напреднало заболяване
Други мускулоскелетни прояви	Ентезит Дактилит Периставен еритем	
Извънстанви прояви	Кожа Нокътна ангажиране	Ревматоидни възли Синдром на Съогрен Васкулит
Рентгенография	Ерозии (вкл. ДИФ), периостит, костна пролиферация	Периставна остеопения, ерозии

Табл. 2. Диференциална диагноза между ПсА и РА (Rheumatology 6th Ed, Hochberg)

Характеристика	ПсА	АС
Полово съотношение (М:Ж)	1:1	9:1
Засягане на сакроилиачни стави/ гръбнак	35%	100%
Подвижност на гръбнака	↓	↓↓
Засягане на периферни стави	90-95%	40%
Тип на периферния артрит	Стави на горни и долни крайници, големи и малки стави	Долни крайници, големи стави
Дактилит	Чест	Рядък
HLA-B27+	10-25%	90%
Рентгенови промени в гръбнака	Случайно разпределение, асиметрични широки груби синдесмофити	Непрекъснато засягане. Симетрични класически синдесмофити

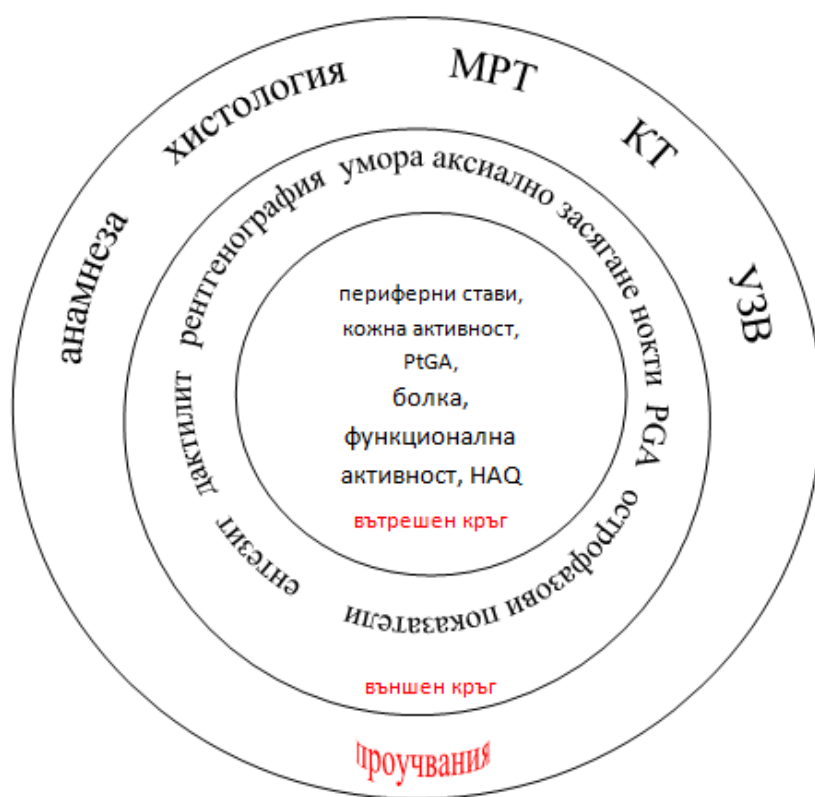
Табл. 3. Диференциална диагноза между ПсА и АС (Rheumatology 6th Ed, Hochberg).

2.7. Оценка на активността

За оценка на болестната активност се използват както самостоятелни оценъчни скали за всеки аспект на заболяването, така и композитни индекси, които обхващат няколко области. За периферния артрит най-често се използва DAS 28 (болестна активност в 28 стави), за аксиалното засягане - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) и Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), за кожното засягане - Psoriasis Area, and Severity Index (PASI) и Body Surface Area (BSA, за дактилита - Leeds Dactylitis Index (LDI), за ентезита – Leeds Enthesitis Index, за нокътното ангажиране - Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI). Често използвани в проучвания композитни индекси са Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) и Arithmetic Mean of Desirability Functions (AMDF). Съществуват редица въпросници за качеството на живот в различни сфери и аналогови скали за оценка за

болка и глобална активност на заболяването. Необходимостта от точно измерване на активността е в основата на правилното провеждане на терапията и мониториране на терапевтичния отговор.

През 2007 г. GRAPPA и OMERACT постигат консенсус относно шест основни области, които трябва да бъдат включвани при рандомизирани контролирани проучвания и при лонгитудиналните наблюдателни кохорти от пациенти с ПсА (фиг. 2): ставна активност, кожно засягане, болка, глобална оценка на пациента (Patient Global Assessment, PtGA), физикална функция и свързано със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life, HAQ). Няколко други области на заболяването - аксиално засягане, дактилит, ентезит, нокътни лезии, радиографски показатели, глобална оценка на лекаря, острофазови показатели, са определени като важни, но не задължителни, като все пак е препоръчително да бъдат изследвани в даден момент [75].



Фиг. 2. Основни области, които трябва да се изследват при ПсА.

PtGA = Patient Global Assessment = глобална оценка на пациента; HAQ = Health Related Quality of Life = свързано със здравето качество на живот; PGA = Physician Global Assessment = глобална оценка на лекаря.

Композитните мерки са начин за измерване на клиничните прояви във всички важни клинични области с един инструмент. По дефиниция композитният показател включва в себе си няколко показателя на състоянието на заболяването, често комбинирайки тези показатели в една единствена оценка. Подобни инструменти са изработени при ревматоиден артрит, като част от тях се използват и при ПсА.

Оценката на ПсА се подпомага от използването на приети класификационни критерии, които се използват за селектиране на подходящите пациенти за клинични проучвания и регистри. CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) са въведени въз основа на задълбочено проучване, включващо 588 пациенти с ПсА и 536 контроли с РА и АС и недиференциран артрит. Изследвани са редица клинични, лабораторни и радиографски показатели чрез методите на логистичен регресионен анализ, латентен класов анализ, класификационни и регресионни дървета. Критериите имат специфичност 98.7% и чувствителност 91.4% - значително повече от предишни класификационни критерии – като например тези на J. Moll и V. Wright (1973) и F. Vassey и L. Espinoza (1984) [76].

2.7.1. Оценка на периферния артрит

J. Moll и V. Wright описват пет фенотипа сред пациентите с ПсА: засягане на дистални интерфалангеални (ДИФ) стави, асиметричен олигоартрит, симетричен полиартрит, спондилит и мутилиращ артрит [77]. За разлика от РА, засягането на периферните стави обикновено е асиметрично и често включва ДИФ стави. Периферните стави се

изследват за болезненост и оточност, като на този етап няма общоприети, валидирани подходи за изследване, специфично при ПсА. Използва се определянето на броя оточни и болезнени стави по American College of Rheumatology (ACR), като броят варира от 28, 44, 66 и 76 за оточни стави и 28, 44, 68 и 78 за болезнени стави. GRAPPA и OMERACT препоръчват да се използват 66 болезнени и 68 оточни стави по ACR, тъй като включват повечето стави, които се засягат при ПсА и оценката става лесно в клинични условия [78, 79]. Според авторите не е необходимо включване на ДИФ стави на долни крайници, тъй като е трудно различаването на възпалението на проксималните интерфалангални (ПИФ) стави от това на ДИФ. Вместо това, ПИФ и ДИФ на долни крайници могат да се приемат само ПИФ [80]. Оценката на ставите по ACR е надеждна мярка за периферната ставна активност при PsA в три различни проучвания [81-83]. D. Gladman и сътр. установяват че оценката на 66/68 стави дава минимални отклонения между различните оценители. 68-те болезнени и 66-те оточни стави включват: темпоромандибуларни, стерноклавикуларни, акромиоклавикуларни, раменни, киткови (вкл. карпометакарпалните и интеркарпалните стави се броят като една), метакарпофалангеални (МКФ), ПИФ, ДИФ на ръцете, тазобедрени, коленни, тибиоталарна, средна тарзална (вкл. субталарна), метатарзофалангеални и интерфалангеални стави на долни крайници (ПИФ и ДИФ стави се броят като една).

За оценка на ставната активност и терапевтичен отговор първоначално се използват болестна активност в 28 стави (Disease Activity Score in 28 Joints, DAS28) и ACR отговор, заимствани от проучванията с РА.

ACR индексът за отговор измерва подобрието на броя оточни и болезнени стави плюс подобрието в 3 от следните 5 показатели: острофазови показатели (СУЕ или CRP), глобална оценка на пациента (Patient Global Assessment, PtGA) чрез визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS), болка по VAS, физическата функция по HAQ [84]. При PsA ACR индексът за отговор може да се приложи за 66/68 стави, като ACR 20, 50 и 70 означават 20%, 50% и 70% подобриение [85]. ACR индексът работи най-добре при полиартикуларно засягане и не толкова добре при олигоартрит [86].

DAS28 включва изброяване на болезнените и оточните стави измежду общо 28 стави, PtGA и CRP/СУЕ [87]. Чрез специална формула се образува оценка между 0 и 10. Ремисия се дефинира при стойности по малки от 2.6, ниска активност – между 2.6 и 3.2, умерена активност – между 3.2 и 5.1 и висока активност – над 5.1. Въпреки че DAS 28 не включва глезенните стави и ставите на стъпалото, този показател се представя добре при полиартикуларните форми на PsA [88].

Както ACR, така и DAS 28 наблягат само на един компонент на PsA – ставното засягане и влиянието му върху болката и функцията на пациента.

Съществуват още няколко индекса, които са разработени специално за PsA и отчитат периферното ставно засягане: Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) – въведен от D. Clegg и сътр. при проучване със сулфасалазин, а в последствие с още няколко проучвания с конвенционални болест променящи антиревматични лекарства (БМАРЛ) и анти-Tumor Necrosis Factor alpha (a-TNF α) препарати [89]. Този индекс за терапевтичен отговор представлява модифицирана версия на брой стави по ACR, като в някои проучвания се включват ДИФ на долни крайници, карпометакарпалните стави стави, т.е общо 78

болезнени и 76 оточни стави, а в други – традиционните 66/68. В оценката влизат PtGA, градирана от 0 до 5 и глобалната оценка на лекаря (PGA) (0-5). За да бъдат класифицирани като PsARC респондери, пациентите трябва да постигнат подобрене при поне 2 от 4 показателя, един от които задължително да е броят оточни или болезнени стави, без влошаване на нито един от тях. В редица проучвания PsARC успява да отграничи активното лечение от плацебо, но има по-висока честота на плацебо отговори спрямо другите композитни мерки [90].

Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) е разработен в проект на D. Gladman и P. Mease. При създаването на този индекс са анализирани 3 проучвания с анти-TNF препарати при PsA за създаване на модели, които в най-голяма степен разграничават активния препарат от плацебо. PsAJAI представлява сума от 30% подобрене в 6 показателя, като по-голяма тежест се дава на броя болезнени стави, CRP и PGA, а по-малка - на болка, PtGA и HAQ [91, 92].

2.7.3. Оценка на аксиалното засягане

Спондилит е докладван при около 40-51% от пациентите с PsA, честотата на сакроилиит се движи до около 25% в няколко серии пациенти. За разлика от AC, където аксиалното засягане има при всички пациенти и протича значително по-тежко, при PsA то протича по-разнообразно и по-леко [93-95].

Работната група Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) препоръчва Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) за оценка на активността, Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI) за оценяване на функционалния капацитет и Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) за оценка на подвижността на гръбнака [96-97]. BASDAI включва шест въпроса, на

които се отговаря по 10-сантиметрова хоризонтална визуална аналогова скала, като се оценява тежестта на умората, гръбначната и периферната ставна болка, локалната болезненост и сутрешната скованост. BASFI се състои от 10 специфични въпроса относно способността за извършване на няколко функции и редица всекидневни задачи. Всеки въпрос се отговаря по 10-см визуална аналогова скала, както крайната оценка се осреднява. BASMI включва пет измервания: разстояние трагус-стена, лумбална флексия (тест на Шобер), ротация на шиен отдел, латерофлексия на поясен гръбнак и интермалеоларното разстояние – дистанцията между двата малеола, когато пациентът е в легнало положение, а тазобедрените стави – в пълна абдукция.

За оценка на отговора се използват ASAS 20, 40, ASAS частична ремисия [98]. Тези критерии за отговор включват 4 показателя: физикална функция, болка, PtGA и възпаление (средна оценка от два BASDAI въпроса за сутрешна скованост). Проучването INSPIRE сочи, че прилагането на посочените по-горе измервания при AC е успешно и при пациенти с PsA по отношение на възпроизводтсво на резултатите и отклонения при различните оценители [99]. Има проучвания, които сочат, че BASDAI корелира значително с усещането на пациента за болестна активност. Според тези проучвания типът засягане (периферен или аксиален) няма значителен ефект върху BASDAI, което означава че последният не различава периферната от аксиалната активност [100, 101].

2.7.3. Оценка на кожното засягане

Псориазисът е основен компонент на заболяването при пациентите за PsA, което налага внимателна оценка на кожното засягане. Съществуват два основни подхода – субективен – глобална оценка на

лекаря и/или пациента, и обективен – фотографиране, изчисляване на въввлечената кожна площ и степента на индурация.

През 2010 г. е публикуван систематичен обзор на всички клинични проучвания (проспективни и ретроспективни), изследващи тежестта на кожното засягане при пациенти с псориазис, като са анализирани 6 индекса: Body Surface Area (BSA) , Psoriasis Area, and Severity Index (PASI), Physician's Global Assessment (PGA), Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA), Self-Administered PASI (SAPASI), Salford Psoriasis Index (SPI) [102-107]. Нито един индекс не отговарял на всички валидиращи критерии за идеална оценка, но все пак се обобщава, че PASI е най-широко изследван и валидиран индекс за тежест на кожното засягане. Неговата надеждност и репродуцируемост, както и чувствителността към промяна са добри [102-108]. PASI има няколко недостатъка – ниска чувствителност на промяна при ниска степен на засягане на кожата (особено <10%), слаба корелация с показателите за оценка на качеството на живот. P. Spuls и сътр. препоръчват оценката по няколко скали за пълно характеризиране на тежестта на кожното засягане и отговора на терапия – напр. комбинирането на PASI и LSPGA [109]. PASI оценява степента на еритем, индурация и десквамация, както и засегнатата площ, като тялото е разделено на няколко области. Тежестта на всеки от тези показатели се оценява и сумира.

2.7.4. Оценка на нокътното засягане

Засягането на ноктите е често при пациентите с ПсА, като понякога може да бъде тежко, с деформации. То се среща при около 50% от пациентите с псориазис, а докладваната честота при ПсА е между 63 и 83% [110-112].

През 2003 г. група дерматолози създават Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) за оценка на нокътните поражения. За тази цел всеки

нокът се разделя на 4 въображаеми квадранта, като всеки квадрант се изследва за наличието на лезии на нокътното легло и нокътния матрикс. Оценката варира от 0 до 4 в зависимост от броя засегнати квадранти с двата типа лезии. Всеки нокът получава оценка от 0 до 4 за нокътен матрикс и оценка от 0 до 4 за нокътно легло, т.е максимална обща оценка 8. Общата оценка за всички нокти е 80 или 160, ако се включат и ноктите на краката [113].

В последствие е създадена модификация на NAPSI – mNAPSI, при която се елиминират квадрантите. Точковидните депресии се се градира от 0 до 3 въз основа на броя им, роненето и онихолизата – също от 0 до 3, според процента на засягане. Тресковидните кръвоизливи, левконицията, червените точки в лукулата, дисхромията тип мастна капка и хиперкератозата получават 0 или 1 точка в зависимост от наличието и отсъствието им. Всеки нокът получава 0-14 точки, общо 140 за 10-те пръста на ръцете. В някои проучвания дисхромията тип мастна капка се счита като един същи процес с онихолизата и така общият брой точки за един нокът става 13 или 130 за 10-те пръсти [114].

2.7.5.Оценка на дактилита

При проучванията в близкото минало дактилитът се е оценявал чрез преглед на всеки пръст и оценка от страна на клинициста дали съответният пръст е подут или не. В някои случаи се е използвала скала от 0 до 3. И двата метода демонстрират добри дискриминационни способности в проучване с анти-TNF препарати [115-118].

През последните години е разработен индекс, който дава по-добра количествена оценка - Leeds Dactylitis Index (LDI). При този индекс се използва инструмент, известен като дактилометър. Измерва се обиколката на засегнатите пръсти и обиколката на контралатералните

пръсти. Допълнително се оценява болезнеността при стискане на засегнатите пръсти (0-3 или 0-1), като накрая се получава една обща оценка. Крайната оценка за всеки пръст се изчислява по формулата: $[(\text{обиколка на засегнатия пръст} / \text{обиколка на колатералния пръст}) - 1] \times 100$ x оценка на болезнеността. Необходима е 10% разлика между диаметрите, за да се дефинира даден пръст с дактилит. LDI демонстрира добра надеждност както между различните измервания от един оценител, така и между измерванията на различни оценители (фиг. 3) [119].

DACTYLITIS SCORE SHEET © MEE Medical Research Ltd.

Addressograph Label: _____ Date: _____

Please indicate dactylitis joints:

Diagrams of hands and feet with arrows indicating joints for measurement.

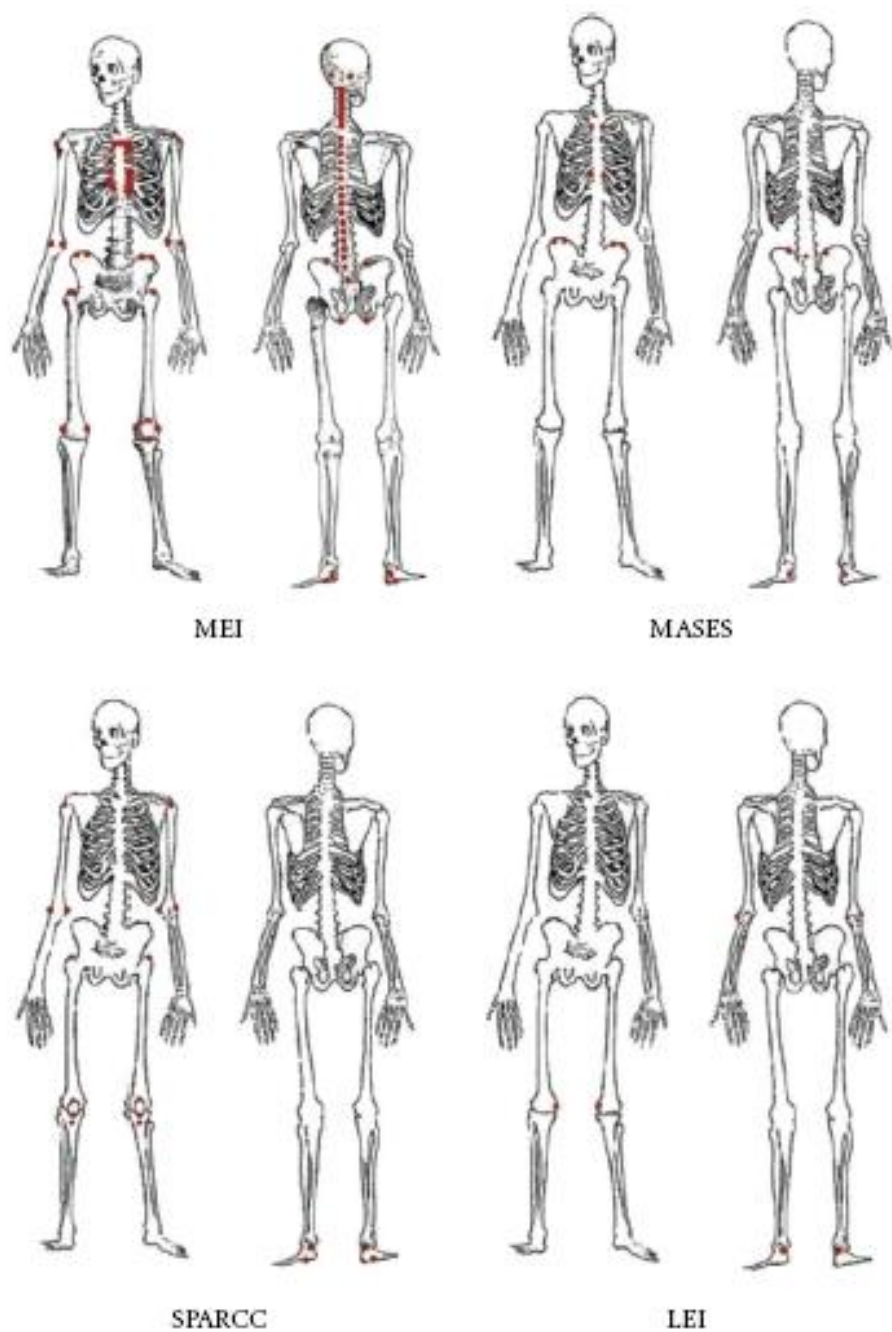
Finger / Toe	Circumference Involved Digit (A)	Contralateral Digit (or Toe) (B)	Tenderness Score (C)	Final Score: [(A/B) - 1] x 100 x C



Фиг. 3. Работен лист за оценка на LDI (вляво), Leeds дактилометър (вдясно).

2.7.6. Оценка на ентезита

През годините са използвани различни индекси за оценка на ентезита (фиг. 4) - MEI (Mander Enthesitis Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index), като само един е предназначен специално за ПсА – Leeds Enthesitis Index (LEI) [120-122]. LEI е разработен през 2008 г. и включва 6 изследвани региона: инсерциите на Ахилесовото сухожилие в калканеуса, медиалните феморални кондили и латералните кондили на хумеруса.



Фиг. 4. Индекси за оценка на ентезита.

На хартиен или електронен носител се обозначава с 0 или 1 болезнеността на посочените точки, като се получава оценка от 0 до 6. Отворено лонгитудинално проучване, сочи че LEI има най-тясна

корелация с другите мерки на болестна активност, чувствителен е на промяна и идентифицира повечето ПсА пациенти с ентезит [122].

2.7.7. Функция и качество на живот на пациента

Качеството на живот при ПсА обикновено се оценява чрез редица въпросници, включително Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Short Form-36 (SF-36), Psoriatic Arthritis Quality of Life questionnaire (PsAQoL), Dermatology Life Quality (DLQI), EuroQOL five dimensions questionnaire (EQ-5D).

HAQ първоначално е разработен за оценка на инвалидизацията при пациенти с RA [123]. Той се фокусира върху две измерения на здравния статус: физикална инвалидизация (8 категории) и болка. Осемте категории включват: обличане, ставане от сън, ядене, ходене, лична хигиена, достигане на различни предмети, захват, домакинска работа. HAQ анализира и нуждата от помощни средства или помощ от друг човек. HAQ е модифициран за спондилоартропатии – HAQ-S, като са включени 2 гръбначни домена – SPAR1 и SPAR2 [124]. Допълнително този индекс е модифициран за псориазис - HAQ-SK [125]. Според проучване, HAQ-S и HAQ-SK имат сходна на оригиналния HAQ ефективност в оценката на здравния статус [126].

SF-36 е въпросник, който изследва здравния статус, като не е специфичен за определена възраст, заболяване или терапевтична група. Измерват се 8 показателя: физикална функция, болка, жизненост, социална функция, ментална функция, общи перцепции за здравния статус, физикални и емоционални проблеми [127]. Инструментът е валидиран при ПсА и може да различи пациентите с това заболяване от общата популация [128].

PsAQoL е ПсА-специфичен въпросник, който отскоро се използва в рандомизирани контролирани клинични проучвания. DLQI е въпросник, използван за оценка на инвалидизацията при редица дерматологични заболявания. Валидиран е за оценката на псориазис и различава добре активните от плацебо групите. Освен това е чувствителен за промяна в състоянието на конкретния пациент [129-132].

EQ-5D включва въпроси относно здравния статус в 5 области: мобилност, грижа за себе си, обичайни дейности, болка/дискомфорт и безпокойство/депресия. Допълнително се отбелязва оценката на пациента за здравния статус на VAS от 0 до 100 mm [133].

2.7.8 Оценка за болката и активността на заболяването от страна на пациента

Глобална оценка на пациента (PtGA). Глобалната оценка на болестната активност от пациента подобрява взаимодействието между лекар и пациент. Надеждността на PtGA като критерий за самооценка е изследвана в мултицентровото проучване GRAPPA. PtGA е измерена чрез 100 mm VAS или чрез 5-степенна скала на Likert (комбинирано за ставно и кожно засягане). Въпросът е зададен по следния начин: „Имайки предвид всички начини, по които псориазисът и артритът Ви засягат като цяло, оценете как се чувствахте през последната седмица?” Резултатите сочат, че въпросът, комбиниращ в себе си и двете клинични области (стави и кожа), е надежден и чувствителен за оценка на промяна в състоянието [134].

Оценка на пациента за болката. Оценката на болката, свързана с артрит, става по аналогова скала от 0-100, където 0= „няма болка”, а 100 = „най-тежка болка”. Минималната клинично значима разлика във

VAS е 10 mm. Този показател участва в извеждането на индекса на ACR за отговор на провежданата терапия [135].

Глобална оценка на лекаря за болестната активност (PGA)

Определя се по идентичен на PtGA начин - по визуална аналогова скала при оценка на терапевтичния ACR отговор или скалата на Likert. Възниква отново проблемът дали при задаване на въпроса за оценка на състоянието на пациента да се акцентира само върху кожните или само върху ставните поражения. В редица протоколи на клинични проучвания изследователите се инструктират да имат предвид както тежестта на ставния синдром, така и на кожното засягане [136, 137].

2.7.9. Други композитни индекси

Композитните мерки са начин за измерване на клиничните прояви във възможност във всички важни области на заболяването с един инструмент. По дефиниция композитният показател включва в себе си няколко показателя на болестния статус, често комбинирайки тези показатели в една единствена оценка. Съществуват два типа композитни индекси: измерващи отговора към дадена терапевтична интервенция (индекси за отговор) и измерващи състоянието в даден момент (индекси за болестна активност). По-горе бяха споменати композитните индекси ACR (20.50.70), DAS 28-CRP, PsARC, PsAJAI.

Друг композитен индекс е Disease Activity for Psoriatic Arthritis (DAPSA), адаптиран от Disease Activity Index for Reactive Arthritis (DAREA), разработен и валидизиран при реактивен артрит [138]. DAPSA е разработен на основата на изследване на клинична кохорта и валидизиран, по данни на клинични проучвания [139, 140]. Той включва изследване на брой болезнени и оточни стави от общо 68/66, PtGA,

болката на пациента по VAS (Visual Analog Scale) и CRP (c-Reactive Protein). Крайната оценка варира в интервала от 0 до 164 (табл. 4).

