

# РАННА ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ НА ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ



д-р Борислава  
Железарова

Клиника по  
ревматология,  
УМБАЛ „Д-р Георги  
Странски“,  
МУ-Плевен

**П**сориаатичният артрит (PsA) е хронично възпалително заболяване, засягащо от 7 до 42% от пациентите с различни форми на псориазис. Сред европейската популация това са около 22.7%. Заболяването може да дебютира по всяко време, но най-често между 20 и 50-годишна възраст, като обикновено кожните лезии предхождат ставното ангажиране. В по-редки случаи те съвпадат или артритът предшества кожните прояви. Основните мускулно-скелетни прояви на PsA са периферен артрит, аксиален спондилоартрит, асиметричен синовит, ентезит и/или дактилит.

**През 1973 г. Moll и Wright предлагат класифициране на PsA в пет подгрупи:**

- Асиметричен олигоартрит.
- Преобладаващо засягане на дисталните интерфалангеални стави.
- Симетричен полиартрит.
- Преобладаващо аксиално ангажиране.
- Мутилиращ артрит.

**Клиничните симптоми от страна на кожа и нокти** са плакатен псориазис, гутатен псориазис, псориазис пустулоза – плаки с нагнояване, еритродермия псориазиса (обичайно не се комбинира с артрит). Нокътните промени са понякога единствените

**ПСОРИАТИЧНИЯТ АРТРИТ (PsA) е ХРОНИЧНО, ВЪЗПАЛИТЕЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ,** засягащо около 7-42% от пациентите с изявен псориазис. В хода на болестта настъпват деформации и промени в периферните стави и аксиален скелет, водещи до дългосрочно функционално увреждане и влошаване на качеството от живота. Ранната диагностика и комплексно лечение предотвратяват трайната инвалидизация. Клиничните характеристики на псориазиса са вариабилни, част от тях присъстват в проявите на други заболявания като реактивен артрит, недиференциран спондилоартрит, аксиален спондилоартрит, артрит при болест на Крон и хроничен улцерозен колит и др. Общите и припокриващи се черти сред тях усложняват точната ранна диагностика на PsA и своевременното започване на адекватна терапия.

на проява на псориазис, по-чести при пациентите с PsA спрямо тези само с кожно ангажиране. Тук се причисляват: линии на Веаи, левконилия, онихолиза, жълтеникаво-розовото петнисто обезцветяване („oil-drop“ sign), подноктна хиперкератоза, сплнтер хеморагии, петниста лунула, напречно набраздяване, ронене на нокътя, точковидни депресии.

**Извънставните прояви включват:** очно засягане с прояви на конюнктивит и остър преден увеит, налице е повишен риск от сърдечно заболяване и мозъчно-съдова болест спрямо общата популация. При тези пациенти се установяват известните рискови фактори за сърдечно-съдова болест – затлъстяване, диабет, хиперурикемия, хроничното възпаление допълнително допринася за съ-

говата увреда. Други екстраартикуларни прояви, асоциирани с PsA, са възпалителните чревни поражения, лимфедем на горни и долни крайници както и припокриващи заболявания – напр. синдром на SAPHO.

Псориаатичният артрит е силно хетерогенно заболяване, чиито клинични характеристики варират и се наблюдават и при други заболявания. Общите и припокриващи се характеристики на тези заболявания представляват предизвикателство при ранната диагноза, а забавената диагноза е свързана с влошаване на функционалния капацитет и качествата на живот. Ранната диагностика и своевременно лечение, преди появата на структурно увреждане, може да предотврати настъпването на трайна инвалидизация. За ра-

**Ключови думи:**  
псориаатичен  
артрит, ранна  
диагностика, ход  
на болестта,  
лечение

нен псориазичен артрит се говори при прояви на възпалителна ставна симптоматика с давност по-малка от 24 месеца. Обикновено се появява като синовит, артрит и ентезит с постоянен риск от еволюция към ерозивен и деформиращ артрит през първата година от заболяването. Трудно е да се определи кога започва ПсА при отделните пациенти. Обикновено се диагностицира при пациенти с типични псориазични лезии и негативен ревматоиден фактор (RF) с прояви на периферен артрит. Затова като рискови групи за наблюдение се оформят:

- Лица с псориазис с повишен риск от ПсА и фамиленост: някои клинични характеристики, като нокътни депресии, засягане на скалпа и гениталиите, са предиктори за ПсА. Други включват затлъстяване, наличие на артралгия, анамнеза за увеит, пациенти с първа степен роднина с ПсА, носителство на определени хаплотипове от човешки левкоцитни антигени: HLA-B08, HLA-B27, HLA-B38 и HLA-B39.
- Лица с псориазис и асимптоматични синовио-ентезитни промени при образна диагностика: дори и тези без клинични симптоми на артрит, образният анализ чрез ядрено-магнитен резонанс (MRI) или ултразвук (УЗИ) демонстрира аномалии – ентезит, аксиални промени, периферен артрит.
- Лица с псориазис и мускулно-скелетни симптоми, които не се обясняват с други съпътстващи заболявания и нямат аномалии в образната диагностика – наличие на болка в петата, скованост и/или артралгия (Снимки 1 и 2).