Disease Activity for Psoriatic Arthritis (0-164)
Брой оточни стави (от 66) + брой болезнени стави (от 68) + PGA (VAS от 0 до 10) оценка на пациента за болка (VAS от 0 до 10) + CRP

Табл. 4. Изчисляване на DAPSA.

Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI) изследва болестната активност в 5 области: периферни стави, кожа, ентезит, дактилит, аксиален артрит [141]. За всяка област се използват индивидуални инструменти за оценка на активността на заболяването, както и влиянието на последното върху функцията и качеството на живот на пациента. Определената област от заболяването получава оценка от 0-3 с емпирични граници, базирани главно на литературни данни. Възможната оценка е от 0 до 15, като по-високите стойности отразяват по-голяма тежест на заболяването (табл. 5). CPDAI е валидиран в голямото клинично проучване PRESTA (Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis). В това двойно-сляпо проучване са рандомизирани 752 пациенти, при които са приложени две дози etanercept. Ставният отговор на провеждана терапия, оценен чрез използване на двата индекса CPDAI и DAPSA е сходен, но само CPDAI успява да долови разликата между двете терапевтични дози [142]. Това сочи, че CPDAI е по-чувствителен инструмент при измерване на промените в различните области на засягане при ПсА.

Composite Psoriatic Disease Activity Index (0-15)				
Област	Няма въвличане (оценка = 0)	Лека степен (оценка =1)	Умерена степен (оценка = 2)	Тежка степен (оценка = 3)
Периферен артрит	-	1-4 ос/бс и HAQ <0.5)	1-4 ос/бс и HAQ ≥0.5 или >4 ос/бс и HAQ <0.5	>4 ос/бс и HAQ ≥ 0.5
Кожно заболяване	-	PASI ≤ 10 и DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10 и DLQI > 10 или PASI>10 и DLQI ≤ 10	PASI >10 и DLQI >10
Ентезит	-	LEI ≤3 и HAQ <0.5	LEI ≤ и HAQ ≥ 0.5 или LEI >3 и HAQ <0.5	LEI>3 и HAQ ≥ 0.5
Дактилит	-	≤3 пръста и HAQ <0.5	≤3 пръста и HAQ ≥0.5 или >3 пръста и HAQ <0.5	>3 пръста и HAQ ≥0.5
Аксиално засягане	-	BASDAI ≤4 и ASQol <6	BASDAI ≤4 и ASQol ≥6 или BASDAI>4 и ASQol <6	BASDAI >4 и ASQol >6

Табл. 5. Определяне на Composite Psoriatic Disease Activity Index. Ос – оточни стави (0-66), бс – болезнени стави (0-68), ASQol – Ankylosing Spondylitis Quality of life Index.

След срещата на GRAPPA през 2008 г. е създаден проектът GRACE (GRAppa Composite Exercise), чиято цел да се дефинират нови композитни индекси при PsA. Това е дългосрочен проект, използващ данни от лонгитудинални проучвания в много международни центрове [143, 144]. Резултат от изпълнението на проекта е създаването на два нови индекса: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) и Arithmetic Mean of Desirability Functions (AMDF). PASDAS е изграден на основата на статистически модели и включва предимно ставна компонента на заболяването (ставно число, ентезит, дактилит) и генерична оценка на лекаря и пациента. Ако се предположи, че глобалната оценка на лекаря и пациента включват елементи на PsA като кожно и аксиално засягане, то този индекс покрива ключовите области, които се използват при клинични проучвания. PASDAS се изчислява по следната сложна формула:

$$\text{PASDAS} = (((0.18 \sqrt{\text{PGA}}) + (0.159 \sqrt{\text{PtGA}}) - (0.253 \times \sqrt{\text{SF36-PCS}}) + (0.101 \times \text{LN}(\text{брой оточни стави} + 1)) + (0.048 \times \text{LN}(\text{брой болезнени стави} + 1)) + (0.23 \times \text{LN}(\text{брой болезнени пръсти с дактилит} + 1)) + (0.102 \times \text{LN}(\text{CRP} + 1)) + 2) \times 1.5,$$

където LN е нормален логаритъм, а SF-36-PCS – физикална компонентна скала на SF-36.

AMDF има емпиричен характер и се базира на ключовите области, избрани за оценка на PsA в рандомизирани клинични проучвания, вкл. кожно и ставно засягане и специфична оценка за качеството на живот.

Минимална болестна активност

Минималната болестна активност (Minimal Disease Activity - MDA) се дефинира от OMERACT като таргетно ниво на болестна активност в хода на изпълнение на терапевтичната стратегия. L. Coates и сътр. разработват MDA критерии за PsA, използвайки данни от изследване на 40 пациенти и експертното мнение на 60 ревматолози и дерматолози. За да се каже, че даден пациент е постигнал минимална болестна активност, той трябва да е постигнал 5 от следните 7 критерии:

- брой болезнени стави ≤ 1 ,
- брой оточни стави ≤ 1 ;
- PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 ;
- оценка на болката от пациента по VAS ≤ 15 ;
- оценка на глобалната активност на заболяването от пациента ≤ 20 ,
- HAQ ≤ 0.5 ,
- брой болезнени ентезни точки ≤ 1 [145].

MDA критериите са валидизирани в кохортно изследване и в две проучвания с infliximab при PsA. Резултатите сочат, че пациентите с активен PsA, при които е постигната MDA, имат значителна редукция и на радиографската прогресия на ставните поражения [145].

2.8. Лечение

Лечението на ПсА е нефармакологично и фармакологично. Към нефармакологичното лечение се отнасят физиотерапията, хирургичната интервенция когнитивно-поведенческата терапия, а към фармакологичното: лечението с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди, болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) [146,147]. Най-общо БМАРЛ могат да бъдат разделени в 3 основни групи (табл.6): конвенционални синтетични БМАРЛ; биологични БМАРЛ; таргетирани синтетични БМАРЛ (тсБМАРЛ) – като инхибитори на фосфодиестеразата или JAK-инхибитори.

Конвенционални синтетични БМАРЛ	Биологични БМАРЛ	Таргетирани синтетични БМАРЛ
• methotrexate • leflunomide • sulfasalazine • ciclosporin A	• etanercept (anti-TNF) • adalimumab (anti-TNF) • certolizumab (anti-TNF) • golimumab (anti-TNF) • infliximab (anti-TNF) • ustekinumab (anti-IL12/23) • secukinumab (anti-IL-17A)	• apremilast (PDE-и) • tofacitinib (JAK-и) (проучвания)

Табл. 6. Класификация на терапевтичните средства, използващи се при лечение на ПсА. Анти-TNF – насочени срещу тумор-некротизиращ фактор алфа; анти-IL12/23 – насочени срещу общата p40 субединица на интерлевкини 12 и 23, анти-IL-17 – насочени срещу интерлевкин 17A; PDE-и – инхибитори на фосфодиестеразата; JAK-и – инхибитор на JAK.

БМАРЛ се характеризират със способността си за редукция на симптомите и възпалението, прогресията на ставното увреждане и подобряване на качеството на живот на пациентите.

Използваните препарати имат различен ефект върху различните аспекти на заболяването (табл. 7). Едни от най-използваните препарати като цяло и препарати на първа линия са НСПВС. За тяхната ефективност при ПсА съществуват малко публикувани литературни

данни, но тяхната употреба се базира на опита с други артропатии като АС, РА, остеоартроза. Имайки предвид, че олигоартикуларната форма е най-честата проява при дебют на заболяването, в съображение влизат локалните кортикостероиди. Системните форми трябва да се използват с повишено внимание поради риска от обостряне на псориазиса след спиране или намаляване на терапията.

Лечение	Артрит	Кожа	Спондилит	Дактилит	Ентезит
НСПВС	X		X		
Вътреставно приложение на КС	X				
Локално лечение (външно)		X			
Физиотерапия			X		
Псорален UVA/UVB		X			
Конвенционални синтетични БМАРЛ (метотрексат, циклоспорин А, сулфасалазин)	X	X			
Биологични БМАРЛ (инхибитори на TNF α, IL-12/23, IL-17)	X	X	X	X	X
Таргетиращи синтетични БМАРЛ – инхибитори на PDE4	X	X	X	X	X

Табл. 7. Ефективност на различните фармакологични подходи при ПсА
БМАРЛ – болест-модифициращи антиревматични лекарства; НСПВС – нестероидни противвъзпалителни средства; КС – кортикостероиди; UVA – ултравиолетови А лъчи, UVB – ултравиолетови В лъчи. Адаптирано от Препоръки за лечение на псориатичен артрит на Българското дружество по ревматология (2016 г).

2.8.1. Синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ)

Традиционните синтетични БМАРЛ имат слаб до умерен ефект върху мускулоскелетните прояви на ПсА [148-150] Използват се метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин, циклоспорин А.

Метотрексатът остава за много ревматолози най-предпочитаното БМАРЛ. Медикаментът блокира пуриновата и пиримидиновата синтеза, която е от изключително значение за бързоделящите се клетки, каквито са лимфоцитите и другите клетки на възпалението. Според алтернативна хипотеза, препаратът води до повишаване на нивата на извънклетъчен аденозин, който се свързва с рецептори на имунните клетки, модифицирайки възпалителния отговор [151, 152]. Според трета хипотеза, метотрексатът повишава чувствителността на Т-клетките към апоптозни сигнали [153]. Пациентите, приемащи метотрексат, трябва да бъдат проследявани за хепатотоксичност, която е по-честа от тази при РА.

Лефлуномидът е инхибитор на дихидрооротат дехидрогеназата – ензим, необходим за *de novo* синтеза на пиримидини. Счита се, че по този механизъм се намалява пролиферативната способност на лимфоцитите, които са силно зависими от този път на нуклеотидна синтеза. Подобно на метотрексат се наблюдава чернодробна токсичност.

Циклоспоринът е калциневринов инхибитор, който повлиява експресията на IL-2 и други цитокини, инхибира продукцията на IL-17 от Th17 клетките, има антиангиогенни свойства. Нефротоксичността, необходимостта от проследяване на серумните нива и високата цена ограничават неговата приложимост.

Сулфасалазинът се метаболизира в дебелото черво до сулфапиридин, който се абсорбира, и 5-аминосалицилова киселина, която се екскретира с фекалиите. Механизмът на действие на сулфасалазин върху ставните заболявания не е изяснен. Най-честата нежелана реакция при приема на препарата е гастроинтестиналната непоносимост.

Трябва да се отбележи че БМАРЛ не са ефективни срещу аксиалното и нокътното засягане. За сметка на това добър ефект се наблюдава при кожните прояви, които също могат да бъдат овладени с локални средства (кортикостероиди, ретиноиди).

2.8.2. Биологични БМАРЛ

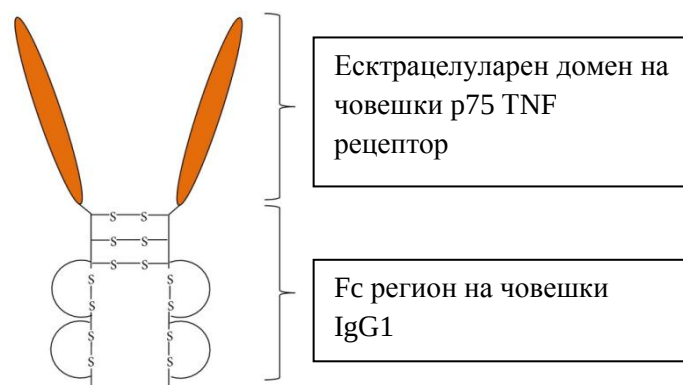
Биологичните средства, които се използват за лечение на ПсА, са анти-TNF, anti-IL12/23 и анти-IL-17 препарати. Към първия клас спадат: adalimumab, infliximab, etanercept и golimumab, certolizumab, към втория – ustekinumab, а към третия – secukinumab. Те блокират цитокини, които участват във възпалителния процес при ПсА. Всички те предотвратяват радиографската прогресия на заболяването.

2.8.2.1. Инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа (анти-TNFα).

Към тази група принадлежат: etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, infliximab.

Etanercept

Etanercept (фиг. 5) е димерен фузионен протеин, който се състои от два свързани TNFR2 рецептора към Fc на IgG, състоящ се от домените CH2, CH3 и свързващо звено (фиг. 1). Продуцира се от яйчникови клетки на китайски хамстер и има тегло 150 kDa. Свързва се две циркулиращи или свързани с клетката TNF-а молекули и предотвратява свързването на TNF α и TNF β (лимфотоксин) към TNF рецепторите. Съществуват два основни типа рецептори за TNF – p55 и p75. Etanercept е разтворима форма на p75 TNF рецептора. Полуживотът на препаратът е около 102 ч. [154, 155] . Одобрената в България доза е 50 mg подкожно веднъж седмично.



Фиг. 5. Структура на Etanercept.

Проучване на Р. Mease и сътр., сравняващо Etanercept 2x25 mg подкожно седмично с плацебо за 12 седмици, сочи честота на ACR20 (подобрене с 20% по American College of Rheumatology) 73% в активната група спрямо 13% при плацебо групата. PASI (Psoriasis Area Severity Index) 75% подобрене било постигнато съответно от 25% и 0% от пациентите. Средното подобрене на PASI било 46% при лекуваните с etanercept спрямо 9% в плацебо групата. В последващо изследване на същата популация било установено, че на 12-я месец препаратът забавя

радиографската прогресия, оценена чрез modified total Sharp score: -0.03 срещу +1.00 ($p=0.0001$) [156, 157].

Ефектите на Etanercept върху аксиалното засягане са доказани при проучвания с анкилозираш спондилит и нерадиографски аксиален спондилоартрит, като наблюдателно проучване на E. Lubrano и сътр. сочи, че препаратът е ефективен при този тип засягане и при ПсА. Те проследили 32 пациенти с ПсА, лекувани с etanercept в продължение на 12 месеца. Било наблюдаване подобрене на BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) при 72%, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) при 76% [158].

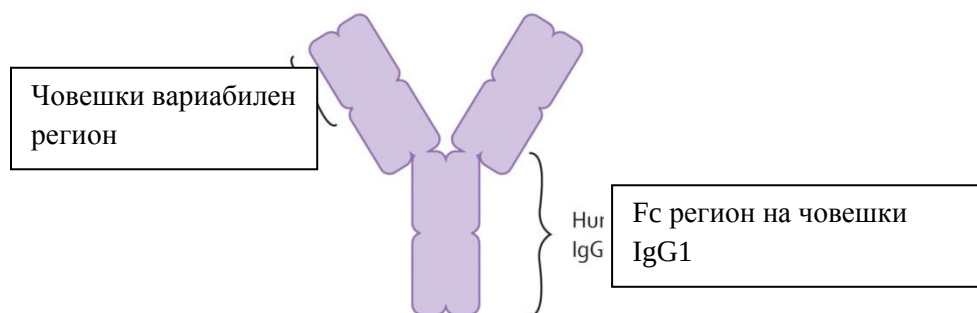
Клинично-инструментално (с използване на магнитно-резонансна томография) проучване на H. Marzo-Ortega и сътр. сочи регресия на 86% от MPT засечените ентезни лезии при 9 пациенти със спондилоартропатия, лекувани с Etanercept в продължение на 6 месеца [159].

Резултатите от рандомизираното двойно-сляпо мултицентрово проучване PRESTA сочи подобни резултати относно ефективността на препарата при дактилита и ентезита. Проучването включвало 753 пациенти с ПсА, рандомизирани на etanercept 25 mg или 50 mg подкожно седмично. На седмица 24 е установена редукция на дактилита по 60-точкова скала с 84.5%, а на ентезита - с 83% [160].

Adalimumab

Adalimumab (фиг. 6) е напълно хуманизирано IgG1 анти-TNF α антитяло, получено по фагова технология. Антитялото се свързва с циркулиращите и свързаните с клетката молекули TNF и блокира взаимодействието им с p55 и p75 рецепторите, но не повлиява TNF β сигнализацията. Препаратът предизвиква лиза на TNF-експресиращите клетки, като съпътстващата терапия с MTX намалява клирънса на

adalimumab с 20-44%. Полуживотът му е 10-20 дни. Стандартната доза при ПсА е 40 mg подкожно през 14 дни [154].



Фиг. 6. Структура на adalimumab.

Ефективността на Adalimumab при PsA е изследвана в проучване ADEPT, включващо 345 пациенти с неадекватен отговор към терапията с НСПВС били рандомизирани на Adalimumab или плацебо в продължение на 24 месеца. На седмица 12 при 58% от пациентите рандомизирани на Adalimumab е постигнат ACR 20 , срещу 14% при плацебо групата. Сходни резултати има и на седмица 24. На същия етап е постигнат PASI 75 от 59% спрямо 1% от рандомизираните на плацебо. Отчетено е подобрене на дактилита и ентезита, без достигане на статистически значими резултати. Отчита се и забавяне на радиографската прогресия, подобрене на HAQ-DI , SF-36 – ментална и физикална скала, DLQI и FACIT-F [165]. Анализът на пациентите от ADEPT на седмица 48 сочи постигане на ACR 20, 50 и 70 съответно от 56%, 44%, 30% от пациентите, а на PASI 50, 75, 90 и 100 – съответно от 67%, 58%, 46% и 33% от пациентите. При пациентите на Adalimumab се установява радиографско увреждане (чрез modified total Sharp score) -0.1, срещу +0.1 в плацебо групата [161,162].

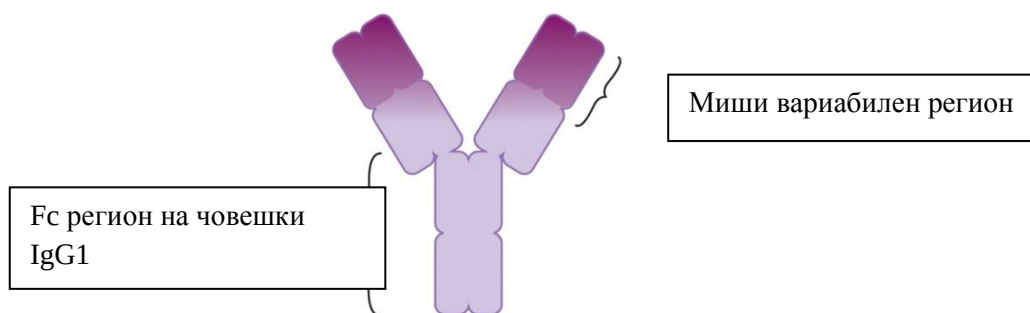
Проучване на М. Genovese и сътр. при пациенти с неуспешна терапия с БМАРЛ открива подобни резултати при лекуваните с

Adalimumab. На седмица 12 ACR20 е постигнат от 39% от пациентите на активна субстанция, срещу 16% от пациентите на плацебо. PsARC отговор е отчетен съответно при 51% и 24% от пациентите [163].

MPT изследване на А. Anandarajah и сътр. анализира костномозъчния едем, синовита, ставния излив и ерозиите при пациенти с ПсА, лекувани с Adalimumab. Отчита се значима редукция на костномозъчния едем и синовиалния излив, но не и значима разлика при оценката за наличие на ерозии. Не се установяват данни за подобрене на MPT оценката за наличие на синовит. Авторите обобщават, че резултатите показват нуждата от продължителна анти-TNF терапия [164].

Infliximab

Infliximab (фиг. 7) е химерично моноклонално антитяло, което комбинира човешки IgG1 константен регион с миши вариабилни региони. Синтезира се от миша миеломна клетъчна линия. Препаратът се свързва с висок афинитет към разтворимия и свързания с клетката TNF, като може да предизвика лиза на клетката. Не повлиява TNF β сигнализацията. Полуживотът му е 8-9.5 дни, а прилаганата доза при ПсА – 5 mg/kg на 0, 2, 6 дни от седмицата, след което – на 8 седмици интравенозно. Съпътстващото приложение на methotrexate покачва серумните нива на препарата[154].



Фиг. 7. Структура на Infliximab.

Първите проучвания с infliximab при ПсА датират от 2002 г. . Проучване на С. Antoni и сътр. при 10 пациенти, лекувани с infliximab и проследени в продължение на 54 седмици отчита, че още на втората седмица всички пациенти постигат ACR 20, 8 постигат ACR 50 на седмица 10 и 6 пациенти постигат ACR 70 на седмица 54. MPT изследване на седмица 10 установява 82.5% редукция на възпалението спрямо изходните стойности. Отчита се и подобрене на PASI с 71.3% [165].

Впоследствие се провеждат проучванията IMPACT и IMPACT II с цел да се установени дали Infliximab може да се използва за лечение на ПсА.

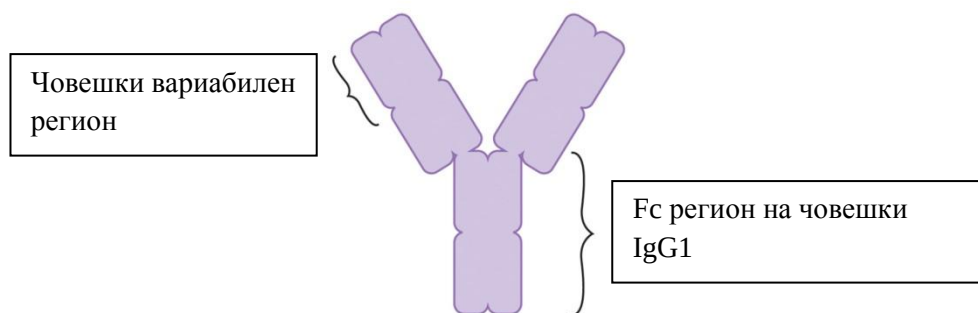
Проучването IMPACT включва 104 пациенти, неповлияващи се от поне едно БМАРЛ. На седмица 16 ACR 20 е постигнат при 65% от пациентите, лекувани с infliximab, спрямо 10% пациентите в плацебо групата. PsARC е постигнат съответно от 75% спрямо 21% от пациентите. PASI 75 се достига при 68% спрямо 0% от пациентите в съответните групи. Отчита се и забавяне на радиографската прогресия, измерена чрез ПсА-модифициран van der Heijde-Sharp метод [166].

IMPACT II е проучване във фаза III, при което ефективността на Infliximab е тествана при по-голяма група пациенти. Установени подобни резултати относно ACR 20, 50, 70, PASI 75 и PsARC. Изследван е и ефектът върху ентезита и дактилита. На седмица 14 дактилит се установява при 18% от пациентите на infliximab срещу 30% от плацебо групата, а активен ентезит - съответно при 22% и 34% от пациентите [167].

Golimumab

Golimumab (фиг. 8) е напълно човешко моноклонално антитяло, получено от имунизирани трансгенни мишки, експресиращи човешки

IgG. Има висок афинитет и неутрализираща способност за човешки TNF α , като се свързва с разтворимата и с трансмембранната форми. Полуживотът му е около 14 дни, като одобрената доза при ПсА е 50 mg/месечно подкожно самостоятелно или в комбинация с methotrexate [154].



Фиг. 8. Структура на Golimumab.

А. Kavanaugh и сътр. рандомизират 405 пациенти с PsA на Golimumab 50 mg, Golimumab 100 mg и плацебо. Оценките за ефективност на седмица 14 и 24 включват ACR 20, PASI, нокътно засягане, измерено чрез NAPSI, ентезит, измерен чрез MASES, и HAQ SF-36.

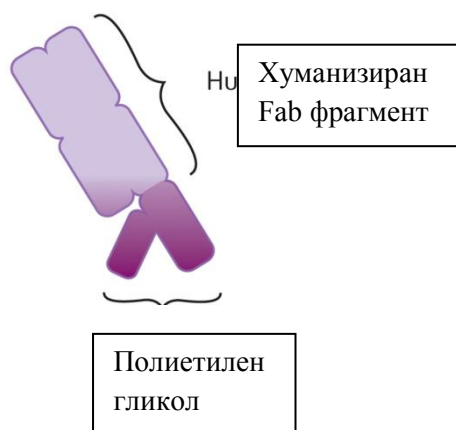
На седмица 14 при 51% от група на 50 mg, 45% от групата на 100 mg и 9% от плацебо групата постигат ACR 20. Съответно 58%, 40% и 9% постигат PASI 75. На седмица 24 значително подобрене се отчита по показатели като HAQ, SF-36, NAPSI, MASES и глобална оценка на лекаря за активността на заболяването [168].

Данни от дългосрочните изследвания в рамките на същото проучване сочат аналогични резултати относно ставните и кожните симптоми, като е направена по-детайлна оценка и върху ентезита и дактилита. От 405 рандомизирани пациенти, при 77% се установява ентезит и при 34% - дактилит. На седмица 53 се отчита подобрене на

ентезита с 54%, а на дактилита - с 77% при пациентите, лекувани с Golimumab. Изводите, които се правят са, че Golimumab е ефективен към всички компоненти на болестта, включително към ентезита и дактилита [169].

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (фиг. 9) е TNF специфичен, пегилиран Fab фрагмент. Пегилирането води до значително удължаване на полуживота на препарата, сравним с този на цяло антитяло. Поради липсата на Fc фрагмент, Certolizumab не може да доведе до клетъчна смърт чрез фиксиране на комплемента или ефекторни клетки. Одобрената доза е 400 mg подкожно на седмици 0, 2 и 4, след което 200 mg подкожно на 2 седмици.



Фиг. 9. Структура на Certolizumab.

В проучването RAPID-PsA, са рандомизирани 409 пациенти в съотношение 1:1:1, както следва: плацебо срещу Certolizumab 200 mg на всеки 2 седмици, срещу Certolizumab 400 mg на всеки 4 седмици. На седмица 24 ACR 20 е постигнат съответно при 58.0%, 51.9% и 24.3% от така представените групи пациенти. При лекуваните с активен препарат се отчита значително по-голямо подобрене във физикалната функция.

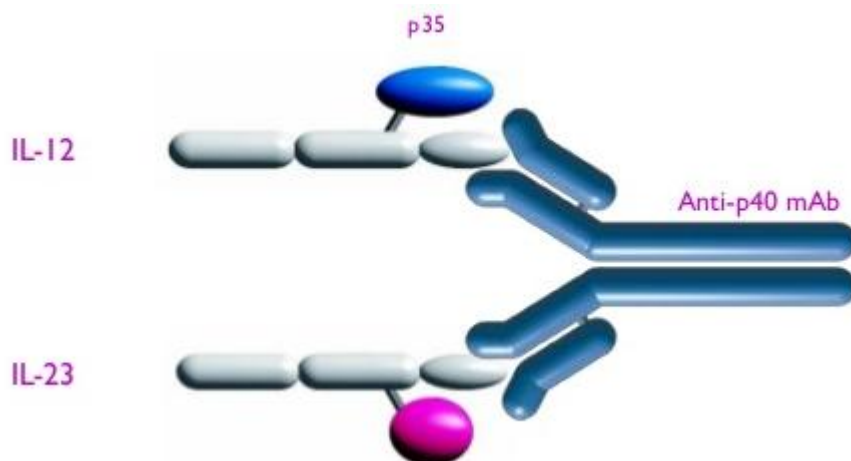
Задържащо се във времето подобрене се отчита и при кожното засягане, дактилита, ентезита и засягането на ноктите [170].

При анализа на седмица 96 ACR 20 се установява при 63% в двете активни групи. Авторите не отчитат прогресия в структурното увреждане по време на 96-седмичния период [171].

2.8.2.2. Инхибитори на IL12/23

Ustekinumab

Ustekinumab (фиг. 10) е човешко IgG1k моноклонално антитяло, получено от трансгенни мишки, имунизирани с човешки IL-12 антиген. Спленоцитите на мишките, съдържащи антитяло-продуциращи В-клетки, се свързват с безсмъртна клетъчна линия, като получените хибридомни клетки се култивират при специални условия. Ustekinumab се свързва с общата p40 субединица на интерлевкини 12 и 23, което пречи на взаимодействието на тези цитокини с клетъчния IL-12R β 1 рецептор, респективно на свързаната медиация. Дозата на Ustekinumab при ПсА е: 45 mg подкожно на седмици 0 и 4, след което на 12 седмици при лица <100 kg телесна маса и 2x45 mg подкожно на същия период при лица с по-голяма телесна маса [172].



Фиг. 10. Структура на Ustekinumab. Вариабилният регион се свързва с p40 субединица на IL12/23. Anti-p40 mAb – антитяло срещу p40 субединицата, IL-12 – интерлевкин 12, IL-23 – интерлевкин.

Първата индикация на ustekinumab е плакaten псориазис, като две проучвания във фаза III сочат бърз и продължителен клиничен отговор, оценен чрез PASI със стойности на PASI 75 от порядъка на 60-70%. Сравнително проучване между Ustekinumab и Etanercept при умерен до тежък плакaten псориазис сочи превъзходство на Ustekinumab 45 и 90 mg спрямо Etanercept на седмица 12 – PASI 75 съответно при 67.5%, 73.8%, 56.8% от пациентите [173-175].

Три големи проучвания сочат ефективност на препарата и при ПсА. През 2009 г е проведено първото (фаза II) двойно-сляпо, рандомизирано и плацебо-контролирано кросоувър проучване, което сочи значително подобрене на кожните и ставни прояви при пациенти с ПсА. На седмица 12 при 42.1% от пациентите на Ustekinumab (предимно е използвана доза 63 mg) постигат ACR 20 спрямо 14.3% от пациентите в плацебо групата. На седмица 36 без допълнително лечение ACR 20 отговорът се запазва при $\frac{3}{4}$ от тези пациенти. При пациентите с по-висок CRP са наблюдавани по-добри резултати [176]. Анализ на същото проучване относно качеството на живот на пациентите сочи значително по-голямо подобрене на DLQI (-8.6 срещу 0.8) и HAQ-DI (-0.31 срещу 0.04) сред лекуваните с ustekinumab пациенти [177].

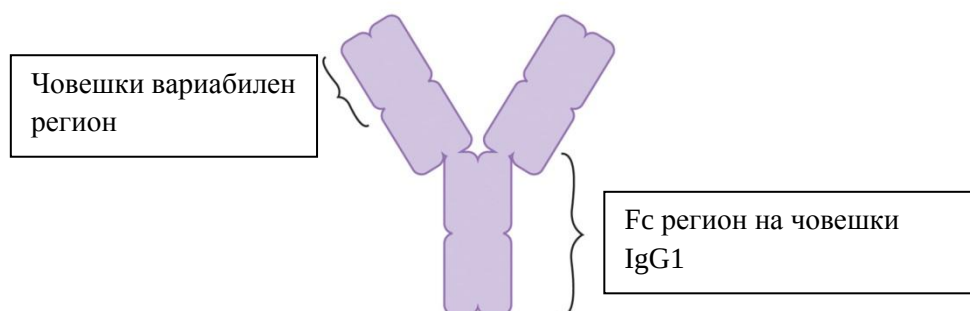
В проучването PSUMMIT I са рандомизирани 615 пациенти на Ustekinumab 45 mg, 90 mg и плацебо. Резултатите от изследването показват, че при значително по-голяма част от пациентите лекувани с активния препарат се постига ACR 20 (съответно 42.4% срещу 49.5%, срещу 22.8%), ACR50 (съответно при 24.9% срещу 27.9%, срещу 8.7%), ACR70 (съответно при 12.2% срещу 14.2%, срещу 2.4%) и DAS 28-CRP отговор (66% и 68% от пациентите в двете активни рамена срещу 34% от пациентите в плацебо групата). Голяма част от пациентите на Ustekinumab постигат PASI 75% на седмица 24. По-голямо подобрене

при пациентите с ентезит и дактилит има при пациентите на активна субстанция на Ustekinumab, спрямо пациентите в плацебо групата [178].

2.8.2.3. Инхибитори на IL-17A

Sekukinumab

Sekukinumab (фиг. 11) е човешко IgG1 моноклонално антитяло, което селективно се свързва с IL-17A и предотвратява взаимодействието на цитокина с неговия рецептор. Полуживотът на препаратa е 22-31 дни. Дозата на препаратa при ПсА е 300 mg подкожно седмично в 4 поредни седмици, след което 300 mg подкожно месечно [179].



Фиг. 11. Структура на Secukinumab.

В 24-седмично фаза II проучване на I. McInnes и сътр. са рандомизирани 42 пациенти с активен PsA на Secukinumab 10 mg/kg i.v. или плацебо. ACR 20 на седмица 6 се постига при 39% от пациентите в активната спрямо 16% от пациентите в плацебо групата. При пациентите, провеждащи терапия със Secukinumab се установява и сигнификатно подобрене на CUE, CRP, HAQ-DI, SF-36 спрямо рандомизираните пациенти в плацебо групата [180].

FUTURE 1 е проучване във фаза III, в което са рандомизирани 606 пациенти с ПсА, разпределени в съотношение 1:1:1 както следва: на интравенозен Secukinumab (10 mg/kg) на седмици 0, 2 и 4, след което по

150 mg или 75 mg или плацебо подкожно на всеки 4 седмици. ACR 20 отговор се отчита на седмица 24 при 50% от пациентите в група, провеждаща лечение в доза 150 mg Secukinumab, при 50.5% от група, провеждаща лечение със 75 mg Secukinumab и при 17.3% от пациентите в плацебо групата. Данните от изследванията за ACR 50, структурно увреждане, ентезит, дактилит, PASI 75, HAQ-DI, SF-36 се посочват като сигнификантно подобрени при пациентите на активна субстанция спрямо плацебо групата [181].

Последващото мултицентрово проучване FUTURE 2 включва 397 пациенти от 76 международни центъра, които са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на Secukinumab - съответно: 300 mg, 150 mg, 75 mg или плацебо субкутанно – веднъж седмично за 4 седмици, след което веднъж месечно. На седмица 24 статистически повече пациенти от активните групи постигат ACR 20 – съответно 54%, 51% , 29% спрямо 15% - в плацебо групата. Статистически значимо превъзходство относно PASI 75, PASI 90, делта DAS28-CRP и SF-36 се наблюдава при пациентите в групи за лечение с 300 mg Secukinumab и 150 mg Secukinumab спрямо плацебо групата. Отчетени са подобрения на ентезита и дактилита – но разликите не достигат статистическа значимост [182].

2.8.2.4. Нежелани реакции при лечението с биологични средства

Изброените биологични средства са свързани с редица нежелани реакции, описани в рандомизирани клинични проучвания и постмаркетингови доклади. Нежеланите реакции са обобщени в таблица 8.

anti-TNF	anti-IL-12/23	anti-IL-17
• Инфекции • Реакции от мястото на убождане • Инфузионни реакции • Демиелинизиращи заболявания • Малигнени заболявания • Сърдечна недостатъчност • Индуциране на автоимунни синдроми.	• Инфекции (най-често назофарингит) • Главоболие, умора • Реакции на свръхчувствителност • Реакции на мястото на убождане	• Инфекции (предимно горни дихателни пътища, орален herpes simplex) • Реакции на свръхчувствителност • Реакции от мястото на убождане • Диария • Потенциално влошаване на съществуваща болест на Крон.

Табл. 8. Най-често срещани нежелани лекарствени реакции от трите класа биологични средства, одобрени за лечение на ПсА (кратка характеристика на продукта. www.ema.europa.eu).

2.8.3. Таргетиращи синтетични БМАРЛ

Усилено се разработват таргетиращи синтетични антиревматични средства. Американската агенция по лекарства и храните (FDA) е одобрила един препарат за лечение на ПсА – apremilast, който е малка молекула и е специфичен инхибитор на фосфодиестераза тип 4.

2.8.4. БМАРЛ и бременност

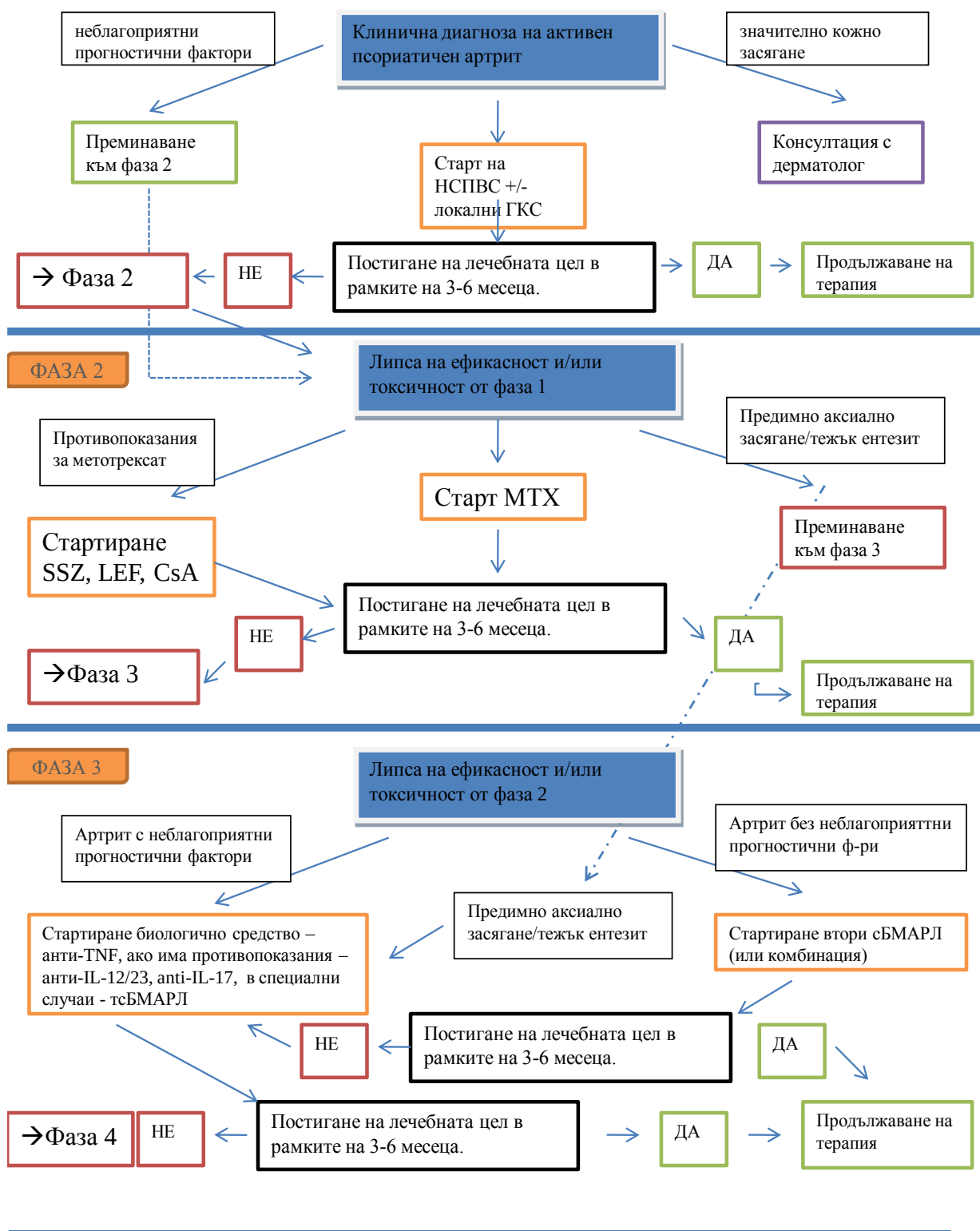
Метотрексатът и лефлуномидът са тератогенни и са противопоказани при бременност, докато циклоспорин А, сулфасалазин, локалните кортикостероиди и нефлуорираните системни кортикостероиди са позволени. Поради оскъдните данни относно безопасността на анти-TNF, анти-IL12/2 и анти-IL-17А препаратите, се препоръчва тяхното спиране, веднага щом се установи бременност.

2.8.5 Препоръки за лечение

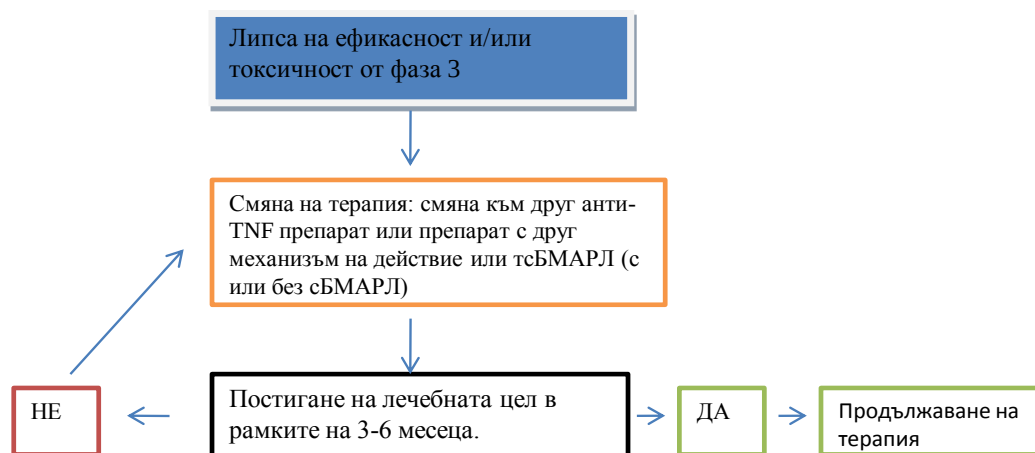
Последните препоръки за лечение на ПсА са на Европейската антиревматична лига (EULAR) от 2015 г. (фиг. 12) Най-общо в зависимост от прогностичните фактори на пациента се стартира с НСПВС/локални кортикостероиди или метотрексат, като при неовладяване в съображение влизат бБМАРЛ и тсБМАРЛ.

ФАЗА 1

Препоръки на EULAR от 2015 г за лечение на псориатичен артрит



ФАЗА 4



Фиг. 12. Алгоритъм за лечение на ПсА. НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства; MTX – метотрексат; SSZ – сулфасалазин; LEF – лефлуномид; CsA – циклоспорин А; Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 07 December 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337*

2.9 Прогноза

Няколко проспективни проучвания установяват, че ПсА е свързан с по-малък процент дългосрочна инвалидизация спрямо РА [22]. Няколко болнични изследвания обаче сочат честота на III и IV степен функционално засягане по ACR (American College of Rheumatology) между 11 и 42% [6, 4, 27, 40]. Директно сравнение между пациентите с ПсА, РА и АС показва сходна степен на инвалидизация [183]. Съществува консенсус, че полиартритът е свързан с по-сериозна степен на инвалидизация. Според едно проучване, пациентите с поне 5 стави със синовит при първоначалния преглед имат повишен риск от прогресивна деформация на ставите. Други прогностични фактори са HLA-B27, HLA-B39, HLA-DQw3 [184]. Според проучване, проведено сред населението на американски град, не се установява разлика между продължителността на живота при пациентите с ПсА спрямо общата популация [26]. За разлика от предходното проучване, болнично кохортно изследване установява повишена смъртност с 36%, най-вече заради повишена честота на респираторни и сърдечно-съдови заболявания, неопластични процеси [185,186].

3. Цели и задачи на дисертационния труд

3.1. Цел

Целта на дисертационния труд е да се оцени терапевтичният ефект на биологичните средства при пациенти с псориатичен артрит от реалната практика чрез клинични показатели, качество на живот и болестни биомаркери и да се установи връзката между различните инструменти за оценка

3.2. Задачи

3.2.1. Да се оцени качеството на живот и инвалидизация при нелекуваните (наивни) и лекуваните с анти-TNF, анти-IL12/23 и methotrexate пациенти с ПсА.

3.2.2. Да се оценят клиничните показатели (периферен артрит, аскиално засягане, кожно засягане, ентезит, дактилит) при нелекувани и лекувани с анти-TNF и анти-IL-12/23 и methotrexate пациенти с ПсА.

3.2.3. Да се оценят индексите за активност – DAS 28, DAPSA, CPDAI, PASDAS при дефинираните групи.

3.2.4 Да се установят и сравни броят на пациентите, постигнали ремисия по DAS28, DAPSA, CPDAI, както и минимална болестна активност (MDA).

3.2.5. Да се установят пациентите постигнали добър, умерен или лош EULAR DAS 28 отговор от терапията.

3.2.6. Да се изследват нивата на следните серумни биомаркери – С-реактивен протеин (CRP), съдов епителен растежен фактор (VEGF), матриксна металопротеиназа 3 (MMP-3), хрущялен олигомерен матриксен протеин (COMP) и да се оцени връзката им с терапията, клиничните показатели и качеството на живот на пациенти с ПсА от българската популация.

3.2.7. Да се тестват нови визуални аналогови скали за оценка на пациента относно за терапевтичното повлияване на мускулоскелетните и кожни симптоми – връзка с клинични показатели и ремисия.

4. Материали и методи

4.1 Пациенти

В настоящото изследване са включени 142 пациенти, изпълняващи следните включващи критерии:

1. Поставена диагноза псориатичен артрит по CASPAR критериите от 2006 г
2. Липса на други възпалителни ставни заболявания, системни заболявания на съединителната тъкан, клинично проявени дегенеративни ставни заболявания.
3. Липса на значими съпътстващи заболявания като неконтролиран захарен диабет тип 1 или 2, изострена сърдечна недостатъчност, симптоматична исхемична болест на сърцето, състояние след мозъчен инсулт и др.
4. Да не приема системни кортикостероиди и да не са приемани НСПВС в рамките на 24 ч преди прегледа
5. Съгласие за доброволно участие в изследването

Пациентите са разделени в 6 терапевтични групи – нелекувани (наивни), приемащи анти-TNF терапия, (adalimumab, etanercept и infliximab), лекувани с анти-IL-12/23 препарат – ustekinumab, лекувани с methotrexate.

4.2. Клинични методи

Направена е оценка за следните клинични прояви на болестта: периферен и аксиален артрит, кожно и нокътно засягане, ентезит и дактилит.

4.2.1. Оценка на периферен артрит:

▪ DAS 28-CRP (Disease Activity Score in 28 joints):

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{(\text{болезнени стави от 28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{оточни стави от 28})} + 0.36 \times \ln(\text{CRP mg/l}+1) + 0.014 \times \text{глобална оценка на пациента за болестта} + 0.96$$

Според стойностите на DAS-28-CRP заболяването се класифицира като заболяване с:

- висока болестна активност при $\text{DAS-28-CRP} > 5.1$;
- умерена болестна активност при $\text{DAS-28-CRP} > 3.2$ и < 5.1 ;
- ниска болестна активност при $\text{DAS-28-CRP} > 2.6$ и < 3.2
- ремисия при $\text{DAS-28-CRP} < 2.6$,

Проследени са стойностите на DAS28 преди и след започване на терапията със сБМАРЛ и бБМАРЛ, като за оценка на терапевтичния отговор са използвания критериите на EULAR. (табл.9)

DAS28 подобрение →			
Настоящ DAS28↓	> 1.2	> 0.6 и ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	добър отговор	умерен отговор	липса на отговор
> 3.2 и ≤ 5.1	умерен отговор	умерен отговор	липса на отговор
> 5.1	умерен отговор	липса на отговор	липса на отговор

Табл. 9. Критерии на EULAR за DAS 28 терапевтичен отговор по AM van Gestel и сътр. (*Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum 1998; 41: 1845- 50*).

▪ **DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis)**

Брой оточни стави (0-66) + брой болезнени стави (0-68) + PtGA (VAS; 0- 10) + оценка на пациента за болка (VAS; 0-10) + CRP (mg/dl; 0-10)

Според стойностите на DAPSA заболяването може да се класифицира както следва:

- в ремисия при DAPSA ≤4;
- с ниска болестна активност при DAPSA >4 и ≤14;
- умерена болестна активност при DAPSA >14 и ≤28; и
- висока болестна активност при DAPSA >28

4.2.2. Оценка на аксиално засягане

Аксиалното засягане е измерено чрез Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). По високите стойности на BASDAI се свързват с по-висока активност на гръбначното заболяване.

4.2.3. Кожно засягане

▪ PASI (Psoriasis Severity Skin Index)

Чрез специален електронен калкулатор са измерени степента на еритем, индурация и десквамация в 4 телесни области – глава, туловище, горни и долни крайници, като крайният резултат е една стойност. Колкото по-висока е тази стойност, толкова е по-висока степента на кожно ангажиране.

- BSA (Body Surface Area)

Измерена е площта на кожното ангажиране по приетото правило, че 1 длан на пациента е равна на 1% от телесната повърхност.

4.2.4 Нокътно засягане

- mNAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)

Точковидните депресии се градират от 0 до 3 въз основа на броя им, а роненето и онихолизата – от 0 до 3 според процента на засягане. Тресковидните кръвоизливи, левкониhiята, червените точки в лукулата, дисхромията тип мастна капка и хиперкератозата получават 0 или 1 точка в зависимост от наличието или отсъствието им. Всеки нокът получава оценка от 0 до 13.

4.2.5. Ентезит.

- LEI (Leeds Enthesitis Index)

Следните ентезеални точки се натискат със сила 4 kg/cm² (такъв натиск се установява при избледняване на нокътното легло на изследвания): латерални епикондили на хумеруса, медиални кондили на фемура, ентезата на ахилесовото сухожилие за калканеуса. Наличието на болката се скорира с 1, а липсата - с 0, LEI варира от 0 до 6.

4.2.6. Дактилит

- LDI (Leeds Dactylitis Index)

Използван е дактилометърът на Leeds, като обиколката на дактилитните пръсти се сравняват с контралатералния пръст или с таблица, ако е засегнат и контралатералният пръст. Болката при натиск е степенувана от 0 до 3: 0 - няма болка, 1 – пациентът докладва за болка; 2 – пациентът прави гримаса от болката; 3 – пациентът отдръпва пръста си. Оценката за всеки пръст се изчислява по формулата: $[(A/B)-1] \times 100 \times C$, където А е засегнат пръст; В- незасегнат пръст (или таблица с нормални стойности); С – болка при натиск на пръста. Крайната оценка е сума от оценката за отделните пръсти

4.2.7. Композитни индекси.

- Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)

В таблица 5 е представен алгоритъмът за оценка на CPDAI по А. Mumtaz и сътр. Описанието и изчисляването на индекса е взето от оригиналната статия. Ремисия се дефинира при CPDAI ≤ 2

- Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Индексът се изчислява по следната формула:

$$\text{PASDAS} = 0.18 \sqrt{\text{PGA}} + 0.159 \sqrt{\text{PtGA}} - 0.253 \times \sqrt{\text{SF36-PCS}} + 0.101 \times \text{LN} \\ (\text{брой оточни стави} + 1) + 0.048 \times \text{LN} (\text{брой болезнени стави} + 1) + 0.23 \times \text{LN} \\ (\text{брой болезнени пръсти с дактилит} + 1) + [0.102 \times \text{LN} (\text{CRP} + 1) + 2] \\ \times 1.5,$$

където LN е нормален логаритъм, а SF-36-PCS – физикална компонентна скала на SF-36.

4.2.8. Минимална болестна активност: виж стр. 37.

4.3. Въпросници и визуални аналогови скали

За оценка на инвалидизацията и качеството на живот са използвани следните въпросници и скали:

4.3.1. Визуална аналогова скала (VAS 100 mm)

Визуална аналогова скала за оценка на болката (PtPain) и глобалната болестна активност (PtGA) от страна пациента. Ниските стойности съответстват на по-слаба болка/по-слаба активност, а по-високите – на по-силна болка/активност на заболяването.

Визуална аналогова скала за оценка от страна на пациента за ефекта от терапията върху мускулоскелетните (VAS-Th-J) и кожните симптоми (VAS-Th-S). По-ниските стойности съответстват на незадоволителен ефект, а по-високите – с по-добър ефект. Въпросите са дефинирани последния начин:

а) при пациентите на биологична терапия:

„Как оценявате ефекта на биологичната терапия върху мускулоскелетните оплаквания?“

„Как оценявате ефекта на биологичната терапия върху кожните оплаквания?“

б) при пациентите на монотерапия с МТХ:

„Как оценявате ефекта на терапията с метотрексат върху мускулоскелетните оплаквания?“

„Как оценявате ефекта терапията с метотрексат върху кожните оплаквания?“

4.3.2. Short Form 36 (SF-36) въпросник версия 2.0.

Определя качеството на живот в няколко сфери: физикална функция, болка, жизненост, социална функция, ментална функция, общи перцепции за здравния статус, физикални и емоционални проблеми, като ниските стойности се свързват с по-лоша перцепция спрямо по-високите.

4.3.3. Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)

HAQ-DI представлява въпросник за болката и инвалидизацията от заболяването. По-високите стойности се свързват с по-висока степен на инвалидизация.

4.3.4. Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Въпросникът се състои от 10 въпроса, като крайната оценка варира от 0 до 30. По-високите стойности са свързани с по-изразено влияние на кожното заболяване върху качеството на живот.

4.3.5. Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL)

Въпросникът включва 20 въпроса. По-високата оценка се свързва с по-лошо качество на живот.

4.3.6. Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Въпросникът включва 18 въпроса. По-високата оценка се свързва с по-лошо качество на живот.

4.4. Лабораторни методи

След попълване на информирано съгласие от участниците (пациенти и здрави контроли) се взима 5 мл венозна кръв в епруетка с клот активатор и полимерен гел. След престояване на температура 37 °C за 10 min, кръвта се центрофугира на 5000 оборота/min за 10 min. Чрез микропипета серумът се отделя в епруетки тип „Епендорф” и се съхранява на -80.0 градуса °C.