**Специфични въпросници**, включващи ключови въпроси за ставни про-



**Фигура 1:**  
Спектър на спондилоартропатиите



Сн. 1



Сн. 2

**Снимка 1:**  
Плакатен псориазис

**Снимка 2:**  
Нокътен псориазис

яви, сутрешна скованост и функция, могат да помогнат при диагностицирането на ранен ПсА. Налични са три представителни въпросника за скрининг на пациенти с псориазис и артрит. Въпросникът за скрининг и оценка на псориазичен артрит Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) е ефективен инструмент за скрининг с чувствителност от 82% и специфичност от 73%. Вторият въпросник Psoriasis and Arthritis Questionnaire (PAQ) може да предвиди ПсА при пациенти с псориазис с чувствителност от 85% и специфичност от 88%. Третият използван въпросник е Toronto PsA

Screening Questionnaire (ToPAS) оценява клиничните характеристики на пациенти с PsA.

Включването на снимки на лезии по кожата и ноктите го отличава от другите въпросници за скрининг. Въпреки че PASE и PAQ са ограничени за откриване на артрит при пациенти с псориазис, ToPAS може да скринира за PsA независимо дали пациентът има псориазис. Неговата чувствителност и специфичност са 94 и 92% – най-високи от трите използвани скали.

През 2006 г. международна група от ревматолози предложи **критериите**

**Снимка 3:**

Мутилиращ  
псориатичен  
артрит



**за класификация на псориатичния артрит (CASPAR)**, които остават настоящите представителни критерии. Те са разработени за използване в клинични изследвания и имат чувствителност и специфичност съответно 91.4% и 98.7%, като високата чувствителност и специфичност предполага, че може да се използва и като диагностика на ранен ПсА.

**Биологичните маркери (биомаркери)** са обективни показатели за диагностика и оценка на промените във физикалния статус на пациента. Към днешна дата няма биомаркери, специфични за ранен ПсА. Налице е отрицателен тест за ревматоиден фактор, който го разграничава от ревматоиден артрит – най-честата форма на аутоимунно ставно възпаление. Налице са други биомаркери с потенциална полезност при ПсА като повишена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), С-реактивен протеин (CRP) и серумен амилоид А в острата фаза (А-SAA), но те са неспецифични възпалителни маркери. Някои цитокини са повишени в синовиалната течност при ПсА с полиартикуларно засягане в сравнение с тези с моноартикулар-

но засягане, като интерлевкин (IL)-1, IL-12p40, интерферон алфа, IL-15 и хемокин лиганд 3, което би могло да разграничи двете групи пациенти с ПсА. Рентгенографската прогресия при пациенти с ПсА корелира с нивата на макрофаг колония-стимулиращ фактор и рецепторен активатор на ядрен фактор капа В лиганд. Нивата на матриксната металопротеиназа (MMP)1, MMP3, MMP13 и тъканни инхибитори на матриксни металопротеинази са също оценявани като биомаркери за възпалителна активност.

Много изследвани молекули са показали разлики в разпространението си при пациенти с псориазис и ПсА, но повечето, дори ако участват в патофизиологията, може да не участват в патогенезата, показвайки само много ниска корелация с болестта. HLA молекулите са единствените молекули, които са идентифицирани като рискови фактори за ПсА. Понастоящем неидентифицирани епигенетични маркери могат да се използват за разграничаване на псориазис от ПсА. IL-22 е един такъв кандидат, чиито нива на метилиране са различни при пациенти само с кожно ангажиране и пациенти с ПсА.