При пациентите и здравите контроли са анализирани серумните нива на следните биомаркери:

4.4.1. С-реактивен протеин (CRPLX, C-Reactive Protein (Latex), Roche Diagnostics GmbH) - използван е принципът турбидиметричен анализ с частици; референтни стойности: норма <6mg/l;

4.4.2. Съдов епителен растежен фактор (Vascular Endothelial Growth Factor-A , VEGF-A) – използван е принципът Sandwich ELISA (Platinum ELISA, eBioscience);

4.4.3. Матриксна металопротеинза 3 (Matrix Metalloproteinase 3, MMP 3)– използван е принципът Sandwich ELISA (Platinum ELISA, eBioscience)

4.4.4. Хрущялен олигомерен матриксен протеин (Cartilage Oligomeric Matrix Protein, COMP) – използван е принципът Sandwich ELISA (Human Cartilage Oligomeric Protein ELISA, BioVendor)

4.5. Статистически методи

За статистическата обработка на данните е използван SPSS v20 и следните статистически методи:

4.5.1 Дескриптивна статистика

- Честоти – проценти (%), брой (n);
- средна стойност (mean) със стандартно отклонение – (standard deviation- SD);
- χ^2 тест
- медиана, интерквартилна област, минимум, максимум, тест за нормалитет на Shapiro-Wilk;

4.5.2. Непараметрични тестове

- Корелация по Spearman;
- Kruskal-Wallis H-тест, с post-hoc анализ по Dunn-Bonferroni
- Mann-Whitney U-тест

4.5.3 Параметрични тестове:

- One-way ANOVA с post-hoc Tukey тест.
- Корелация по Pearson.

Избрано е стандартното ниво на значимост α от 0.05.

5. Резултати

Включени са 78 мъже и 64 жени на средна възраст 54.46 г (SD 12.797). Демографски данни на пациентите са представени таблица 10, а основните данни за заболяването – в таблица 11.

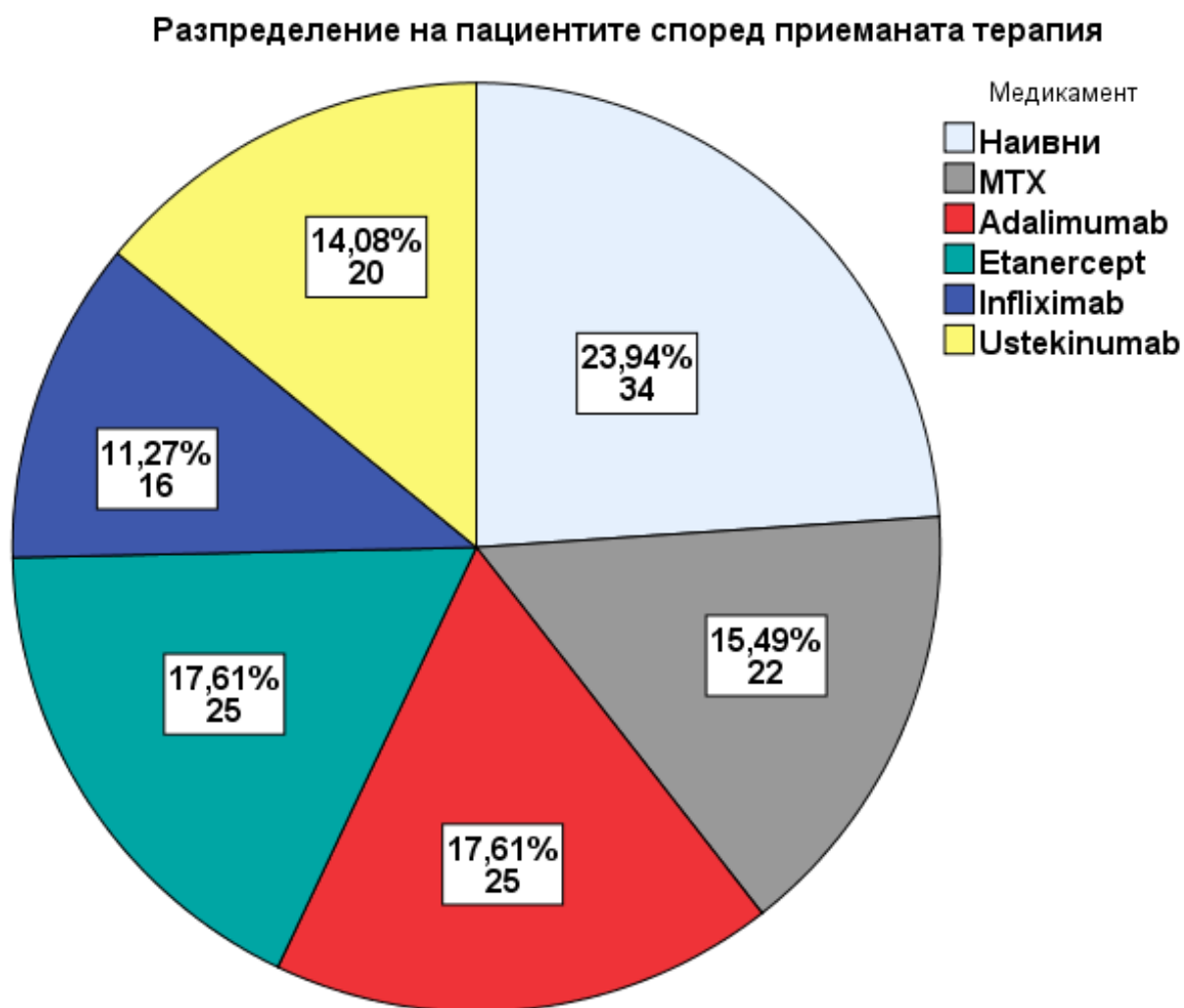
Демографска характеристика на пациентите	
Пол	Мъже: 78 (54.9%); Жени: 64 (45.1%)
Средна възраст:	54.46 г (SD 12.797)
Етническа принадлежност:	Българи: 129 (90.8%); Турци: 10 (7%); Роми: 3 (2.1%)

Табл. 10. Основни демографски данни за пациентите.

Основни данни за заболяването	
Средна давност на ПсА	12.56 г. (SD 8.43).
Начало кожно/муск.-скелетно засягане	кожното заболяване предхожда ставното – n=112 (78.9%) ставното заболяване съвпада или предхожда кожното – n=30 (21.1%)
Основен фенотип	Полиартрит n=77 (57.63%) Олигоартрит n=55 (38.73%) Спондилит n=8 (5.63) * * рентгенови или анамнестични данни за спондилит n=57 (40.1%)

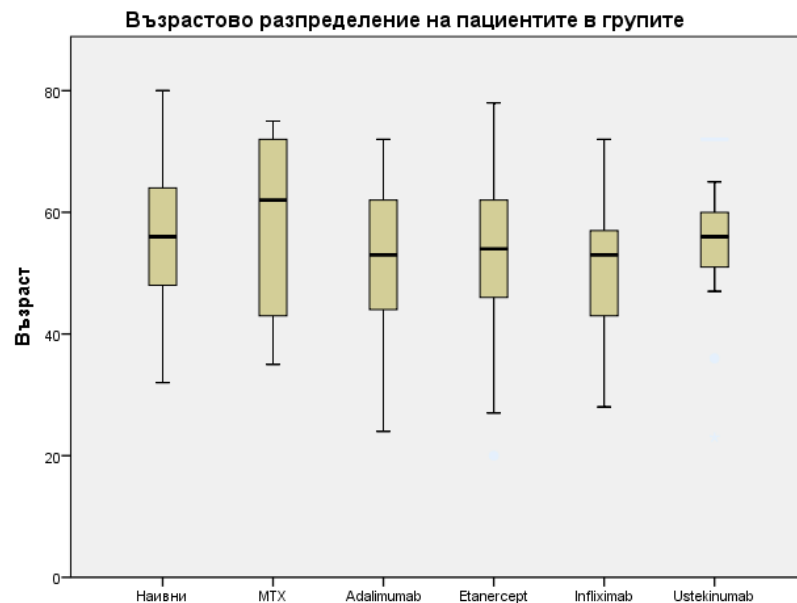
Табл. 11. Основни данни за заболяването.

С монотерапия с methotrexate са лекувани 22 (15.49%) пациенти, с etanercept – 25 (17.61%) пациенти, с adalimumab – 25 (17.61%) пациенти, с infliximab – 16 (11.27) пациенти, а с ustekinumab – 20 (14.08%) пациенти. Нелекувани са 34 (23.94%) от пациентите (фиг. 13).



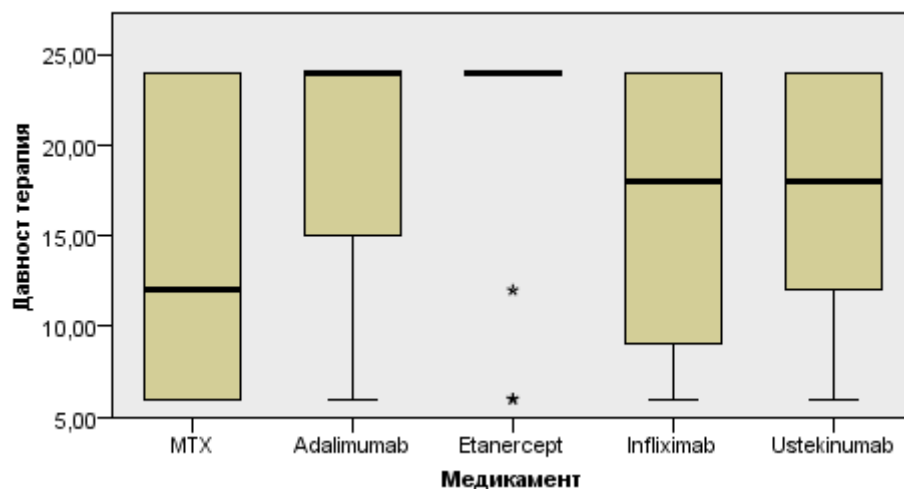
Фиг. 13. Разпределение на пациентите по групи.

Не се установява сигнификантна разлика във възрастта на пациентите шестте групи ($H(2) = 5.156$, $p=0.397$), (фиг. 14).



Фиг. 14. Възрастово разпределение в групите.

При анализ на продължителността на провежданата терапия се установява, че тя се различава сигнификантно между групите ($H(2) = 18.190$; $p=0.001$) - значително по-голяма при лекуваните с etanercept спрямо MTX ($p=0.001$), ustekinumab ($p= 0.025$) и infliximab ($p=0.047$) (фиг. 15).



Фиг. 15. Давност на терапията при отделните групи (в месеци).

Methotrexate е прилаган при 51.2% (n=44) от лекуваните с биологична терапия, като разпределението в отделните групи е представено на табл. 12.

			Метотрексат	
			Не	Да
Медикамент	Adalimumab	Брой	10	15
		%	40,0%	60,0%
	Etanercept	Брой	13	12
		%	52,0%	48,0%
	Infliximab	Брой	4	12
		%	25,0%	75,0%
	Ustekinumab	Брой	15	5
		%	75,0%	25,0%
Общо		брой	42	44
		%	48,8%	51,2%

Табл. 12. Употреба на MTX в при лекуваните с биологични средства.

При лекуваните с ustekinumab бе установен сигнификантно по-малък процент пациенти, употребяващи methotrexate, спрямо лекуваните с анти-TNF препарат ($\chi^2=7.139$, $p=0.008$). Такава разлика не бе открита между отделните групи пациенти, лекувани с анти-TNF препарати ($p=0.236$).

Средната доза на MTX е представена на табл. 13. Бе установена сигнификантно по-ниска средна доза при лекуваните с ustekinumab спрямо тези с анти-TNF (MD -4.9038 mg, $p=0.003$). Статистически значима разлика в средната доза MTX не бе открита между отделните пациенти, лекувани с анти-TNF ($F=1.039$, $p=0.360$)

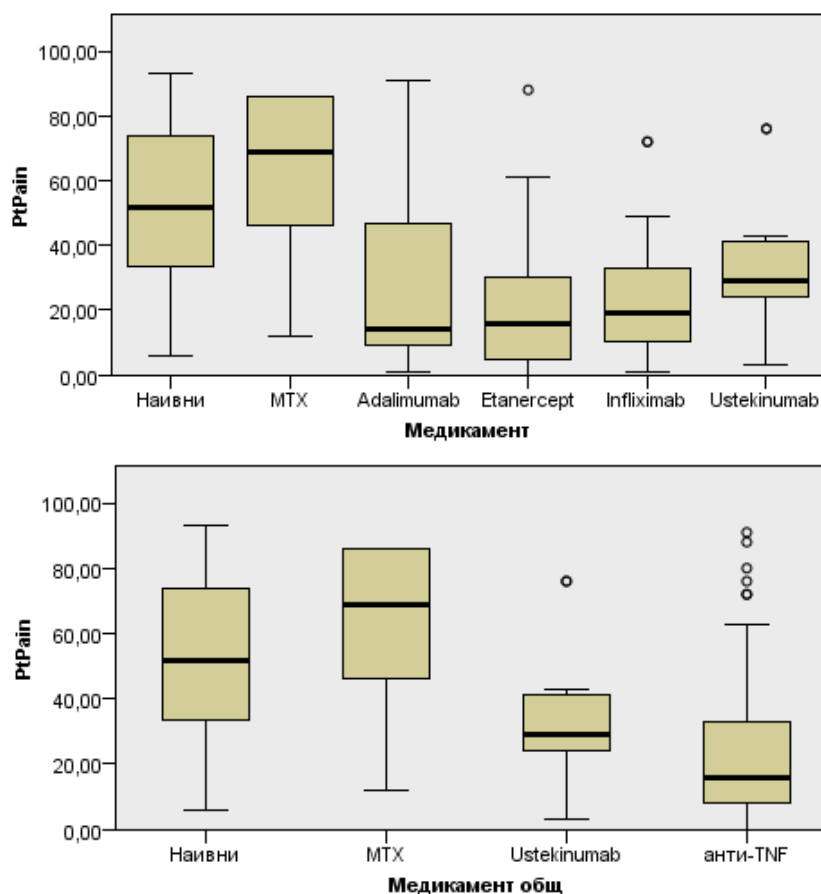
Медикамент	Mean	N	Std. Deviation
MTX	16,136	22	2,5269
Adalimumab	7,500	25	7,2529
Etanercept	5,625	25	6,7667
Infliximab	8,906	16	7,7979
Ustekinumab	2,250	20	4,9934
Средна доза на MTX сред приемащите MTX	13.106	66	5,2084

Табл. 13. Средна доза на MTX в групите.

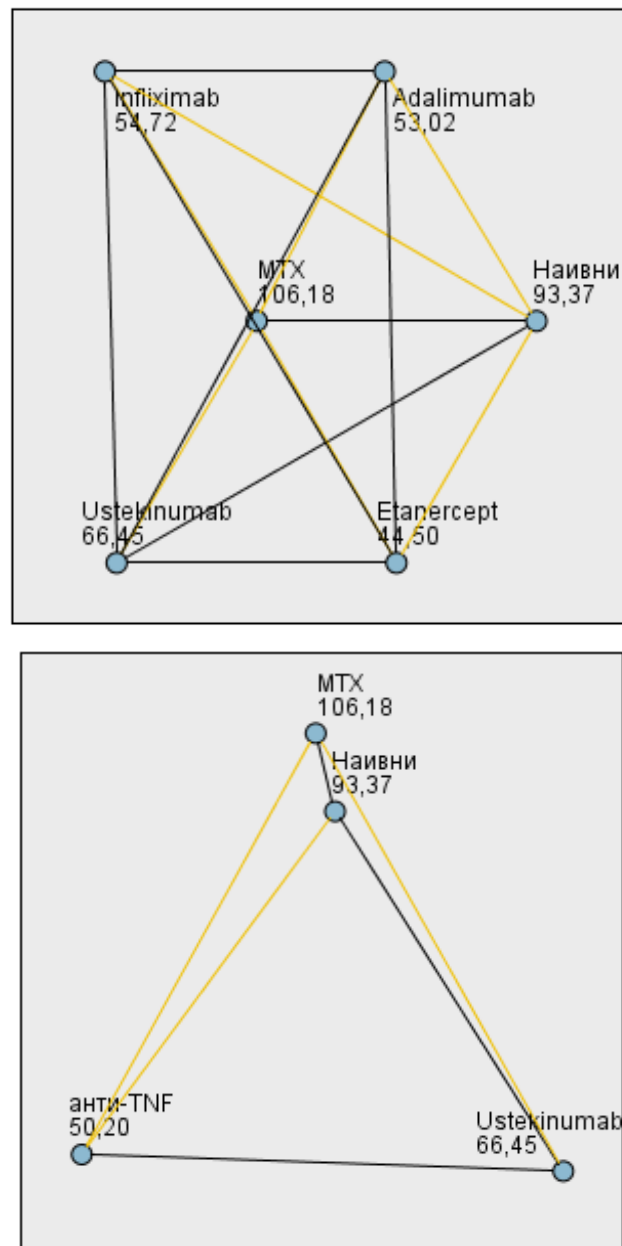
Направен бе анализ на оценката на пациента за болката и активността на заболяването (PtPain, PtGA), както и на различните въпросници за иваидизация и качество на живот (HAQ-DI, SF-36, BASDAI, DLQI, PsAQoL). Установяват междугрупови статистически значими разлики за всички изследвани показатели (съотв. $H(2) = 44,047$ $p < 0.001$ за PtPain, $H(2) = 43.950$, $p < 0.001$ за PtGA, $H(2) = 19.351$, $p = 0.002$ за HAQ-DI, $H(2) = 25.779$, $p < 0.001$ за BASDAI, $H(2) = 16.356$, $p = 0.06$) за DLQI и $H(2) = 28.359$, $p < 0.001$ за PsAQoL), поради което е проведен post-hoc анализ по Dunn-Bonferoni.

5.1. PtPain и PtGA

Статистически значими разлики се установяват между петте групи за PtPain (фиг.16), като последващ post-hoc анализ (фиг.17) демонстрира сигнификантно по-ниски стойности при пациентите лекувани с анти-TNF спрямо лекуваните с MTX и наивните пациенти ($p < 0.05$ при всички двойки пациенти - anti-TNF-MTX и anti-TNF-нелекувани), както и между etanercept спрямо ustekinumab ($p=0.001$).



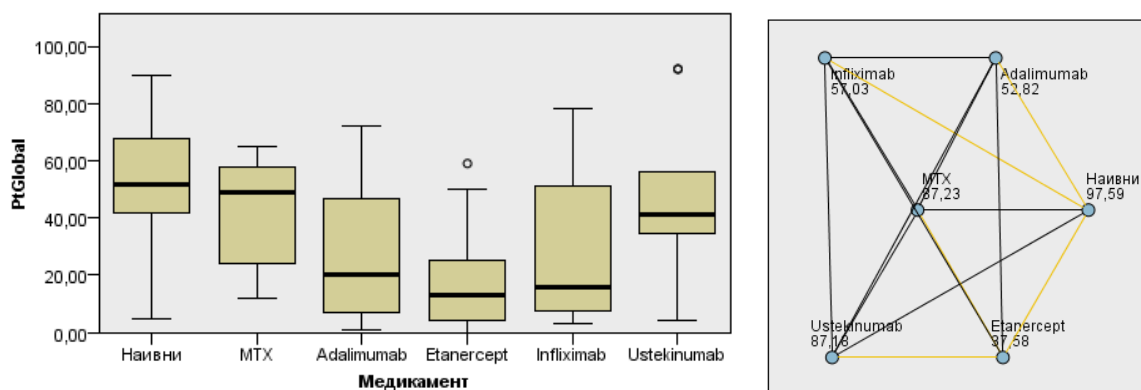
Фиг.16. Оценка на пациента за болката (PtPain) при различните групи.



Фиг. 17. Post-hoc сравнение на PtPain между различните пациенти.

Аналогични резултати се установяват и при анализа на глобалната оценка на пациента за активността на заболяването при отделните групи (фиг. 18). Сигнификантно по-ниски нива се установяват при лекуваните с etanercept спрямо наивните ($p < 0.001$), лекуваните с MTX ($p = 0.001$) и ustekinumab ($p = 0.001$). При пациентите, приемащи adalimumab, се

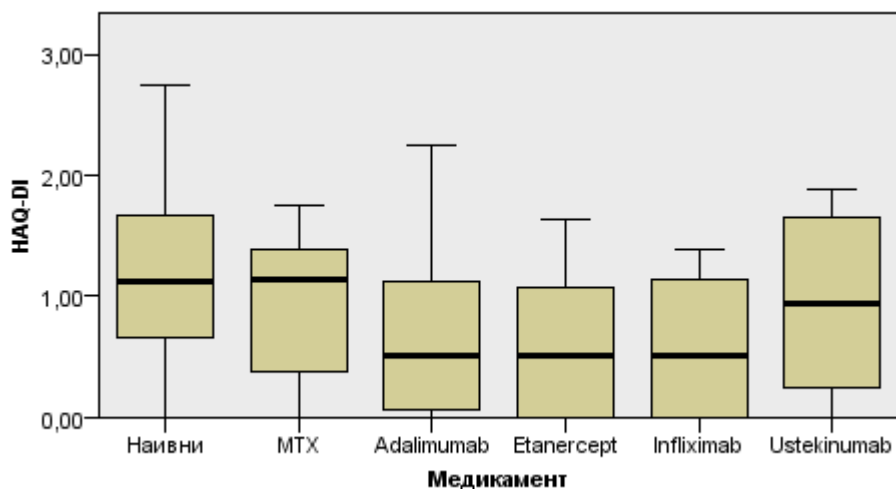
наблюдават статистически значимо по-ниски нива на PtGA спрямо наивните пациенти ($p=0.001$) и лекуваните с MTX ($p=0.06$) и ustekinumab ($p=0.08$), като последните две стойности не достигат статистическа достоверност. При infliximab статистически значима разлика се открива спрямо наивните пациенти ($p=0.017$).



Фиг.18а,б. Глобална оценка на пациента за заболяването.

5.2. HAQ-DI

При оценката на HAQ-DI се открива (фиг. 19) статистически значима разлика между пациентите, лекувани с etanercept ($p=0.007$) и infliximab ($p=0.029$) от една страна и нелекуваните пациенти от друга, при adalimumab спрямо нелекувани пациенти разликата не достигна статистическа значимост ($p=0.07$). Не се установи сигнификантна разлика между останалите терапевтични групи и нелекуваните пациенти.

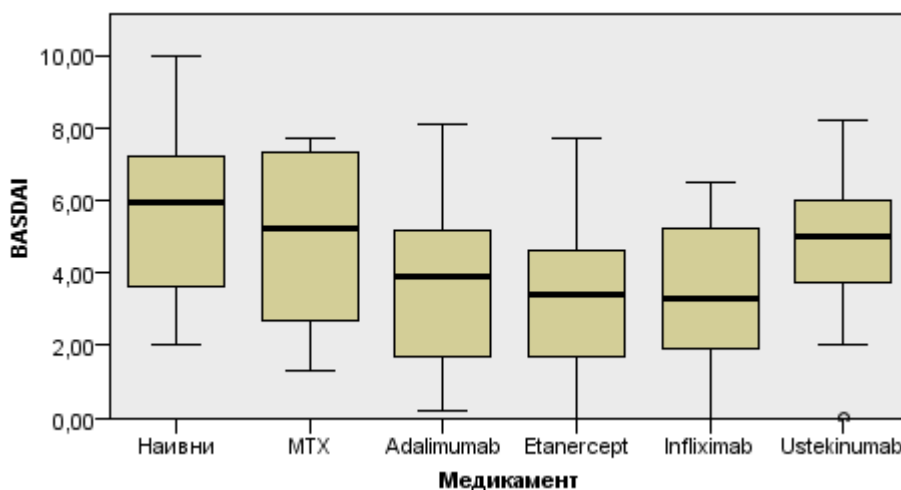


Фиг. 19. Сравнение на HAQ-DI между отделните групи.

5.3. BASDAI

Тъй като BASDAI включва въпросни за периферните ставни прояви бяха сравнени стойности му между пациентите с анамнестични и/или образни данни за спондилит Установиха се сигнификантно по-високи стойности при пациентите с аксиално засягане, независимо основния фенотип ($U=2960$; $p=0.04$)

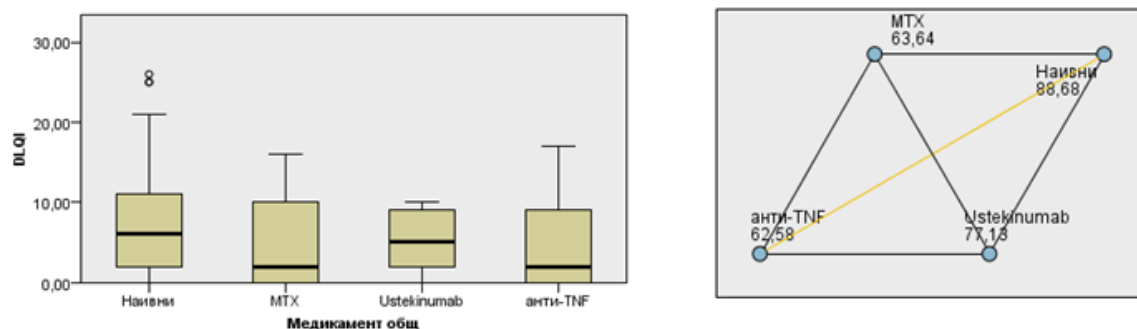
При анализа бяха установени сигнификантно по-ниски стойности на BASDAI при пациентите, получаващи adalimumab ($p=0.011$), etanercept ($p=0.01$) и infliximab ($p=0.024$), спрямо наивните пациенти. (фиг. 20). Аналогична зависимост не се откри при сравнение на наивните пациенти с тези лекувани с MTX и ustekinumab



Фиг.20. BASDAI по пациентки групи.

5.4. DLQI

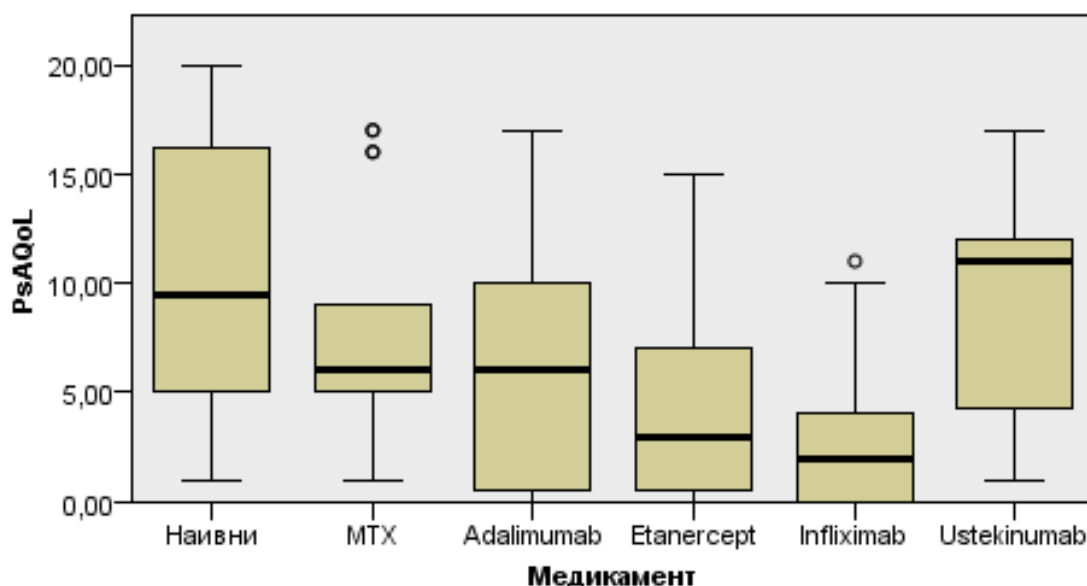
При оценката на DLQI статистически значима разлика се установява единствено между лекуваните с infliximab и наивните пациенти ($p=0.02$), като при групиране на пациентите, лекувани с анти-TNF, разликата между тази група и наивните пациенти остана статистически значима ($p=0.015$) – фиг. 21.



Фиг. 21. Оценка на DLQI при отделните групи пациенти

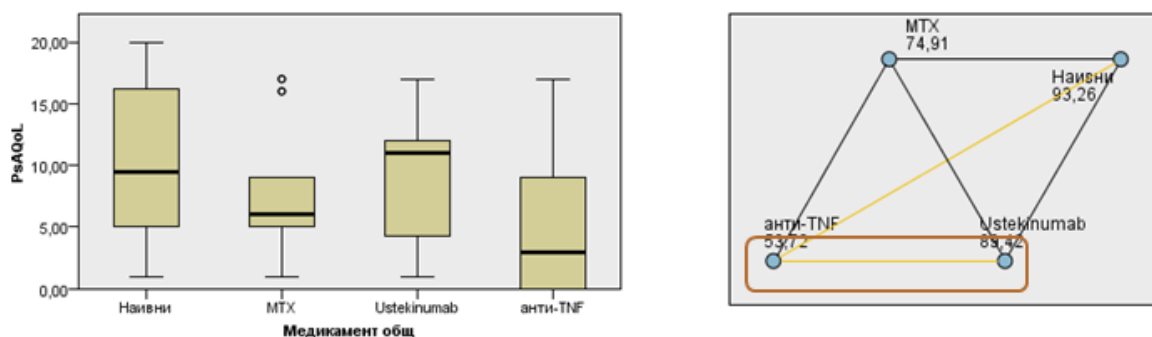
5.5. PsAQoL

При анализ на PsAQoL се установяват значимо по-ниски стойности на показателя при пациентите, приемащи etanercept и infliximab спрямо наивните и лекуваните с ustekinumab пациенти. (Inf-Ust, $p=0.09$; Inf-Наив, $p=0.001$, Eta-Ust, $p=0.041$; Eta-Наив., $p=0.002$) При adalimumab има тенденция към по-ниски нива спрямо нелекуваните пациенти ($p=0.065$) – фиг. 22.



Фиг. 22. Оценка на PsAQoL между групите пациенти (анти-TNF са отделно).

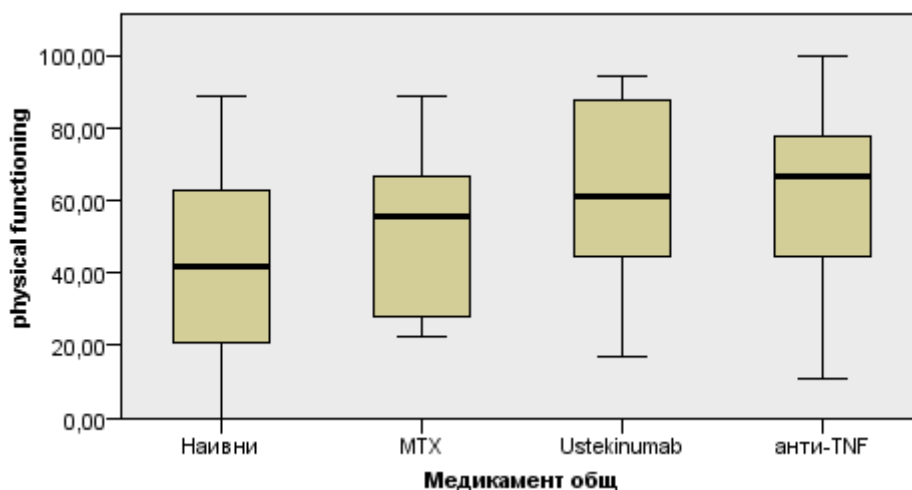
Ако се отчитат всички лекувани с анти-TNF пациенти, разликата между тази група и лекуваните с ustekinumab и наивните пациенти остава (фиг. 23).



Фиг. 23. Оценка на PsAQoL между групите (анти-TNF са в обща група).

5.6. SF-36

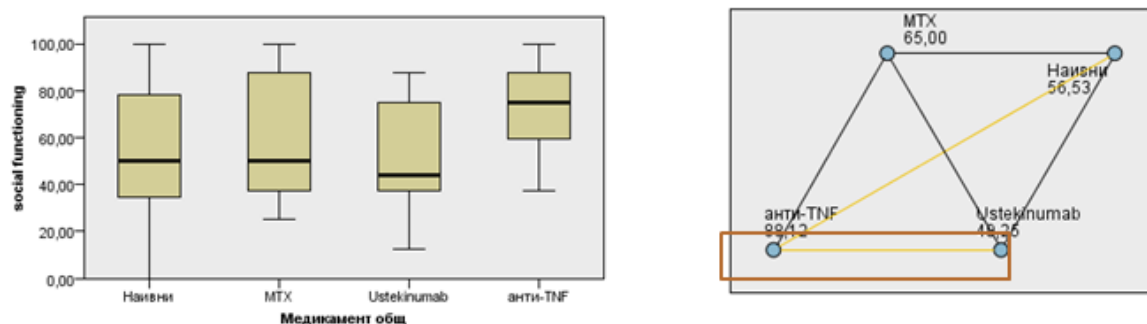
Не направен анализ на пациентите по няколко от частите на SF-36 – физикална компонента (PCS), социално функциониране (SCS) и ментално здраве (MCS). Установяват се сигнификантно по-високи стойности за PCS при лекуваните с anti-TNF спрямо наивните пациенти ($p < 0.001$); и тенденция към такива за Ustekinumab ($p = 0.065$) – фиг. 24.



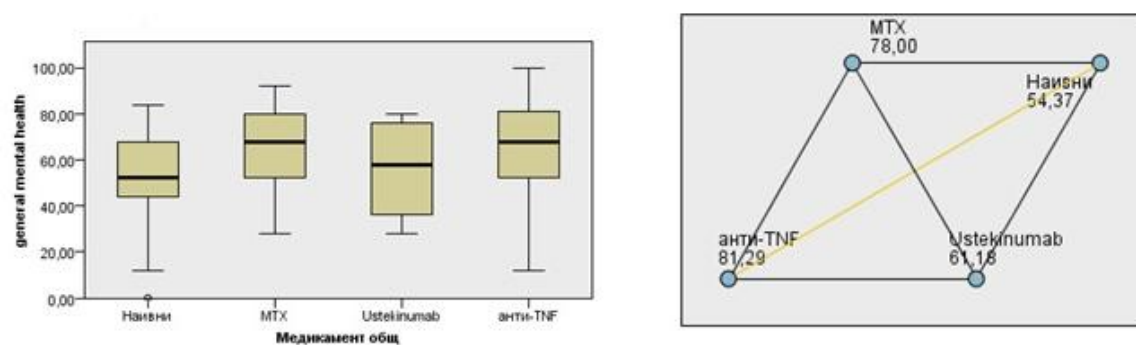
Фиг. 24. Сравнение на физикалната функция (SF-36).

При SCS и MCS (фиг. 25 и 26) се получават същите статистически значими резултати – по-високи стойности при лекуваните с анти-TNF спрямо наивните пациенти ($p = 0.011$; $p = 0.001$). При SCS се установиха

още сигнификантно по-високи стойности при лекуваните с анти-TNF спрямо ustekinumab ($p=0.001$)



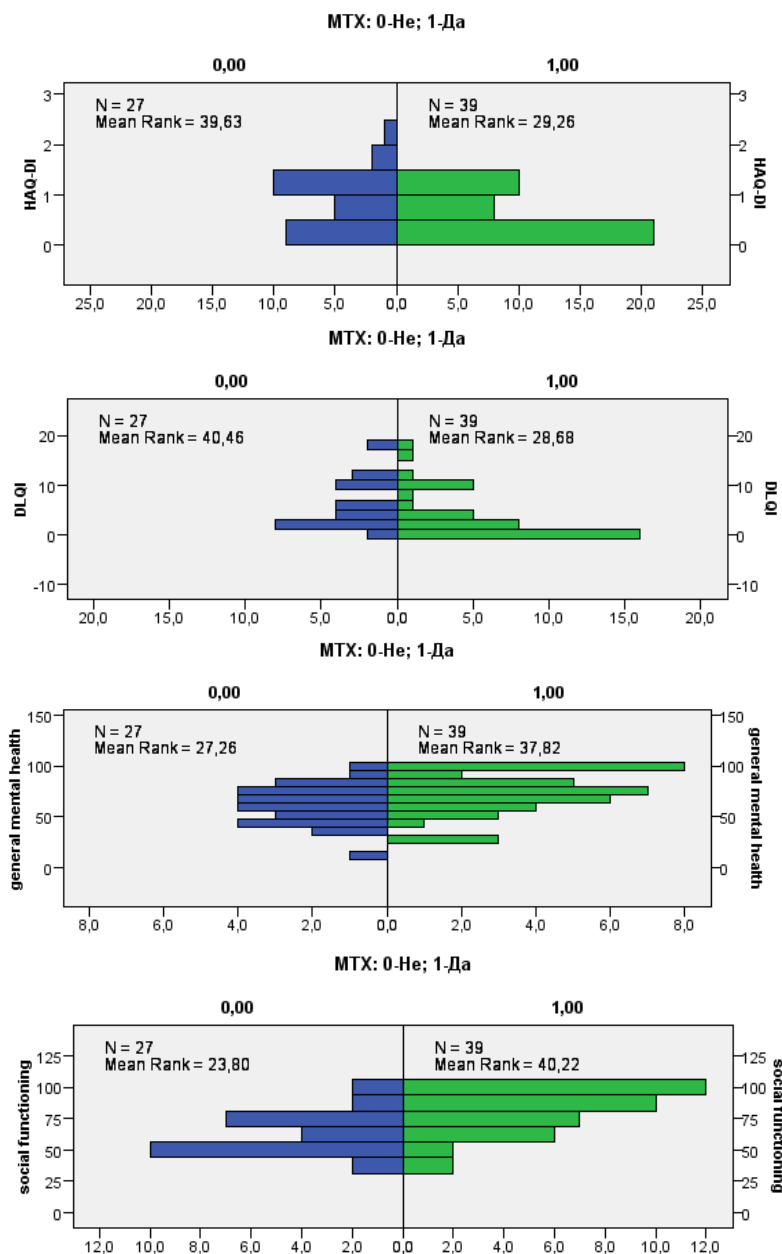
Фиг. 25. Сравнение на SCS.



Фиг. 26. Сравнение на менталното здраве (SF-36).

5.7. Приемачи срещу неприемащи МТХ

В при пациентите, лекувани с анти-TNF, бе направен анализ (фиг. 27 а,б,в,г) на оценката за болка, активност и качество на живот между приемащите и неприемащите метотрексат, като при пациентите на комбинирана терапия се установяват сигнификантно по-ниски нива на HAQ-DI ($U=695$, $p=0.028$), DLQI ($U=338.5$, $p=0.013$) и по-високи такива на SCS ($U=788.5$, $p=0.001$) и MCS ($U=695$, $p=0.028$).

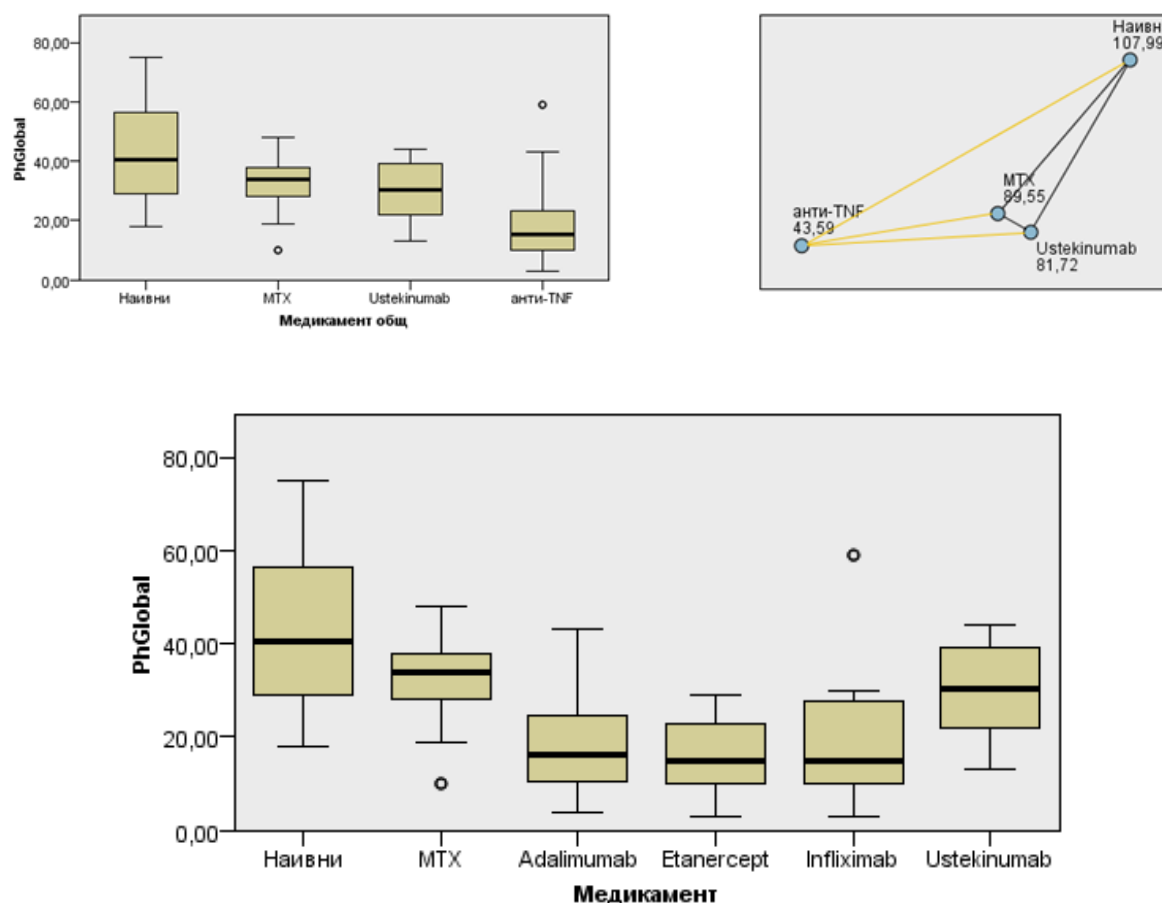


Фиг. 27 а,б,в,г. Сравнение на HAQ-DI, DLQI, MCS, SCS между anti-TNF пациентите приемащи и не приемащи метотрексат.

При сравнение на клиничните показатели се установява, че има сигнификантни междугрупови разлики при всеки показател (съотв. $H(2)=63.367$, $p<0.001$) за PhGA; $H(2)=31.766$, $p<0.001$ за бол. стави; $H(2)=26.380$, $p<0.001$ за от. стави; $H(2)=24.877$, $p<0.001$ за LDI; $H(2)=27.617$, $p<0.001$ за LEI; $H(2)=11.483$, $p<0.001$ за PASI, $H(2)=16.534$, $p=0.005$ за mNAPSI; $H(2)=54.504$, $p<0.001$ за DAPSA; $H(2)=33.672$, $p<0.001$ за CPDAI; $H(2)=54.152$, $p<0.001$ за PASDAS).

5.8. Physician Global Assessment

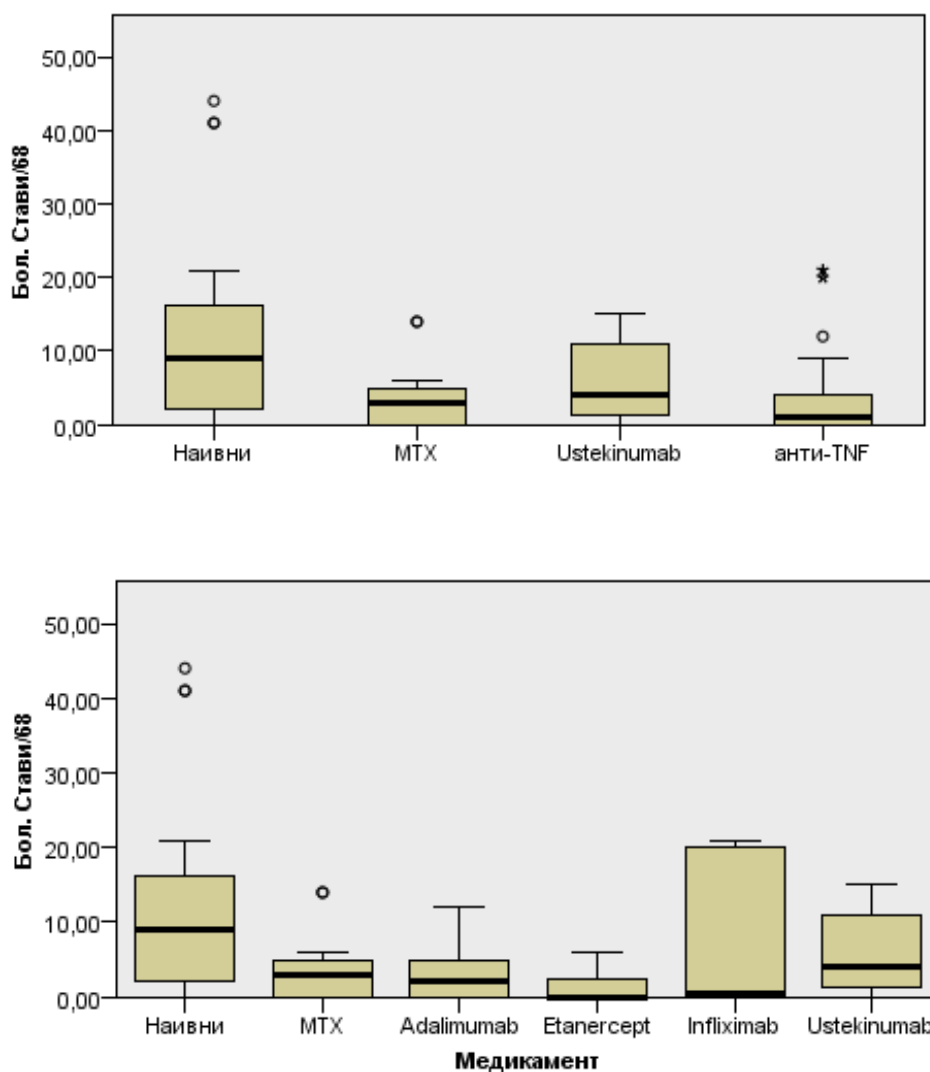
При лекуваните с анти-TNF препарати пациенти се установяват сигнификантно по-ниски стойности на PhGA спрямо лекуваните с MTX ($p < 0.001$) и ustekinumab ($p = 0.002$) и наивните пациенти ($p < 0.001$). Няма статистически значима разлика в оценката на лекаря между пациентите от останалите терапевтични групи и нелекуваните пациенти (фиг. 28).



Фиг. 28. Сравнение на PhGA между групите пациенти.

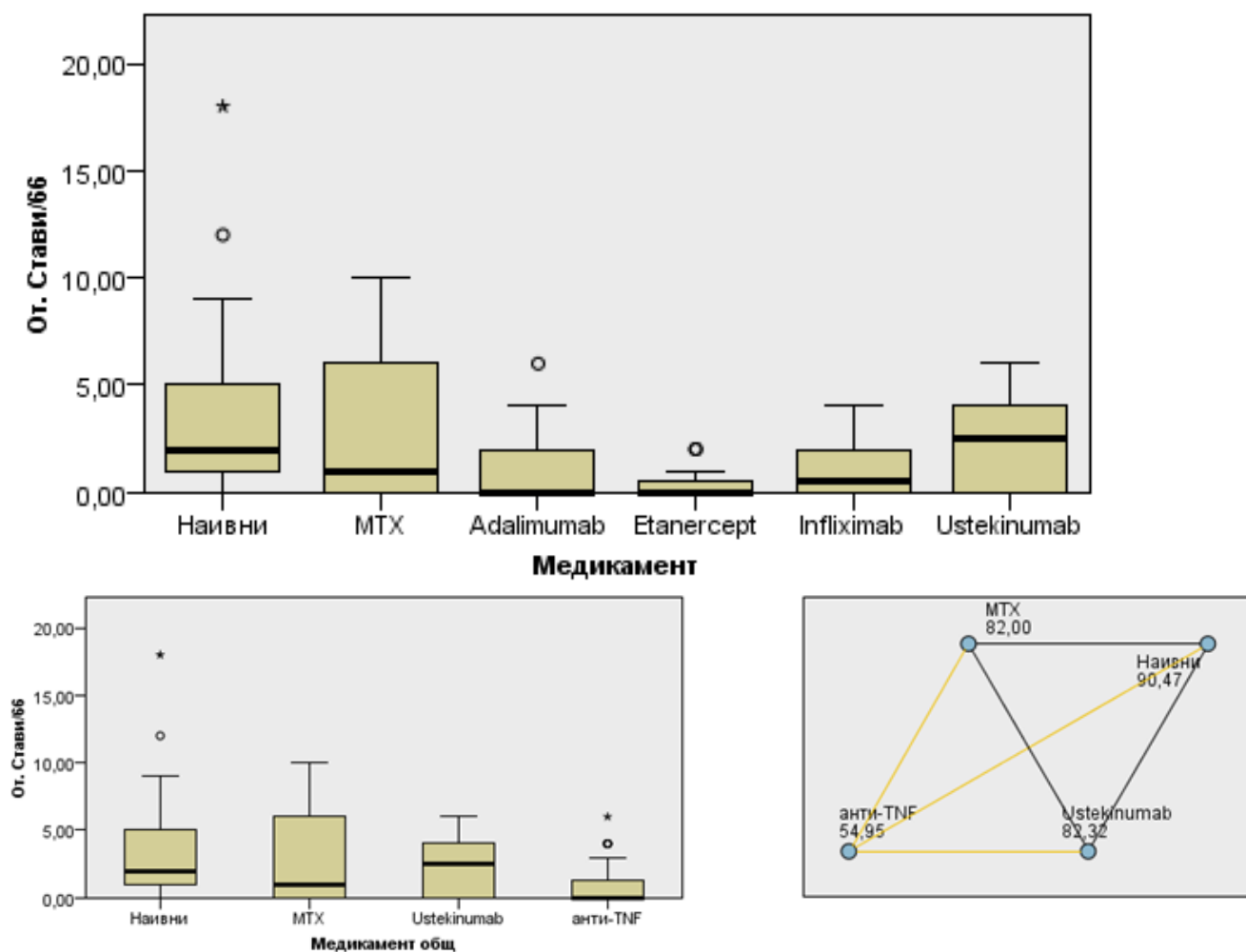
5.9. Болезнени и оточни стави

Установяват се сигнификантно по-ниски стойности на брой болезнени стави при etanercept ($p < 0.001$), adalimumab ($p = 0.008$) и methotrexate ($p = 0.024$) спрямо нелекуваните пациенти (фиг. 29). При пациентите, лекувани с etanercept, се установяват и значимо по-ниски стойности спрямо ustekinumab ($p = 0.019$). При сравнение на всички лекувани с анти-TNF пациенти с приемащите ustekinumab тази разлика изчезва.



Фиг. 29. Болезнени стави (лекуваните с анти-TNF са обединени горе и разделени долу).

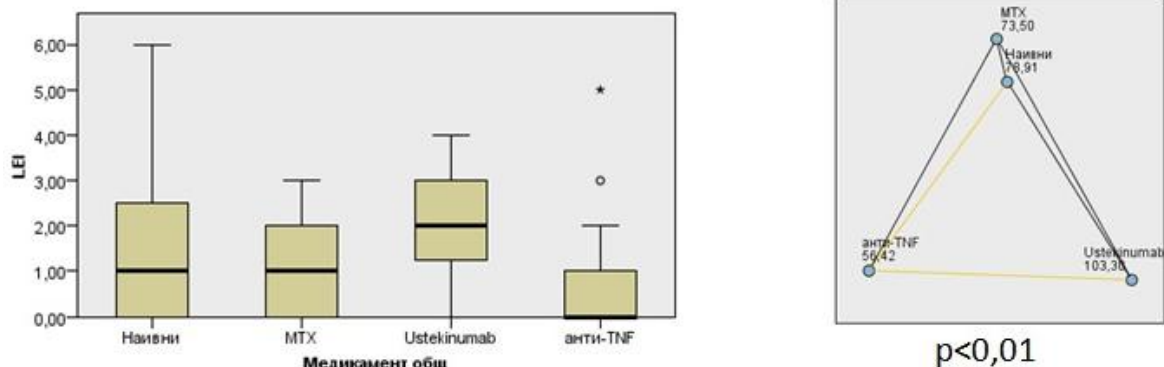
Относно броя оточни стави се установяват сигнификантно по-ниски стойности при лекуваните с etanercept спрямо наивни ($p < 0.001$), лекувани с MTX ($p = 0.012$) и ustekinumab ($p = 0.015$), както и при adalimumab спрямо нелекувани ($p = 0.049$). При сравнение на анти-TNF групите като цяло с останлите групи се отчитат значително по-ниски стойности на оточни стави спрямо нелекуваните ($p < 0.001$), лекуваните с MTX ($p = 0.030$) и лекуваните с ustekinumab ($p = 0.038$) (фиг. 30).



Фиг. 30. Сравнение на оточни стави между отделните групи пациенти; пациентите, лекувани с анти-TNF са разделени (горе) и обединени (долу вляво); представено е сравнение по двойски (долу вдясно).