**Образните техники** са по-чувствителни от клиничните изследвания при диагностицирането на синовит и ентезит, както и при оценка на възпалителната активност при ранен ПсА. В началните стадии настъпват възпалителни промени в меката тъкан и костен мозък, които не могат да бъдат открити с помощта на стандартна рентгенография, метод на избор са ултрасонографията и MRI. Доказано е, че пациентите с псориазис и артралгия са изложени на по-висок риск от развитие на ПсА при наличие на положителни сонографски находки за теносиновит, ехографски установеният

активен ентезит се свързва с прогресия на заболяването до активен ПсА. Същевременно половината от пациентите с асимптоматичен псориазис са показали субклинично синовиално или ентезеално възпаление. Най-важните находки, предполагащи ранен ПсА при ултрасонография, са ентезит на метакарпофалангеалните (MP) стави и проксималните интерфалангеални (PIP) стави на ръцете. Диагнозата на аксиално ангажиране изисква MRI. Периферната количествена компютърна томография с висока разделителна способност (HRpQ-CT) е нова техника, използвана главно за диагностика и оценка на прогресията на заболяването (Снимка 3).

При някои пациенти ПсА бързо прогресира до тежко заболяване, докато при други изявените клинични симптоми могат да изчезнат с времето. Ранно стартиралата терапия е от съществено значение за превенция на структурни увреди и инвалидизация. Първите лекарства, които се включват в лечението са нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и метотрексат (MTX). Страничните ефекти, вкл. чернодробна токсичност и потискане на хематопоезата са недостатъци на продължителната терапия с MTX. Лефлуномид, селективен инхибитор на синтеза на пиримидин, със свойството да инхибира активирането и пролиферацията на Т-клетки, подобрява ставните и кожни симптоми на ПсА (макар и с по-малка ефикасност при кожата). Препоръката на EULAR за лечение на псориатичен артрит препоръчва конвенционални синтетични модифициращи заболяването антиревматични лекарства (csDMARDs) като MTX или лефлуномид за периферен артрит с полиартикуларно засягане, моноартрит или олигоартрит с лоши прогно-

тични фактори като структурно увреждане, високи нива на СУЕ и CRP, дактилит или засягане на ноктите. Биологичните DMARDs (bDMARDs) се препоръчват, когато csDMARDs са неефективни. Биологичните лекарствени средства се разпределят в няколко групи. Няколко са антагонистите на тумор некрозис фактор (TNF), утвърдени за лечение на ПсА: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб-пегол, етанерцепт, голимумаб. Анти-IL-17 антители са секукинумаб, иксекизумаб и устекинумаб, имат доказана ефективност при лечение на ПсА с периферно и аксиално засягане. EULAR препоръката за лечение на ПсА препоръчва TNF инхибитори и IL-17 инхибитори за аксиално заболяване като първи избор, тъй като MTX и IL-23 са с ниска ефективност в конкретния случай. IL-12/23 антители са ефективни при периферен артрит, също така IL-17 и превъзхожда TNF инхибиторите за периферен артрит, когато ефикасността на csDMARD е недостатъчна. Същевременно анти-IL-23 антители, вкл. гуселкумаб, ризанкизумаб имат по-малка ефикасност за лечение на аксиално заболяване в сравнение с анти-IL-17 антители и анти-TNF блокери. Доказано е, че лечението на псориазис с псориаатичен артрит с биологични продукти предпазва пациентите от системни възпалителни съпътстващи увреди като сърдечно-съдови заболявания, диабет и абнормен липиден метаболизъм. Необходимо е внимание, тъй като анти-IL-17 инхибиторите могат да причинят изява или влошаване на налично възпалително чревно заболяване. Инхибиторите на Janus Kinase (JAK) се класифицират като таргет-специфични DMARDs (tsDMARDs). Препоръчват се за лечение на ПсА, когато bDMARDs са неефективни, но могат да бъдат използвани и след неуспех

от лечението с csDMARD. JAK инхибиторите тофацитиниб и упадацитиниб са одобрени за употреба ПсА, съобразявайки се с препоръките на EULAR при пациенти на възраст над 65 год. и наличие на сърдечно-съдово заболяване.

Кога да се приложи ранна интервенция като стратегия за промяна на хода на ПсА остава спорен въпрос.

**Съобщава се, че биологичното лечение на пациенти с псориазис без псориаатичен артрит намалява честотата на развитие на псориаатичен артрит.**

Пациентите с псориазис без псориаатичен артрит могат да включват такива с повишен риск или с асимптоматичен артрит с аномалии в образната диагностика, или с недиагностицирани мускулно-скелетни симптоми. Би било важно да се идентифицират пациенти, които се нуждаят от лечение с bDMARDs, за да се предотврати развитието на псориаатичен артрит, но и да се избегне прекомерното лечение. Въпреки това протичането на ПсА е специфично и различните пациенти следват различни курсове на заболяването с непрекъснато разширяващ се и променлив ход. Необходими са нови биомаркери, които дефинират пациентите, които се нуждаят от ранна интервенция, за да се предотврати напълно прогресията на заболяването при тези с лоша прогноза.