5.10. Ентезит (Leeds Enthesitis Index)

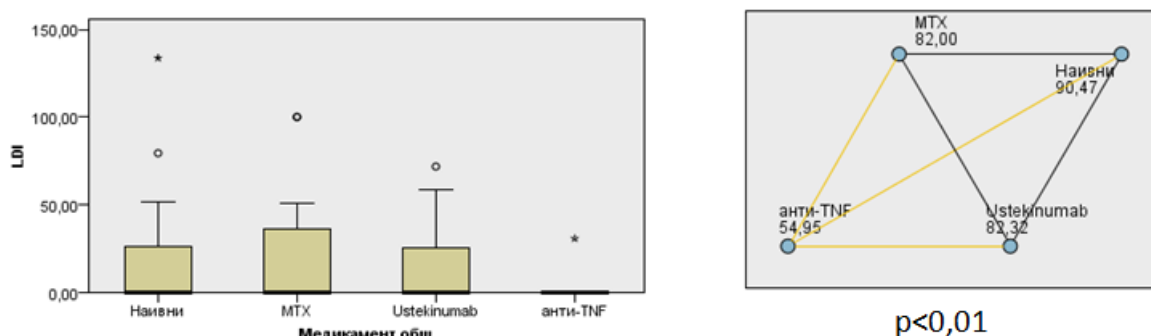
При оценка на LEI пациентите, лекувани с анти-TNF препарат, бяха групирани в една група (фиг. 31). Установяват се статистически по-ниски стойности при пациентите, лекувани с анти-TNF групата, спрямо нелекувани ($p=0.004$) и ustekinumab ($p<0.001$).



Фиг. 31. Сравнение на LEI.

5.11. Дактилит (Leeds Dactylitis Index)

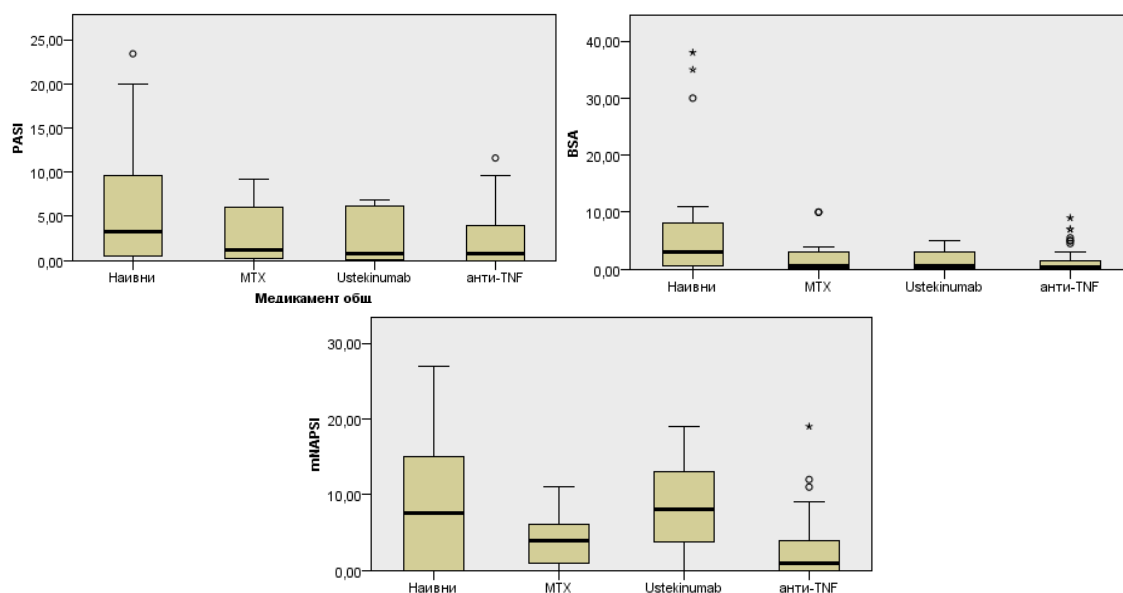
При оценка на LDI се отчитат статистически значимо по-ниски стойности при пациентите, лекувани с anti-TNF спрямо наивните ($p < 0.001$); лекуваните с MTX ($p = 0.002$) и ustekinumab ($p = 0.006$) – фиг. 32.



Фиг. 32. Leeds Dactylitis Index при отделните групи.

5.12. Кожно ангажиране

При оценка на PASI се отчитат статистически значими по-ниски стойности при анти-TNF пациентите спрямо нелекуваните ($p = 0.01$). Аналогични резултати се отчитат и относно BSA ($p = 0.001$) и mNAPSI ($p = 0.015$). При оценката на тези индекси не се установяват сигнификантни разлики между пациентите в отделните терапевтични групи (фиг. 33).

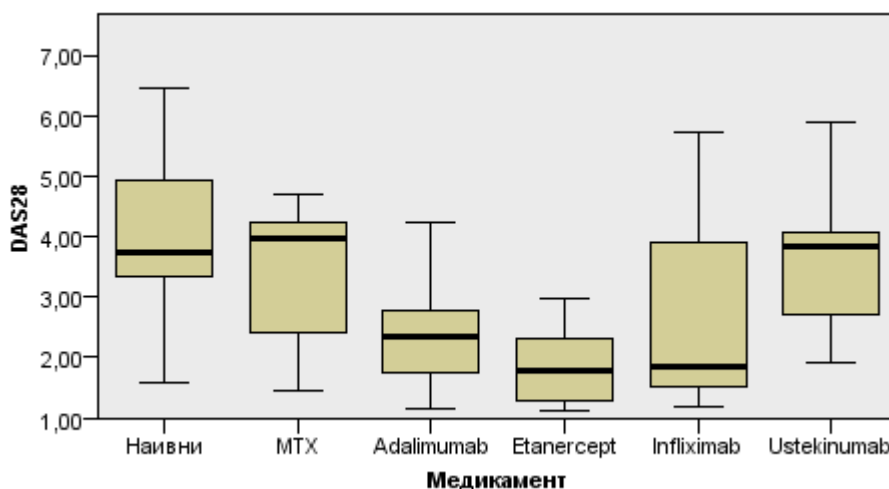


Фиг. 33. Сравнение на кожното ангажиране между групите.

Не се установява разлика между пациентите лекувани с анти-TNF и MTX и монотерапия с анти-TNF относно PGA, болезнени и оточни стави, LEI, LDI, BSA, PASI, mNAPSI. ($p=0.133-0.736$).

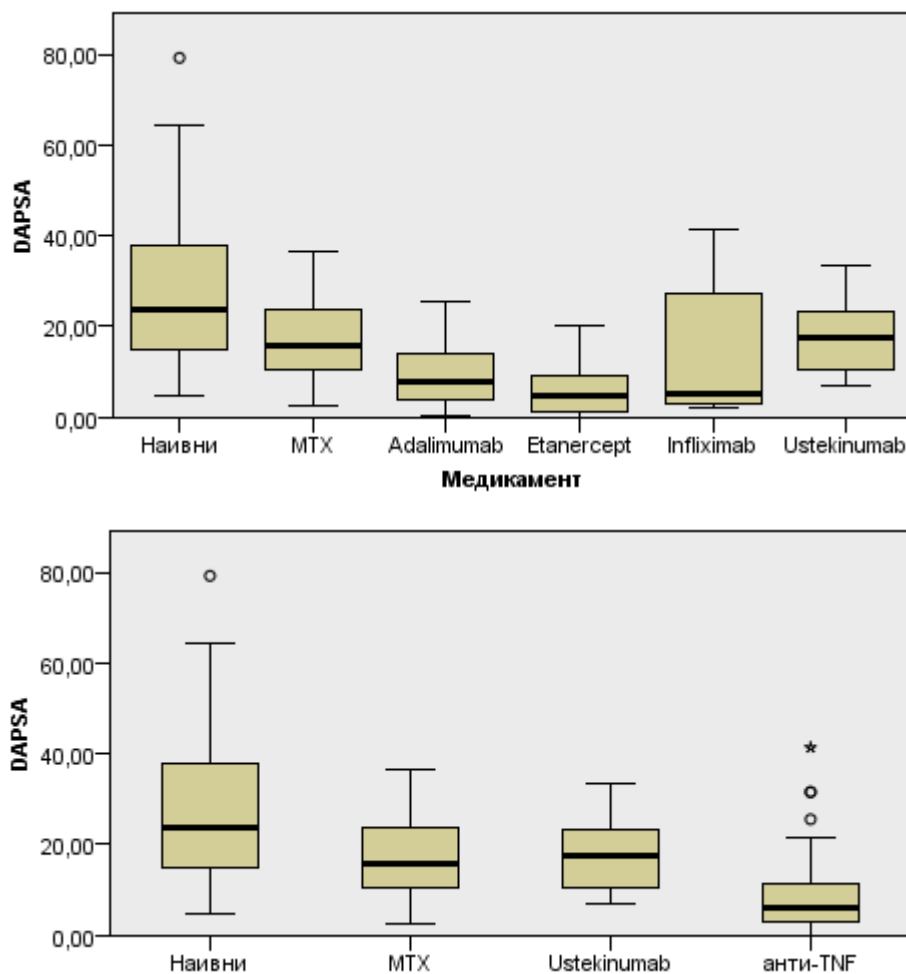
5.13 Индекси за активност

Оцениха се индексите на активност между различните групи. За DAS 28 се установяват значително по-ниски стойности при всички пациенти, лекувани с anti-TNF, спрямо нелекуваните пациенти (etanercept, $p<0.001$; adalimumab, $p<0.001$; infliximab, $p=0.003$), (фиг. 34).



Фиг. 34. Сравнение на DAS-28.

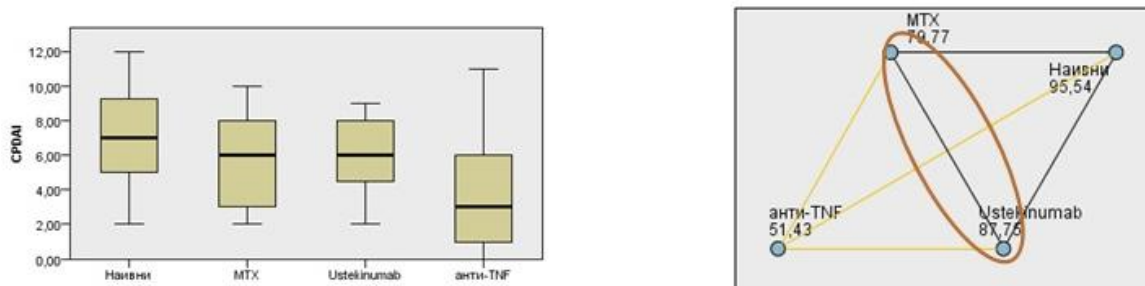
При анализ на DAPSA между групите се установяват сигнификантно по-ниски стойности при всички лекувани с анти-TNF спрямо нелекуваните ($p < 0.001$). При отчитане на всички лекуваните с TNF препарати като една група се отчитат сигнификантно по-ниски стойности на DAPSA спрямо останалите 3 групи пациенти: (anti-TNF-нелекувани; $p < 0.001$; anti-TNF-ustekinumab; $p = 0.001$; anti-TNF-MTX, $p = 0.001$) (фиг. 35).



Фиг. 35. Сравнение на DAPSA между групите.

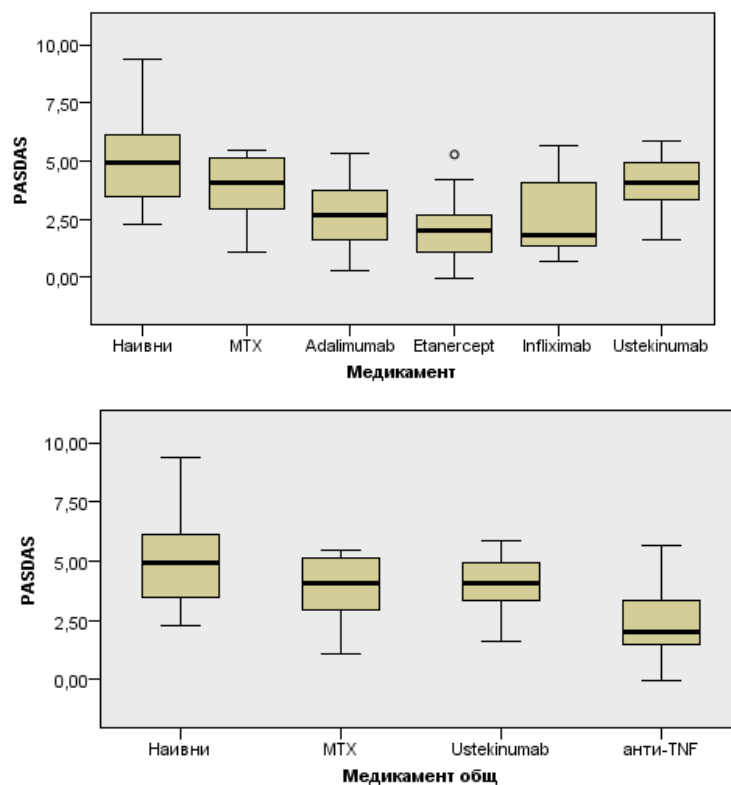
При CPDAI се откриват сходни на предходните резултати. Когато пациентите, лекувани с анти-TNF, се разглеждат поотделно, се установяват статистически значимо по-ниски нива на индекса спрямо нелекуваните (etanercept-нелекувани, $p < 0.001$, adalimumab-нелекувани, $p = 0.016$; infliximab-нелекувани, $p < 0.001$), а при пациентите, приемащи infliximab ($p = 0.015$) и etanercept ($p = 0.021$) – спрямо ustekinumab. При

сравнение на всички анти-TNF групи спрямо останалите отново се установяват статистически значими разлики (anti-TNF-нелекувани, $p<0.001$; анти-TNF-MTX, $p=0.029$; анти-TNF-ustekinumab, $p=0.029$. Не се установяват статистически значими разлики между пациентите, лекувани с MTX и ustekinumab. (фиг. 36).



Фиг. 36. Сравнение на CPDAI.

Резултатите за PASDAS са аналогични на предходните – отчитат се значимо по-ниски нива на PASDAS при пациентите лекувани с анти-TNF спрямо останалите групи ($p<0.001$). При сравнение на отделните анти-TNF групи спрямо останалите групи се установяват значително по-ниски стойности на PASDAS при пациентите, приемащи etanercept и infliximab, спрямо нелекуваните пациенти и ustekinumab, а при adalimumab – спрямо нелекуваните ($p<0.05$) (фиг. 37)



Фиг. 37. Сравнение на PASDAS между групите.

Установява се и висока степен на корелация между четирите индекса за активност при оценка на пациентите, включени в настоящото изследване (табл.14).

Корелации						
			DAS28	DAPSA	CPDAI	PASDAS
Spearman's rho	DAS28	Correlation Coefficient	1,000	,911**	,716**	,848**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000
		N	142	142	142	142
	DAPSA	Correlation Coefficient	,911**	1,000	,763**	,903**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000
		N	142	142	142	142
	CPDAI	Correlation Coefficient	,716**	,763**	1,000	,800**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000
		N	142	142	142	142
	PASDAS	Correlation Coefficient	,848**	,903**	,800**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.
		N	142	142	142	142

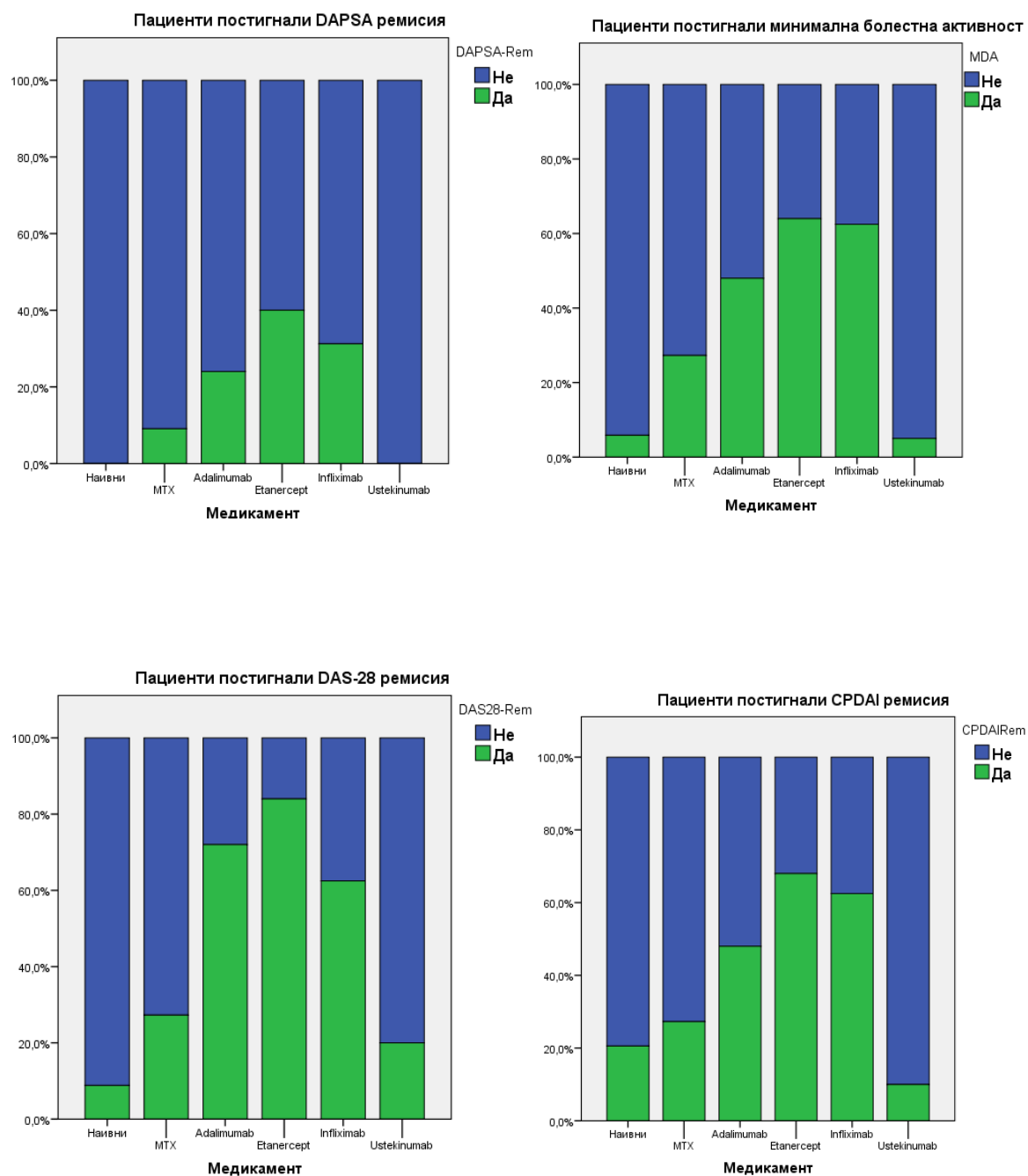
Таблица. 14. Корелации между отделните индекси за активност.

Въз основа на данните за DAS 28, DAPSA, CPDAI, бе определен броят пациенти постигнали ремисия според по-горните индекси. Определи се и броят на пациентите постигнали минимална болестна активност (MDA) (фиг. 38).

Сигнификантно повече пациенти, лекувани с анти-TNF са постигнали DAS 28 , CPDAI, PASDAS ремисия и MDA спрямо пациентите приемащи MTX и ustekinumab ($p < 0.001$). При DAPSA, който включва предимно ставен компонент, се отчита значима разлика само между пациентите, лекувани с анти-TNF спрямо ustekinumab ($p = 0.005$), но не и по отношение на лекуваните с MTX.

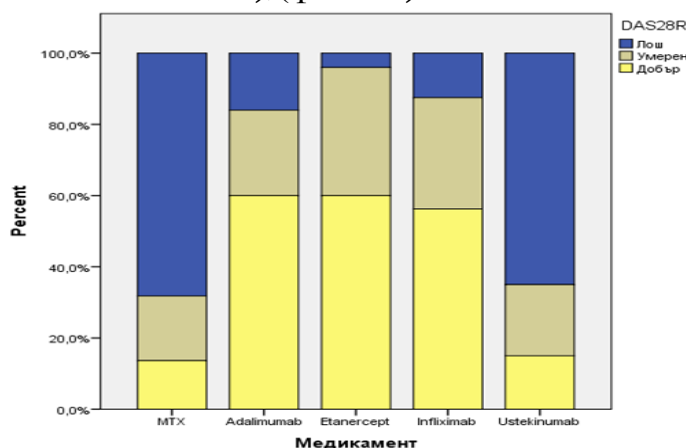
Установи се още, че значително по-малък брой пациенти са в ремисия според DAPSA – 16.2% (23/142), CPDAI – 25,4% (36/142) и

PASDAS – 28,8% (41/142) спрямо DAS28 – 43.7% (62/142) и минимална болестна активност - 33,1% (47/142) ($p < 0.05$).



Фиг. 38. Пропорции на пациентите постигнали минимална болестна активност и ремисия според DAS 28, DAPSA, CPDAI.

При оценка на DAS 28 EULAR отговора значително по-голям брой пациенти, лекувани с анти-TNF са показали добър отговор ($p < 0.05$ anti-TNF-MTX, anti-TNF-ustekinumab), (фиг. 39).



Фиг. 39. EULAR DAS-28 отговор между отделните групи пациенти.

5.14. Връзка между оценката на пациента за ефективността на терапията върху мускулоскелетните и кожни оплаквания със съответните клинични показатели и показатели за качество на живот

Анализира се връзката между предложените аналогови скали за оценка на ефекта на терапията върху мускулоскелетните и кожните симптоми от една страна и предимно „кожните” и „ставни” клинични показатели и показатели за качество на живот.

За оценката на пациента за мускулоскелетните прояви се установява обратна връзка между VAS и брой болезнени/оточни стави, LDI, LEI, DAS-28, DAPSA, CPDAI, PASDAS и CRP. (табл. 15).

			VAS-Th-J	Бол. Стави/68	От. Стави/66	LDI	LEI	DAS28	DAPSA	CPDAI	PASDAS	CRP
Spearman's rho	VAS-Th-J	Correlation Coefficient	1,000	-,432**	-,343**	-,322**	-,436**	-,631**	-,690**	-,621**	-,716**	-,281**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,003
		N	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108

Табл. 15 Корелации между VAS-Th-J и някои клинични показатели и качество на живот.

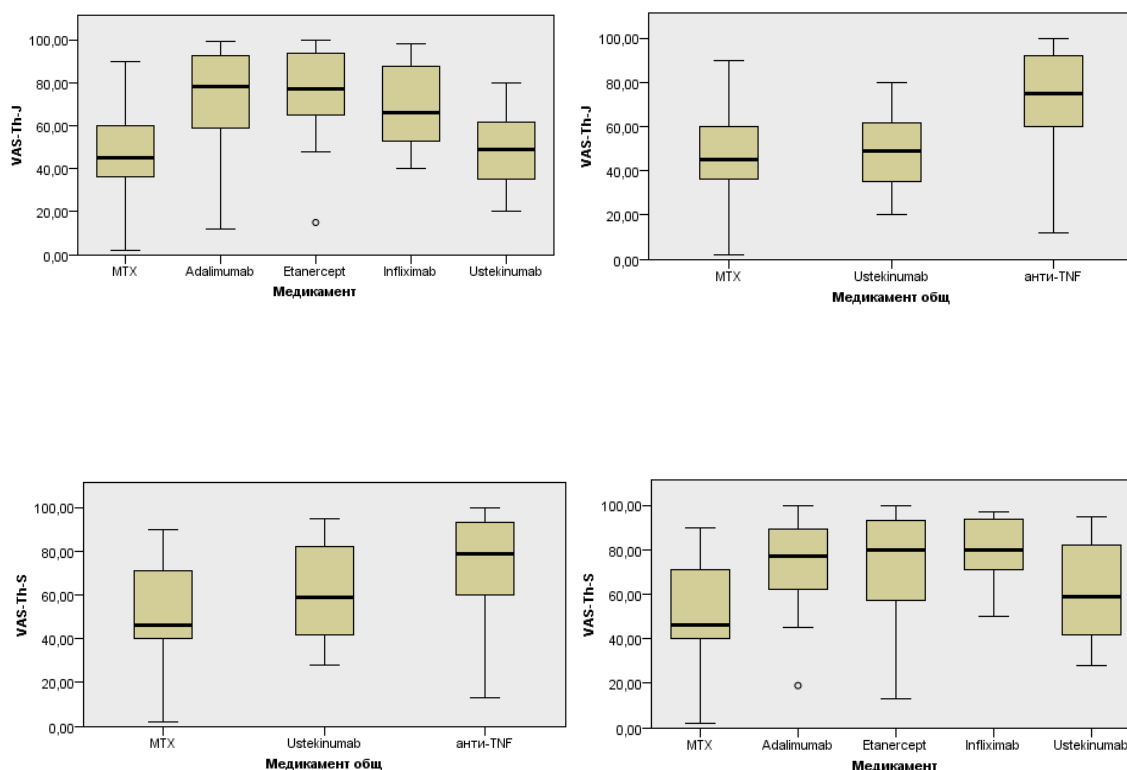
При оценка на терапевтичния ефект върху кожните симптоми се отчита обратна корелационна връзка между VAS-следните въпросници

и индекси – SCS (SF-36), PsAQoL, DLQI, PASI, BSA, mNAPSI, CPDAI, PASDAS (табл. 16).

			VAS-Th-S	DLQI	PsAQoL	PASI	BSA	mNAPSI	PASDAS	CPDAI	social functioning
Spearman's rho	VAS-Th-S	Correlation Coefficient	1,000	-,659**	-,622**	-,419**	-,426**	-,343**	-,617**	-,569**	-,523**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
		N	108	108	108	108	108	108	108	108	108

Табл. 16. Корелации между VAS-Th-S и някои клинични показатели и качество на живот.

При сравнение на VAS-Th-J и VAS-Th-S между групите се установява значима разлика. ($H(2)=33.829$, $p<0.001$, $H(2)=17.894$, $p=0.001$), като при posthoc анализ сигнификантно по-добра оценка за ефекта от терапията върху ставните симптоми са дали пациентите, лекувани с etanercept ($p<0.001$), adalimumab ($p=0.001$), infliximab ($p=0.045$) спрямо лекуваните с MTX, както и лекуваните с etanercept и adalimumab спрямо ustekinumab. (съотв. $p<0.001$; $p=0.002$). При сравнение на всички пациенти, приемащи анти-TNF препарати, с останалите две терапевтични групи се отчитат статистически по-високи стойности на оценката на ефекта на терапията върху ставния синдром ($p<0.001$). При сравнение на VAS-Th-Skin, т.е. оценката на пациента за ефекта на терапията върху кожните симптоми сигнификантна разлика се отчита само между отделните групи пациенти, лекувани с анти-TNF, и метотрексат ($p=0.031$ за etanercept, $p=0.013$ за adalimumab, $p=0.010$ за infliximab) (фиг. 40).



Фиг. 40 Сравнение на оценката на пациента за ефекта на терапията върху мускулоскелетните и кожните прояви между терапевтичните групи.

При сравнение на VAS-Th-J и VAS-Th-S между пациентите лекувани само с анти-TNF и приемащите TNF+methotrexate при последните се отчита сигнификантно по-добра оценка за кожно повлияване от терапията – $U=329.5$; $p=0.010$ (табл. 17).

Ranks				Test Statistics ^a		
	MTX: 0-Не; 1-Да	N	Mean Rank	Sum of Ranks	VAS-Th-J	VAS-Th-S
VAS-Th-J	0	27	30,17	814,50	Mann-Whitney U	436,500
	1	39	35,81	1396,50		
	Total	66				
VAS-Th-S	0	27	26,20	707,50	Wilcoxon W	814,500
	1	39	38,55	1503,50		
	Total	66				
					Z	-1,174
					Asymp. Sig. (2-tailed)	,240

a. Grouping Variable: MTX: 0-Не; 1-Да

Табл. 17. Сравнение между анти-TNF и анти-TNF+MTX по отношение на оценката на ефекта от терапията върху кожните и ставни симптоми.

5.15. Връзка между въпросници за качество на живот и клинични показатели.

Направи се оценка на връзката между някои въпросници и клиничните показатели, както и между въпросници и индекси, в които първите не участват. Установява се статистически значима връзка между DLQI и редица кожни клинични индекси – PASI, BSA, mNAPSI, брой оточни стави, както и с индекси за активност като DAS28, DAPSA и PASDAS. Отчита се връзка и между PsAQoL и болезнени/оточни стави, LDI, LEI, PASI, BSA, DAS 28, DAPSA и PASDAS (табл. 18).

			DL QI	PsAQ oL	Бол. Стави/ 68	От. Стави/ 28	LDI	LEI	PA SI	BS A	mNAP SI	DAS 28	DAPS A	PASD AS
Spearman's rho	DLQI	Correlation Coefficient	1,000	,593**	,291**	,117	,032	,231**	,512**	,533**	,285**	,317**	,371**	,448**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,001	,167	,707	,006	,000	,000	,001	,000	,000	,000
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
	PsAQoL	Correlation Coefficient	,593**	1,000	,481**	,346**	,182*	,519**	,252**	,295**	,122	,538**	,615**	,736**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,030	,000	,002	,000	,155	,000	,000	,000
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142

Табл. 18. Корелации между някои въпросници за качество на живот и клинични индекси.

При корелационен анализ на оценката за болката и глобалната активност на заболяването от страна на пациента се установява сигнификантна връзка с повечето клинични характеристики – болезнени, оточни стави, LEI, LDI, BSA, PASI, mNAPSI, но най-вече с болезнени и оточни стави и ентезит (табл. 19).

Корелации											
			PtPain	PtGlobal	Бол. Стави/68	От. Стави/66	LDI	LEI	PASI	BSA	mNAPSI
Spearman's rho	PtPain	Correlation Coefficient	1,000	,760**	,451**	,455**	,213*	,396**	,181*	,234**	,174*
		Sig. (2- tailed)	.	,000	,000	,000	,011	,000	,031	,005	,042
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142
	PtGlobal	Correlation Coefficient	,760**	1,000	,608**	,509**	,187*	,545**	,174*	,227**	,260**
		Sig. (2- tailed)	,000	.	,000	,000	,026	,000	,039	,007	,002
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142

Табл. 19 Корелационен анализ на PtPain, PtGlobal с клинични показатели.

При извършването на множествен регресионен анализ по отношение на прогностичната стойност клиничните показатели относно PtGA се установи, че сигнификантни предиктори за по-високи стойности на PtGA са LEI (beta = 4.115, p=0.007), оточни (beta = 1.920, p=0.004) и болезнени стави (beta = 0.777, p=0.010); (F(6,131)=13.977, p<0.001, R²=0.390).

Ентезитът (beta = 0.127, p=0.001) и броят оточни (beta = 0.089, p<0.001) са сигнификантни предиктори за нивата HAQ-DI, докато при кожните прояви такава връзка не се откри. (F(6,131)=19.936, p<0.001, R²=0.470).

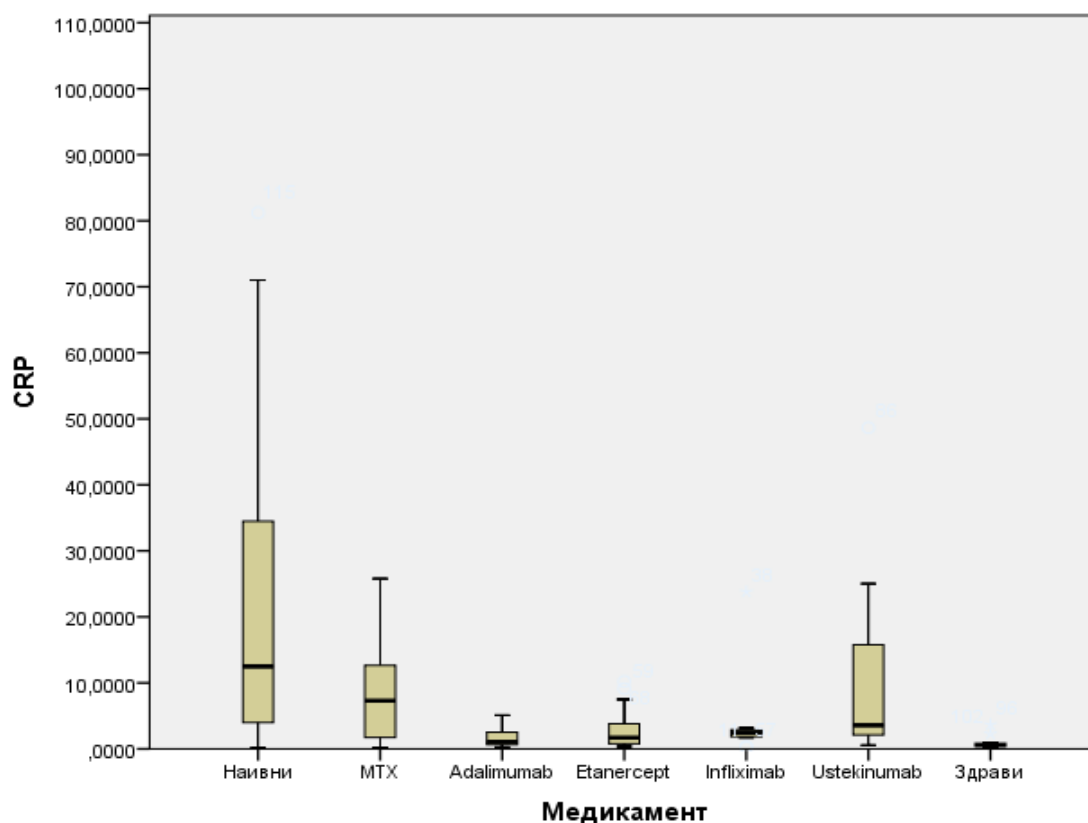
Установи се още, че от клиничните показатели сигнификантни предиктори за стойностите на PsAQoL са ентезит (beta = 1.647, p<0.001), брой оточни стави (beta = 0.427, p=0.012) и PASI (beta = 0.356, p=0.030) (F(6,131)=13.969, p<0.001, R²=0.362).

5.16. Биомаркери – VEGF, COMP, MMP3, CRP.

CRP беше изследван при всички участници в изследването (n=142). При 106 пациенти се изследваха серумните нива на VEGF, COMP, MMP3. За сравнение бяха използвани 13 здрави контроли на сходна възраст и полово разпределение.

Не се установи статистически значима разлика между серумните концентрации на VEGF, COMP и MMP3 между отделните групи – както при отчитане на здравите контроли - (VEGF, $H(2)=6.503$, $p=0.307$; COMP $H(2)=6.527$, $p=0.323$; MMP3, $H(2)=3.212$, $p=0.620$), така и при отчитане само на пациентските групи - VEGF ($H(2) = 6.325$, $p = 0.388$), COMP ($H(2) = 6.536$, $p = 0.366$) и MMP3 ($H(2) = 3.916$, $p = 0.688$).

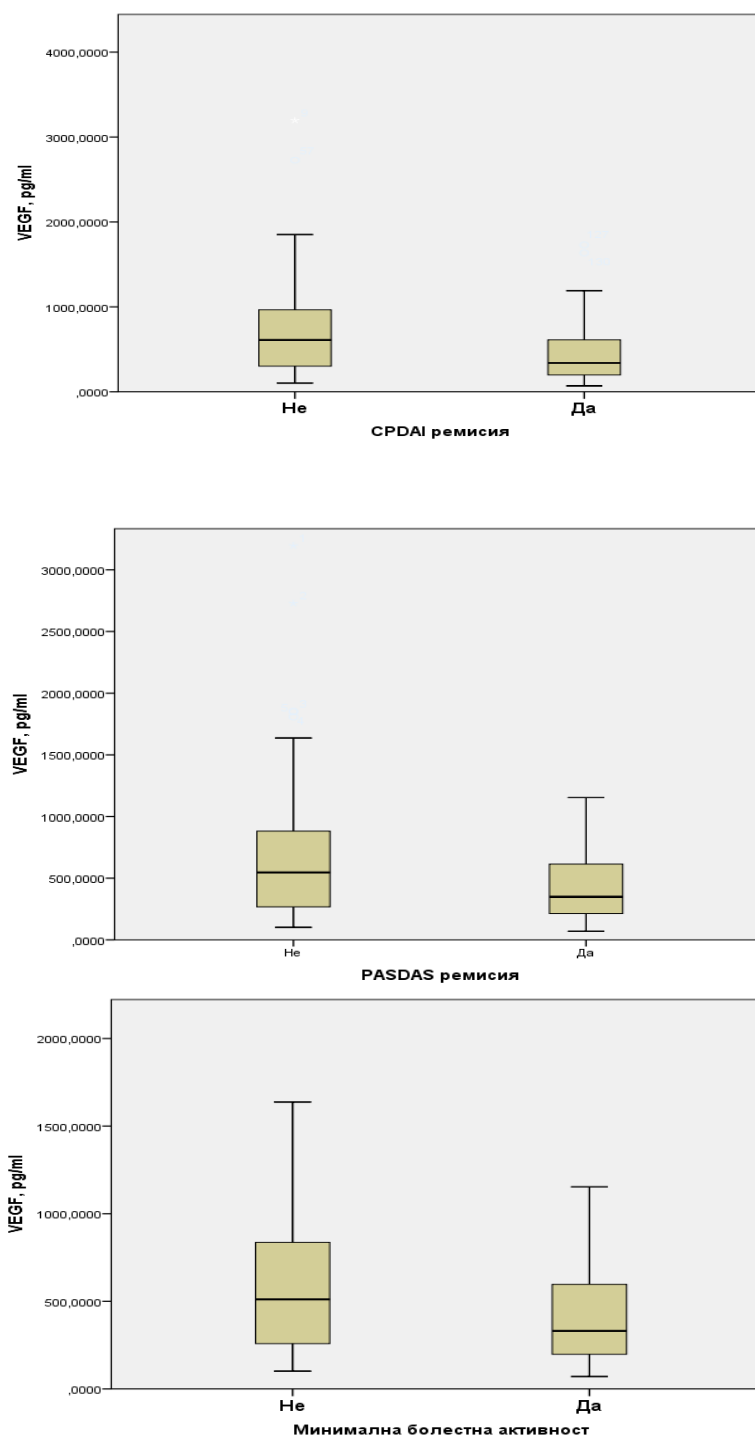
При CRP се отчитат статистически значимо по-ниски нива на CRP при лекуваните с etanercept и adalimumab ($p<0.001$) и тенденция за по-ниски нива при лекуваните с infliximab спрямо нелекуваните($p=0.086$) – фиг. 39. Установихме и сигнификантно по-ниски нива при здравите контроли спрямо лекуваните с MTX ($p=0.037$), ustekinumab ($p=0.015$) и наивните пациенти ($p<0.001$) (фиг. 41).



Фиг. 41. Стойности на С-реактивен протеин.

Бяха сравнени стойностите на биомаркерите между пациентите постигнали ремисия и непостигналите. Установяват се сигнификантно по-ниски серумни концентрации VEGF при постигналите CPDAI ремисия (489.682 срещу 768.991 pg / ml, $p = 0.005$), PASDAS ремисия

(459.72 срещу 726.94 pg / ml, $p = 0.004$), MDA (430.50 pg / ml срещу 619.55 pg / ml, $p = 0.009$) (фиг.42).



Фиг. 42. Сравнение на стойностите на VEGF между постигналите CPDAI, PASDAS ремисия, MDA и активните пациенти.

При същите пациенти (n=106), средните нива на CRP бяха значимо по-ниски при постигналите DAS 28 ремисия (2.13 срещу 20.34 mg/L; $p = 0.001$) и DAPSA ремисия (2.10 срещу 12.82 mg/L; $p = 0.001$), но не и при постигналите CPDAI ремисия (7.40 срещу 13.57 mg/L; $p = 0.201$), PASDAS ремисия (6.26 mg/L срещу 14.86 mg/L; $p = 0.193$) и MDA (6.30 mg/L срещу 14.80 mg/L; $p = 0.161$)

При последващ корелационен анализ при изследваните пациенти се установява връзка между серумните нива VEGF, COMP и MMP-3 с тези на CRP, както и между VEGF и COMP (табл. 20).

Correlations						
			CRP	VEGF, pg/ml	COMP, ng/ml	MMP3, ng/ml
Spearman's rho	CRP	Correlation Coefficient	1,000	,237*	,328**	,213*
		Sig. (2-tailed)	.	,015	,001	,028
		N	142	106	106	106
	VEGF, pg/ml	Correlation Coefficient	,237*	1,000	,318**	,138
		Sig. (2-tailed)	,015	.	,001	,160
		N	106	106	106	106
	COMP, ng/ml	Correlation Coefficient	,328**	,318**	1,000	,034
		Sig. (2-tailed)	,001	,001	.	,731
		N	106	106	106	106
	MMP3, ng/ml	Correlation Coefficient	,213*	,138	,034	1,000
		Sig. (2-tailed)	,028	,160	,731	.
		N	106	106	106	106

Табл. 20. Корелации между VEGF, COMP, MMP-3 и CRP.

При анализ на връзката между VEGF, COMP, MMP3 и клиничните показатели и пациентските въпросници се открива такава между MMP3 и брой оточни стави, COMP – с BSA и PASI, и VEGF с PASI, BSA, CPDAI, PASDAS, HAQ-DI, DLQI и PsAQoL (табл. 21 и 22).

			VEGF, pg/ml	COMP, ng/ml	MMP3, ng/ml	От. Стави/66	PASI	BSA	CPDAI	PASDAS
Spearman's rho	VEGF, pg/ml	Correlation Coefficient	1,000	,318**	,138	,136	,279**	,225*	,239*	,269**
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,160	,164	,004	,020	,014	,005
		N	106	106	106	106	106	106	106	106
	COMP, ng/ml	Correlation Coefficient	,318**	1,000	,034	,204*	,205*	,247*	-,022	-,030
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,731	,035	,034	,010	,824	,762
		N	106	106	106	106	106	106	106	106
	MMP3, ng/ml	Correlation Coefficient	,138	,034	1,000	,255**	,166	,109	,088	,090
		Sig. (2-tailed)	,160	,731	.	,008	,106	,201	,368	,356
		N	106	106	106	106	106	106	106	106

Табл. 21. Корелации на VEGF, COMP, MMP3 и клинични показатели.

			VEGF, pg/ml	HAQ-DI	DLQI	PsAQoL
Spearman's rho	VEGF, pg/ml	Correlation Coefficient	1,000	,331**	,232*	,256**
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,017	,008
		N	106	106	106	106
	HAQ-DI	Correlation Coefficient	,331**	1,000	,537**	,749**
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,000	,000
		N	106	142	142	142
	DLQI	Correlation Coefficient	,232*	,537**	1,000	,593**
		Sig. (2-tailed)	,017	,000	.	,000
		N	106	142	142	142
	PsAQoL	Correlation Coefficient	,256**	,749**	,593**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,008	,000	,000	.
		N	106	142	142	142

Табл. 22. Корелации на VEGF с инвалидизация и пациент-докладвано качество на живот.

Установи се връзка между CRP и брой оточни/болезнени стави, LEI, LDI, PASI, mNAPSI, като последваш множествен регресионен анализ установи, че броят оточни стави е сигнификантен предиктор за по-високи стойности на провъзпалителния маркер ($F(6,145)=14.967$, $p=0.039$, $R^2=0.290$).

6. Обсъждане

Псориатичният артрит е заболяване с множество прояви, които трябва да бъдат внимателно оценявани от лекаря при проследяване на пациентите с това заболяване. Ролята на пациента в хода на процеса на оценяване на заболяването е също много важна, поради което трябва да бъдат използвани стандартизирани въпросници и скали, които да отразяват точно отношението на пациента, но и да са свързани с клиничните показатели. В България голям принос в изследването на пациенти с ПсА има д-р Даниела Димитрова [187].

В клиничната практика все още широко се използват клинични показатели, заимствани от други възпалителни ставни заболявания (главно РА), които за жалост не обхващат всички прояви на заболяването. С разработването на нови терапевтични подходи през последните години нарасна и нуждата за по-комплексна оценка на пациента – клинична активност на заболяване, отговор на терапията, качество на живот. Все по-голямо внимание се обръща на биомаркерите, особено на директно свързаните с патогенетичния процес, за стратификация и прогноза. Целта на дисертацията е да се излезе от сферата на клиничните изпитвания и да се установи ролята на утвърдените през последните години индекси, въпросници и скали в реалната клинична практика. Фокусът е върху биологичните средства, като освен терапевтичен подход при това заболяване.

При анализ на резултатите от сравненията при показателите на качеството на живот се установяват по-добри резултати при почти всички въпросници и скали при лекуваните с анти-TNF препарати пациенти спрямо „златният” стандарт в ксБМАРЛ терапията метотрексат, а в някои анализи – и спрямо лекуваните с ustekinumab, който е един от сравнително новите препарати на пазара.

В настоящото проучване прави впечатление, че при пациентите лекувани с ustekinumab има ниска употреба на МТХ – 25%, което рефлектира, че при навлизането си при лечението на ПсА в кратката характеристика на продукта се споменава, че може да се използва както като монотерапия, така и в комбинация с МТХ. В кратката характеристика на всички анти-TNF се допуска монотерапия, но силно се препоръчва комбинирането с МТХ. Повечето проучвания с анти-TNF включват комбинация с МТХ. В нашата група най-висока употреба на МТХ сред лекуваните с анти-TNF препарати се наблюдава при приемащите infliximab – 75% , което е логично, имайки предвид високата честота на антихимерични антитела при монотерапия. Средната доза на МТХ при всички пациенти, лекувани с препарата, е 13.106 мг, която е сравнително ниска доза спрямо настоящите тенденции за употреба на МТХ в доза 20-25 мг/седмично. Дори и пациентите на монотерапия с МТХ приемат по-ниска доза - 16.136 мг.

При визуалните скали за оценка на болката и глобалната активност, които корелират изключително добре с клиничните показатели, се отчитат по-ниски стойности на anti-TNF препаратите както срещу МТХ, така и срещу ustekinumab. Интерес буди множественият линеарен регресионен анализ относно влиянието на различните клинични показатели на болестта върху перцепцията на пациента относно активността на заболяването. Оказва се, че мускулоскелетните прояви – ентезит, брой оточни и болезнени стави, имат значително влияние върху PtGA, докато при кожните показатели не се открива сигнификантна прогностична връзка.

Оценката на HAQ-DI е от особен интерес, тъй като това е един от основните индекси за оценка на инвалидизацията от дадено заболяване и затова присъства във всички клинични проучвания и все повече в

композитните индекси за оценка на различните заболявания. Настоящият анализ показва, че лекуваните с анти-TNF препарати (etanercept, infliximab, adalimumab) имат по-ниска степен на инвалидизация спрямо нелекуваните, лекуваните с MTX и ustekinumab. Не се установява разлика в HAQ-DI между ustekinumab и метотрексат и наивните пациенти. Регресионният анализ показва, че и тук мускулоскелетни прояви оказват влияние върху формиране на оценката на пациента – ентезит и брой оточни стави.

BASDAI е основен индекс от страна пациента за оценка на анкилозиращия спондилит, но употребата му е широка и при пациентите с ПсА поради общата принадлежност на двете заболявания към серонегативните спондилоартропатии и значителната част на пациентите със спондилит като проява на болестта. Трябва да се отбележи, че BASDAI включва въпроси, които могат да покачат допълнително оценката при активен периферен артрит. Нашите данни сочат, че стойностите на BASDAI са значимо по-високи при пациентите с аксиално засягане, независимо основния фенотип на заболяването. При сравнение на пациентите, лекувани с анти-TNF, и наивни пациенти се установява сигнификантна разлика, като не се открива такава при третираните с ustekinumab по отношение на наивните лица.

DLQI е генеричен въпросник, използващ се за всички кожни заболявания, който почти не се използва в клиничната практика при пациенти с псориатичен артрит. Попълването му изисква не повече от 1-2 минути. В нашето изследване се установява статистически значима разлика между лекуваните с анти-TNF и наивните пациенти, без да има статистически значима разлика между анти-TNF терапията и останалите терапевтични групи, което е очаквано, имайки предвид добре известния им доста добър ефект върху кожните прояви.

PsAQoL е сравнително нов въпросник, който е валидизиран при популации с псориатичен артрит и се използва главно в клинични проучвания. Бързото му попълване и изчисление позволява имплементирането му и в рутинната клинична практика. Настоящото изследване сочи, че пациентите, лекувани с анти-TNF, имат по-добро качество на живот по PsAQoL от наивните и лекувани с ustekinumab. Множествен логистичен регресионен анализ показва, че основни клинични предиктори за стойностите на PsAQoL са броят оточни стави, ентезитът и PASI, което показва, че адекватно обхваща двете основни групи прояви на ПсА.

SF-36 е бавен за попълване и труден за изчисляване въпросник, но показва влиянието на болестта в редици сфери от живота на пациента. При физикалната скала се отчита статистически значимо по-високи стойности (по-добра физикална функция при лекуваните с анти-TNF по отношение на нелекуваните. При лекуваните с ustekinumab пациенти се откриват също по-високи стойности, но без сигнификантност. Подобни резултати се отчитат и при менталните скали, което показва, че биологичното лечение оказва позитивно влияние върху голяма част от сферите на живот на пациентите.

Бяха сравнени стойностите на анализирани въпросници и скали при лекуваните с анти-TNF пациенти, като се направи стратификация по приема на MTX. При приемащите MTX се установяват по-ниски нива на инвалидизация (HAQ-DI), по-добро „кожно” качество на живот, оценено чрез DLQI, и по-добро ментално и социално функциониране, измерено чрез съответните скали на SF-36. Всичко това подкрепя добре известните препоръки за комбиниране на повечето биологични средства с метотрексат.

При оценка на клиничните показатели на много места всички анти-TNF- препарати бяха групирани в една група поради предходните еквивалентни резултати, а и поради всеобщото мнение, че няма значима разлика между ефекта на различните препарати.

Оценяването на псориатичния артрит по 68 болезнени и 66 оточни стави е от изключително значение за точна оценка на ставния статус, а препоръката на OMERACT е да се използва именно този брой. В настоящото изследване пациентите, често имаха ниски ставни числа по DAS 28, а високи такива по ACR 66/68. Това се отразява и в индексите за активност – често пациентът е в ремисия по DAS 28, а с активност, дори и в значителна степен, по DAPSA, CPDAI или PASDAS. При сравнението на ставните числа се установява, че пациентите, лекувани с anti-TNF препарат, имат сигнификантно по-нисък брой от нелекуваните и останалите терапевтични групи. Липсата на статистическа разлика между ustekinumab и нелекуваните пациенти събужда въпроса за еквивалентността на ефекта върху ставите между ustekinumab и анти-TNF препаратите, дори и метотрексат.

Ентезитът и дактилитът са специфична и патогномична черта на серонегативните спондилоартропатии, но особено ентезитът често се пренебрегва в рутинната клинична практика при вземане за решение за терапия с биологично средство.

Съществуват много индекси за ентезит, но лесен за употреба и валидизиран при пациенти с ПсА е Leeds Enthesitis Index, който изисква натиск само на 6 ентезиални точки. Оценката на нашите групи пациенти показва статистически значими по-ниски стойности на LEI при лекуваните с анти-TNF спрямо останалите групи. Отново не се отчита значима разлика между нелекувани и лекувани с ustekinumab. Тук резултатите се различават от ново проучване, представено през 2017 г,

при което ustekinumab превъзхожда анти-TNF препаратите при лечение на активен ентезит. [188]. Сравнително малкият брой пациенти и по-малката продължителност на терапията при нашата кохорта с ustekinumab биха обяснили наблюдаваните от нас резултати.

При оценката на дактилита с LDI, която изисква специален уред – дактилометър, се достига до същите заключения. В практиката, а и често в клиничните проучвания, се използва брой оточни пръсти.

При статистическия анализ на кожното засягане (BSA, PASI, mNAPSI) между различните групи, статистически значима разлика се установява отново само за лекуваните с анти-TNF спрямо наивниците пациенти, но се отчитат тенденции и при лицата, приемащи MTX и ustekinumab, които при по-голяма популация биха придобили друг вид.

Интересни са сравненията на индексите за активност между отделните терапевтични групи. В изследването са ползвани най-новите и валидизирани индекси като CPDAI, PASDAS и DAPSA, чиято цел е да се обхванат по-голям спектър от проявите на болестта.

При оценка на DAS 28 се установяват значително по-ниски стойности при пациентите, лекувани с anti-TNF препарат спрямо наивни пациенти, както и по отношение на приемащите метотрексат и ustekinumab. Същите резултати се отчитат за DAPSA и PASDAS, което показва, че от изследваните препарати, като че ли по-добри ставни резултати се отчитат при лекуваните с anti-TNF. При CPDAI, който обхваща 5 области на заболяването, се отчитат пак по-добри стойности при лекуваните с анти-TNF – както спрямо нелекуваните, така и при лекуваните с ustekinumab и MTX.

Четири индекса за активност имат много добра корелация помежду си $\rho > 0.5$, но квалифицират в ремисия различна част от пациентите. Най-консервативен в това отношение се оказва DAPSA –

16.2% (23/142) от всички пациенти отговаряха на критериите за ремисия. При DAS28 – 43.7% (62/142) от всички пациенти бяха дефинирани като в ремисия, при CPDAI – 25,4% (36/142), а при PASDAS – 28,8% (41/142) минимална болестна активност имаше при 33,1% (47/142) при пациентите. При анализа сигнификантност между процентите постигнали четирите дефиниции за ремисия и минимална болестна активност имаше между пациентите лекувани с анти-TNF препарати и останалите групи. Базирайки се ретроспективен анализ на стойностите на DAS 28 преди започване на биологична терапия по НЗОК, бяха изчислени процентите пациенти постигнали EULAR DAS 28 добър, умерен и лош отговор. Не бе открита сигнификатна разлика между пациентите, лекувани с анти-TNF препарати, като при последните се установява сигнификатно по-висок процент на EULAR DAS 28 добър отговор спрямо останалите две терапевтични групи.