Въпреки огромния напредък в терапиите и стратегиите за лечение, все още е неудовлетворена необходимостта от идентифициране на оптималния терапевтичен подход за отделните пациенти с ПсА. Навременната диагноза и терапия са важни за предотвратяване на прогресията на заболяването, структурни увреди и трайна инва-

зивност. Необходими са стандартизирани техники за изобразяване, утвърдени алгоритми за стадирание и проследяване, образна диагностика. Ранната интервенция при ПсА повлиява възпалението и променя хода на заболяването затова е важно да се разграничат пациентите, нуждаещи се от ранна терапия, за да не се черпи ресурс при леко заболяване и да се оптимизират разходите. Все още липсва ефективен инструмент за разграничаване на такива нуждаещи се пациенти и доказателства в подкрепа на това. Работи се върху допълнителни проучвания за патофизиологията, диагностиката и лечението на ранен ПсА. ■

#### Книгопис:

1. Българско дружество по ревматология, Национален консенсус за лечение на Псориаатичен артрит.
2. Практическо ръководство по ревматология, Допълнение I, под редакция на проф. Рашо Рашков гмн.
3. Textbook on Rheumatic diseases, 3th edition, Editors Johannes Bijlsma, Eric Hachulla.
4. EULAR Compendium on Rheumatic diseases, 1st edition, Editor Johannes Bijlsma.
5. Psoriatic Arthritis: State of the Art Review. Coates, L.C.; Helliwell, P.S. Clin. Med. 2017.
6. Enthesitis: A Hallmark of Psoriatic Arthritis. Kaeley, G.S.; Eder, L.Aydin, S.Z.; Gutierrez, M.; Bakewell, C. Semin. Arthritis Rheum. 2018.
7. Early Psoriatic Arthritis: The Clinical Spectrum. Scarpa, R.; Cuocolo, A.; Peluso, R.; Atteno, M.; Gisondi, P.; Iervolino, S.; Di Minno, M.N.; Nicolai, E.; Salvatore, M.; del Puente, A. J. Rheumatol. 2008.
8. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis Clin. Med. 2022, Tomoyuki Hiki, Mayumi Komine and Mamitaro Ohtsuki.
9. The Early Phase of Psoriatic Arthritis. McGonagle, D.; Ash, Z.; Dickie, L.; McDermott, M.; Aydin, S.Z. Ann. Rheum. Dis. 2011.
10. Early Detection of Spondyloarthritis in Patients with Psoriasis by Using the Ultrasonography and Magnetic Resonance Image Hamdy, M.; Omar, G.; Elshereef, R.R.; Ellaban, A.S.; Amin, M. Eur. J. Rheumatol. 2015.
11. Early Origins of Psoriatic Arthritis: Clinical, Genetic and Molecular Biomarkers of Progression From Psoriasis to Psoriatic Arthritis. Pennington, S.R.; Fitzgerald, O. Front. Med. 2021.
12. The STRIPP Questionnaire (Screening Tool for Rheumatologic Investigation in Psoriatic Patients) as a New Tool for the Diagnosis of Early Psoriatic Arthritis. Burlando, M.; Cozzani, E.; Schiavetti, I.; Cicchelli, S.; Repetto, M.; Rossotto, G.; Scaparro, E.; Parodi, A. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2020.
13. EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: Gossec, L.; Baraliakos, X.; Kerschbaumer, A.; de Wit, M.; Molnes, I.; Dougados, M.; Primdahl, J.; McGonagle, D.G.; Aletaha, D.; Balanescu, A.; et al. Update. Ann. Rheum. Dis. 2020.
14. Recent Progress in Molecular-Targeted Therapies. Honma, M.; Hayashi, K. Psoriasis: J. Dermatol. 2021.
15. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review Kamata, M.; Tada, Y. Int. J. Mol. Sci. 2020.
16. JAK Inhibitors and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Campanaro, F.; Batticciotto, A.; Zaffaroni, A.; Cappelli, A.; Donadini, M.P.; Squizzato, A. Autoimmun. Rev. 2021.
17. GRAPPA Treatment Recommendations: An Update From the 2020 GRAPPA Annual Meeting Coates, L.C.; Corp, N.; van der Windt, D.A.; Soriano, E.R.; Kavanaugh, A. J. Rheumatol. 2021.