За пръв път у нас въведохме визуална аналогова скала за оценка на ефекта на терапията върху мускулоскелетните оплаквания и кожните симптоми - VAS-Th-Joints и VAS-Th-Skin. Анализът показва, че VAS-J корелира значимо с брой болезнени/оточни стави, LDI, LEI, DAS-28, DAPSA, CPDAI, PASDAS и CRP, които са предимно мускулоскелетни компоненти, изследвания и индекси. VAS-S корелира значимо със SCS (SF-36), PsAQoL, DLQI, PASI, BSA, mNAPSI, CPDAI, PASDAS, които са предимно или включват „кожни” компоненти. Употребата на MTX е свързана с по-добра оценка относно на кожните симптоми и тенденция за такава при ставните. При сравнение на групите, лекувани с различни препарати, сигнификантна разлика в „ставната оценка” се открива между лекуваните с анти-TNF и всички останали групи, но при оценката за ефекта върху кожните симптоми, разликата между лекуваните с анти-TNF препарати и ustekinumab изчезва.

Базирайки се на литературни данни, бяха тествани няколко избрани биомаркера като маркери за активност на заболяването – съдов растежен фактор (VEGF), хрущялен олигомерен матриксен протеин (COMP) и матриксна металопротеиназа 3 (MMP3). Това са биомаркери, които потенциално отразяват директно патогенетичните промени, и лесното им измерване в серума би спомогнало за оценка на активността на болестта.

В настоящото изследване не бяха установени статистически значими разлики в серумните нива на VEGF, COMP и MMP3 между здравите контроли, нелекуваните и приемащите биологични средства пациенти. Това може да се дължи на сравнително малкия брой пациенти във всяка група. Откри се сигнификантна корелационна връзка между тези три биомаркера и добре известния провъзпалителен маркер С-реактивен протеин, което показва, че те може би отразяват активността на заболяването.

Сигнификантни разлики в нивата на VEGF се установяват относно пациентите постигнали ремисия според PsA-специфичните индекси CPDAI, PASDAS и минимална болестна активност. Всички те включват повечето клинични аспекти на заболяването. При CRP се отчитат сигнификантни разлики относно пациентите, постигнали ремисия по предимно „ставните” индекси – DAS 28 и DAPSA. Регресионният анализ сочи, че от клиничните показатели, броят оточни стави е предиктор за нивата на CRP.

От предложените нови биомаркери, при VEGF се отчитат значими корелации с най-много клинични показатели и пациент-докладвани въпросници – BSA, PASI, PASDAS, CPDAI, HAQ-DI, DLQI. COMP корелира с брой оточни стави, PASI и BSA, което отразява факта, че освен в ставния хрущял, този протеин се експресира и от кожните

фибробласти. MMP-3 се асоциира с броя оточни стави, което е логично, имайки предвид ролята на металлопротеиназата в патогенезата на възпалителните артропатии.

В заключение може да се каже, че от избраните биомаркери VEGF и в по-малка степен MMP3 и COMP имат потенциална стойност за проучване при пациентите с псориатичен артрит, особено в клинични проучвания. В по-големи кохорти VEGF би могъл да се тества като биомаркер за отграничаване на пациентите в ремисия от тези с резидуална активност на болестта. Имплементирането в клиничната практика на настоящия етап е скъпо и неоправдано.

При наблюдаваните в контекста на крос-секционен анализ разлики между пациентите, лекувани с различни препарати, се набелязват две тенденции: 1) в настоящата кохорта анти-TNF препаратите имат сходна ефективност; 2) ефективността на ustekinumab относно ставните прояви може би е по-слаба от тази на анти-TNF препаратите.

7. Изводи

7.1. Използваните клинични методи и въпросници за оценка се представят добре в **реалната клинична практика** за различаване ефект-липса на ефект и спомагат за комплексната оценка на пациентите с ПсА.

7.2. Съществува силна връзка между редица елементи от пациент-докладваното качество на живот и клиничните показатели за всички прояви на ПсА, което налага използването на пациентски въпросници в клиничната практика.

7.3. Глобалната оценка на пациента за активността (PtGA) и инвалидизацията (HAQ-DI) се определят предимно от мускулоскелетните клинични прояви – ентезит, болезнени и оточни стави. Ентезитът е важна проява на болестта, която трябва да бъде оценявана и проследявана и включена в критериите за реимбурсация на биологични средства.

7.4. Отчита се висока корелационна зависимост между основните индекси за активност – DAS 28, DAPSA, CPDAI, PASDAS.

7.5. Установява се разлика между обхванатите пациенти от различните критерии за ремисия – значително по-малък брой при DAPSA спрямо MDA, CPDAI и PASDAS, както и при четирите ПсА-специфични индекса спрямо DAS 28.

7.6. Серумните нива на VEGF, COMP, MMP3 имат връзка с провъзпалителния маркер CRP.

7.7. Нивата на VEGF са сигнификантно по-ниски при пациентите, постигнали MDA, PASDAS и CPDAI ремисия, и корелират с PASI, BSA, PASDAS, CPDAI, HAQ-DI, PsAQoL, DLQI, което предполага че VEGF би могъл да се използва като потенциален

маркер за болестна активност. При COMP и MMP-3 се установяват значително по-малко на брой корелации.

7.8. Предложената оценка по VAS за ефекта на терапията върху кожните и ставни симптоми има добра връзка съответно с “кожните” и “ставни” показатели и индекси и би могла да скъси времето за оценка на пациентите.

7.9. Не се открива разлика в резултатите между пациентите лекувани с отделните анти-TNF препарати. Поставя се въпросът за ефектът на ustekinumab върху мускуло-скелетните прояви.

7.10. Прилагането на MTX към терапията с анти-TNF е свързано с по-добро качество на живот и по-ниска инвалидизация при пациентите, лекувани с анти-TNF препарати.

8. Приноси

8.1. Тестване на широк набор от въпросници, клинични индекси и индекси за активност в реалната клинична практика при пациенти с ПсА, лекувани с биологични средства, като са установени клинични предиктори за глобалната оценка на пациента за заболяването и инвалидизацията.

8.2. Предложени и тествани са визуални аналогови скали за оценка на терапевтичния ефект в двете основни области на ПсА – кожно и мускулоскелетно засягане.

8.3. За пръв път при български пациенти с ПсА са изследвани биомаркери, тясно свързани патогенетичния процес, като е сравнена връзката им с широк набор клинични показатели и оценки за качеството на живот.

8.4. Потвърждава се сходната ефективност между анти-TNF препаратите се повдига въпросът за еквивалентността с анти-IL12/23 особено относно мускулоскелетните прояви.

9. Библиография

1. Krueger G, Ellis CN: Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment, *J Am Acad Dermatol* 53(Suppl 1):S94– S100, 2005.
2. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:573.
3. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1167-170.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008;35:1354-8.
5. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Apr 2013;72(4):578-82.
6. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al: Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients, *Q J Med* 62:127–141, 1987.
7. Eastmond CJ: Psoriatic arthritis: genetics and HLA antigens, *Baillieres Clin Rheumatol* 8:263–276, 1994.
8. Elder JT: PSORS1: linking genetics and immunology, *J Invest Dermatol* 126:1205–1206, 2006.
9. Gladman DD, Farewell VT: The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model, *Arthritis Rheum* 38:845–850, 1995.
10. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al: Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity, *Arthritis Rheum* 48:1408–1413, 2003.
11. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al: Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2, *Nat Genet* 42:991–995, 2010.
12. Huffmeier U, Lascorz J, Bohm B, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 2009;129:355-8.
13. Rasmussen JE: The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis, *Pediatr Infect Dis J* 19:153–154, 2000.
14. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD: Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma, *J Rheumatol* 17:695–697, 1990.
15. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, et al: Psoriasis: dysregulation of innate immunity, *Br J Dermatol* 152:1098–1107, 2005.
16. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, et al. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:679-91.

17. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1481-4.
18. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000;59:945-53.
19. Peng H, Wright V, Usas A, et al: Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4, *J Clin Invest* 110:751–759, 2002.
20. De Klerck B, Carpentier I, Lories RJ, et al: Enhanced osteoclast development in collagen-induced arthritis in interferon-gamma receptor knock-out mice as related to increased splenic CD11b+ myelopoiesis, *Arthritis Res Ther* 6:R220–R231, 2004.
21. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al: Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 60:316–321, 2001.
22. J. M. H. Moll and V. Wright, “Psoriatic arthritis,” *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 3, no. 1, pp. 55–78, 1973.
23. Jones SM, Armas J, Cohen M, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33:834-9.
24. Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33: 133-8.
25. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med* 1959;27:454-62.
26. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27: 1247-50.
27. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245-50.
28. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al. Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med* 1992;16:1-7.
29. Brockbank J, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker of disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
30. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352: 1137-40.
31. Scarpa R. Peripheral enthesopathies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2259-90.
32. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29: 159-71.

33. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2009;61:233-9.
34. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006;54:2665-73.
35. Vander Cruyssen B, Hoffman IEA, Zmierzak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1145-9.
36. Alenius GM, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 398-400.
37. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, et al. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1056-60.
38. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, et al. Low frequency of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol* 2006;12:226-9.
39. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000;6:6-9.
40. Radtke, M., K. Reich, C. Blome, et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: Results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 683-691.
41. Reich, K., K. Krüger, R. Mössner, M. Augustin. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis, *Br J Dermatol*, 2009, vol. 160: 1040-1047.
42. Ridker, P., D. Morrow. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk, *Cardiol Clin*, 2003, vol. 21: 315-325.
43. Strober, B., C. Teller, P. Yamauchi, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, 2008;159: 322-330.
44. Alenius, G., C. Eriksson, S. Rantapaa. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha — Markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 27:120-123.
45. Chandran, V., R. Cook, J. Edwin, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology*, 2010; 49: 1399-1405.
46. Ribbens, C., M. Porras, N. Franchimont, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment, *Ann Rheum Dis*, 2002, vol. 61: 161-166.

47. Grisar, J., P. Bernecker, M. Aringer, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation, *J Rheumatol*, 2002, vol. 29: 1430-1436.
48. Poole, A. Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2003, vol. 29: 803-818.
49. Poole, A., W. Koopman. Cartilage in health and disease, *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, 2001, 14th ed., Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins, 226-284.
50. Kim, T., M. Stone, U. Payne, et al. Cartilage biomarkers in ankylosing spondylitis: relationship to clinical variables and treatment response, *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 52: 885-891.
51. Tseng, S., A. Reddi, P. Di Cesare. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis, *Biomark Insights*. 2009; 4: 33–44.
52. Dodge, G., D. Hawkins, E. Boesler, et al. Production of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by cultured human dermal and synovial fibroblasts, *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, vol. 6: 435-440.
53. Leibbrandt, A., J. Penninger. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology, *Ann N Y Acad Sci*, 2008, vol. 1143: 123-150.
54. Detmar, M., L. Brown, K. Claffey, et al.: Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptor in psoriasis. *J Exp Med*, 1994; 180:1141-1146.
55. Reece, R., J. Canete, W. Parsons, et al.: Distinct vascular patterns in the synovitis in psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 1481-1485.
56. Espinoza, L., F. Vasey, C. Espinoza, et al.: Vascular changes in psoriatic synovium: a light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum*, 1982; 25: 677-684.
57. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al.: Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 260-8.
58. Drouart M, Saas P, Billot M et al.: High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003; 132:158-62.
59. Ballara S, Taylor PC, Reusch P et al.: Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 2055-64
60. A.M. Fink, E. Cauza, W. Hassfeld et al. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis; *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 305-308
61. van Kuijk AW, DeGroot J, Koeman RC, Sakke N, Baeten DL, Gerlag DM, et al. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: Effects of adalimumab versus placebo. *PLoS One* 2010;5(9) pii:e12556.

62. Vandooren B, Cantaert T, van Lierop MJ, Bos E, De Rycke L, et al. (2009) Melanoma Inhibitory Activity, a biomarker related to chondrocyte anabolism, is reversibly suppressed by proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68(6): 1044–50.
63. Skoumal M, Haberhauer G, Fink A, Steiner A, Klingler A, Varga F, Klaushofer K: Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with psoriasis vulgaris: a marker for unknown peripheral joint involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26:1087-90
64. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Frischmuth K, Fabian B, Dunky A, Kostner K: Short-term infliximab therapy improves symptoms of psoriatic arthritis and decreases concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. *J Clin Pharm Ther* 2006, 31:149-52.
65. Mastroianni, E. Minutilli, A. Mussi et al; Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis; *British Journal of Dermatology*; Volume 153, Issue 3 September 2005 Pages 531–536
66. Andreas Kerschbaumer, Karl Fenzl, Michael Weber et al. Serum Complement C3 Component As a Potential Disease Activity Marker in Psoriatic Arthritis; 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; ABSTRACT NUMBER: 1677
67. Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, Di Muzio G, Ballanti E, Guarino MD, et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of antiTNF treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:23–30.
68. Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC, Mease PJ, Greenberg JD, Kremer JM, et al. Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. *J Rheumatol* 2010;37:2566-72.
69. Anandarajah AP, Schwarz EM, Totterman S, Monu J, Feng CY, Shao T, et al. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:296-301.
70. Dalbeth N, Pool B, Smith T, Callon KE, Lobo M, Taylor WJ, et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: Implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R164.
71. Ng CT, Gibbs A, Murray B, Brady JJ, Bresnihan B, Veale DJ, et al. Bone biomarkers and bone density measurements in patients with inflammatory arthritis prior to and following anti-TNF therapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58 Suppl:S56.
72. Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1999;38:332-7.
73. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al: Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy, *Ann Rheum Dis* 61:905–910, 2002.

74. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, et al: Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination, *Arthritis Rheum* 50:387–394, 2004.
75. Gladman, D. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis, *The Journal of Rheumatology*, 2007, 34, 5: 1167–1170.
76. Taylor, W., D. Gladman, P. Helliwell, CASPAR Study Group, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.*, 2006;54: 2665–2673.
77. Moll, J., V. Wright. Psoriatic arthritis, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1973; 3, 1: 55–78.
78. Cooperating Clinics Committee of The American Rheumatism Association. A seven-day variability study of 488 patients with peripheral rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 1965; 8: 302–334.
79. Gladman, D., P. Mease, P. Healy, et al. Outcome measures in PsA, *The Journal of Rheumatology*, 2007; 34, 5: 1159–1166.
80. Gladman, D., R. Cook, C. Schentag, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada, *The Journal of Rheumatology*, 2004; 31, 6: 1126–1131.
81. Gladman, D., V. Farewell, D. Buskila, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis, *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17, 1: 62–64.
82. Gladman, D., R. Inman, R. Cook, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise—the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis, *The Journal of Rheumatology*, 2007; 34, 8: 1740–1745.
83. Felson, D., J. Anderson, M. Boers, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 727–735.
84. Mease, P., A. Kivitz, F. Burch, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264–2272.
85. Helliwell, P., J. Hetthen, K. Sokoll, et al. Joint symmetry in early and late rheumatoid and psoriatic arthritis: comparison with a mathematical model. *Arthritis Rheum.*, 2000;43: 865–871.
86. Prevoo, M., M. van 't Hof, H. Kuper, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 44–48.
87. Fransen, J., C. Antoni, P. Mease, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.*, 2006; 65: 1373–1378.

88. Clegg, D., D. Reda, E. Mejias, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.*, 1996; 39: 2013-2020.
89. Gladman, D., P. Helliwell, P. Mease, et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 24-35.
90. Gladman, D., B. Tom, P. Mease, V. Farewell. Informing response criteria for psoriatic arthritis. I: Discrimination models based on data from 3 anti-tumor necrosis factor randomized studies. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 1892-1897.
91. Gladman, D., B. Brubacher, D. Buskila, et al. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study, *Clinical and Investigative Medicine*, 1992; 15, 4: 371-375.
92. Gladman D., R. Shuckett, M. Russell. Psoriatic arthritis (PsA)—an analysis of 220 patients, *Quarterly Journal of Medicine*, 1987; 62, 238: 127-141.
93. Alonso, J., A. Perez, J. Castrillo, et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients, *British Journal of Rheumatology*, 1991; 30, 4: 245-250.
94. Veale, D., S. Rogers, O. FitzGerald. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis, *British Journal of Rheumatology*, 1994; 33, 2: 133-138.
95. Garrett, S., T. Jenkinson, L. Kennedy, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index, *The Journal of Rheumatology*, 1994; 21, 12: 2286-2291.
96. Calin, A., S. Garrett, H. Whitelock, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index, *The Journal of Rheumatology*, 1994; 21, 12: 2281-2285.
97. Jenkinson, T., P. Mallorie, H. Whitelock, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The bath AS metrology index, *The Journal of Rheumatology*, 1994; 21, 9: 1694-1698.
98. Anderson, J., G. Baron, D. van der Heijde, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, 2001; 44: 1876-1886.
99. Gladman, D., R. Inman, R. Cook et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise – the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures, *The Journal of Rheumatology*, 2007; 34, 8: 1733-1739.
100. Taylor, W., A. Harrison. Could the bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Care and Research*, 2004; 51, 3: 311-315.
101. Fernández-Sueiro, J., A. Willisch, S. P´ertega-D´iaz, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis, *Arthritis Care and Research*, 2010; 62, 1: 78-85.

102. Puzenat, E., V. Bronsard, S. Prey, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2010; 24, suppl. 2:10–16.
103. Ramsay, B., C. M. Lawrence. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis, *British Journal of Dermatology*, 1991; 124, 6: 565–570.
104. Fredriksson, T., U. Pettersson. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid, *Dermatologica*, 1978; 157, 4, 238–244.
105. Langley, R., C. Ellis. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004; 51, 4, 563–569.
106. Feldman S., A. Fleischer Jr., D. Reboussin, et al. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable, *The Journal of Investigative Dermatology*, 1996; 106, 1: 183–186.
107. Kirby, B., D. Fortune, M. Bhushan, et al. The salford psoriasis index: an holistic measure of psoriasis severity, *British Journal of Dermatology*, 2000; 142, 4: 728–732.
108. Berth-Jones, J., K. Grotzinger, C. Rainville, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: psoriasis area and severity index, physician's global assessment and lattice system physician's global assessment, *British Journal of Dermatology*, 2006;155, 4: 707–713.
109. Spuls, P., L. Lecluse, M. Poulsen, et al. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis: quantitative evaluation in a systematic review, *The Journal of Investigative Dermatology*, 2010; 130, 4: 933–943.
110. Farber, E., L. Nall. Nail psoriasis. *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 1992;50:174–178.
111. Elkayam, O., J. Ophir, M. Yaron, D. Caspi. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clinical Rheumatology*, 2000;19: 301–305.
112. Williamson, L., N. Dalbeth, J. Dockerty, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 790–794.
113. Rich, P., R. Scher. Nail psoriasis severity index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003;49: 206–212.
114. Cassell, S., J. Bieber, P. Rich, et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2007; 34: 123–129.
115. Helliwell, P., J. Firth, G. Ibrahim, et al. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2005, 32, 9: 1745–1750.

116. Mease, P. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis.*, 2011;70 Suppl: 177-184.
117. Mease, P., C. Antoni. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis.*, 2005; 64 Suppl: 1178–1182.
118. Mease, P. Psoriatic arthritis: pharmacotherapy update. *Curr Rheumatol Rep.*, 2010;12: 272–280.
119. Helliwell, P., J. Firth, G. Ibrahim, et al. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis, *The Journal of Rheumatology*, 2005, 32, 9, 1745–1750.
120. Fernández-Sueiro, J., A. Willisich, S. P´ertega-D´IAZ, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis, *Arthritis Care and Research*, 2009, 61, 3, 386–392.
121. Gladman, D., V. Chandran. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto psoriatic arthritis program, *Rheumatology*, 2011, 50, 1, 25–31.
122. Healy P., P. Helliwell. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis, *Arthritis Care and Research*, 2008, 59, 5, 686–691.
123. Daltroy, L., M. Larson, W. Roberts, M. Liang. A modification of the health assessment questionnaire for the spondyloarthropathie, *J Rheumatol*, 1990; 17, 7: 946–950.
124. Husted J., D. Gladman, J. Long, V. Farewell. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 1995; 13, 4: 439–443.
125. Blackmore, M., D. Gladman, J. Husted, et al. Measuring health status in psoriatic arthritis: the health assessment questionnaire and its modification, *J Rheumatol*, 1995; 22, 5: 886–893.
126. E.Ware Jr., J., C. Sherbourne. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection, *Med Care*, 1992; 30, 6, 473–483.
127. Husted, J., D. Gladman, J. Long, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 1997; 24, 3: 511–517.
128. Finlay A., G. Khan. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use, *Clin Exp Dermatol*, 1994; 19, 3: 210–216.
129. Mease, P. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management, *Ann Rheum Dis*, 2011; 70, 1: 177–184.
130. Mease, P., C. Antoni. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64, suppl. 2: 1178–1182.
131. Mease, P. Psoriatic arthritis: pharmacotherapy update, *Current Rheumatology Reports*, 2010; 12, 2: 272–280.

132. The EuroQol Group, EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life, *Health Policy*, 1990; 16, 3: 199–208.
133. Cauli, A., D. Gladman, A. Mathieu, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study, *J Rheumatol*, 2011; 38, 5: 898–903.
134. Dworkin, R., D. Turk, K. Wyrwich, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, 2008; 9:105–121.
135. Eberl, G., A. Studnicka-Benke, H. Hitzelhammer, et al. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA), *Rheumatology*, 2000; 39, 2: 148–155.
136. Nell-Duxneuner, V., T. Stamm, K. Machold, et al. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69, 3: 546–549.
137. Schoels, M., D. Aletaha, J. Funovits, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69, 8: 1441–1447.
138. Mumtaz, A., P. Gallagher, B. Kirby, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2011; 70, 2: 272–277.
139. FitzGerald, O., P. Helliwell, A. Mumtaz, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA dataset. *Arthritis Rheum*, 62 suppl: 514.
140. Helliwell P., O. FitzGerald, J. Fransen, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project), *Ann Rheum Dis*, 2013; 72, 6: 986.
141. Helliwell, P., O. FitzGerald, P. Mease, and D. D. Gladman. GRAPPA responder index project (GRACE): a report from the GRAPPA, 2011 Annual Meeting, *J Rheumatol*, 2012; 39, 11: 2196–2197.
142. Coates, L., J. Fransen, P. Helliwell. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69, 1: 48–53.
143. Coates L., R. Cook, K. Lee, et al. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort, *Arthrit Care Res*, 2010; 62, 7: 970–976.
144. Coates L., P. Helliwell. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data, *Arthrit Care Res*, 2010; 62, 7: 965–969.
145. Fries, J., P. Spitz, R. Kraines, H. Holman. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1980; 23:137–145.
146. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS ONE* 2015;10:e0123582. doi:10.1371/journal.pone.0123582

147. Strand V, Sharp V, Koenig AS, et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1143–50. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200387
148. Soriano ER, McHugh NJ: Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review, *J Rheumatol* 33:1422–1430, 2006
149. Ritchlin CT: Therapies for psoriatic enthesopathy: a systematic review, *J Rheumatol* 33:1435–1438, 2006.
150. Helliwell PS: Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis: a systematic review, *J Rheumatol* 33:1439–1441, 2006.
151. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl. 61):S21-3.
152. Palmer TM, Trevethick MA. Suppression of inflammatory and immune responses by the A(2A) adenosine receptor: an introduction. *Br J Pharmacol* 2008; 153(Suppl. 1):S27-34.
153. Spurlock CF 3rd, Aune ZT, Tossberg JT, et al. Increased sensitivity to apoptosis induced by methotrexate is mediated by JNK. *Arthritis Rheum* 2011;63:2606-16.
154. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, *Rheumatology*, 6th edition, Elsevier 2015
155. Drugbank: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00005>.
156. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression; *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72.
157. PJ Mease, AJ Kivitz, FX Burch, Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *The Journal of Rheumatology* April 2006, 33 (4) 712-721.
158. Lubrano E 1 , Spadaro A , Marchesoni A, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011, 29(1):80-84.
159. Helena Marzo-Ortega, Dennis McGonagle, Philip O'Connor, Paul Emery, Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: A clinical and magnetic resonance imaging study, *Arthritis & Rheumatology*, Volume 44, Issue 9, Sep. 2001, p. 2112–2117
160. W Sterry et al.; Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, *BMJ* 2010;340:c147
161. Philip J. Mease, Dafna D. Gladman, Christopher T. Ritchlin, Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 52, No. 10, October 2005, pp 3279–3289

162. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):476-88.
163. Mark C Genovese, Philip J Mease, Glen T D Thomson et al.; Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy.; *The Journal of Rheumatology* May 2007, 34 (5) 1040-1050;
164. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, et al Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:206-209.
165. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, et al. Open- label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2002;47:506–12.
166. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227–36.
167. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150–7.
168. Arthur Kavanaugh, Iain McInnes, Philip Mease et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study, *Arthritis and rheumatology*, Volume 60, Issue 4 April 2009 P. 976–986
169. Kavanaugh A 1 , Mease P et al., Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL) , *The Journal of Rheumatology*. Supplement [2012, 89:90-93]
170. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:48-55.
171. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure *RMD Open* 2015;1:e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119
172. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs.* 2011;3(6):535-545. doi:10.4161/mabs.3.6.17815.

173. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet*. 2008;371:1665–1674.
174. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) *Lancet*. 2008;371:1675–1684.
175. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118–128.
176. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunyetz R, Kavanaugh A, Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009 Feb 21; 373(9664):633-40.
177. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB; Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin*. 2010 Oct; 26(10):2385-92.
178. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK, PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):780-9.
179. Drugbank: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09029>.
180. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:349-356.
181. Philip J. Mease, M.D., Iain B. McInnes, Ph.D, Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis, *N Engl J Med* 2015; 373:1329-1339 October 1, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1412679
182. McInnes I.B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *The Lancet*, Volume 386, Issue 9999, 19–25 September 2015, Pages 1137–1146
183. Zink A, Thiele K, Huscher D, et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis: a comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:86-90.
184. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675-9.

185. Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, et al. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007;56:2708-14.
186. Wong K, Gladman DD, Husted J, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868-72.
187. Д. Димитрова, Псориатичен артрит, изд. къща Кънчев и СИЕ, 2001 г.
188. Araujo E, Englbrecht M, Hoepken S, et al OP0217 Ustekinumab is superior to TNF inhibitor treatment in resolving enthesitis in PSA patients with active enthesitis- results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:142.