

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv192489>

Оригинальное исследование



Динамика данных инструментальных методов визуализации ангиогенеза у больных псориазом при терапии метотрексатом: клиничко-прогностическое значение показателей дерматоскопии и ультразвуковой доплерографии

О.А. Притуло, А.А. Петров, Д.В. Бородавкин

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одним из важных патогенетических звеньев псориаза является патологический ангиогенез. В то же время прогностическое значение инструментальных методов в исследовании выраженности ангиогенеза в псориазных бляшках остаётся малоизученным.

Цель исследования — клиническая оценка взаимосвязи между динамикой показателей ангиогенеза (морфометрические показатели сосудистых клубочков и показатели доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе) и показателями клинической эффективности метотрексата в течение 12 месяцев терапии.

Материал и методы. В основу работы положен анализ клинических данных 82 больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести в стадии обострения, которым после первичного осмотра был назначен метотрексат. Пациентам проводили ультразвуковое доплеровское исследование кожи в области псориазных бляшек и цифровую дерматоскопию с изучением характеристик сосудистых локусов ангиогенеза до начала лечения и на 1, 3 и 12-м месяцах терапии метотрексатом.

Результаты. Сравнительный корреляционный анализ динамики показателей дерматоскопии и ультрасонографической доплерографии и индексов, отражающих клиническую симптоматику псориаза, в процессе лечения больных метотрексатом продемонстрировал корреляционные связи средней и сильной степени между значениями среднего диаметра сосудистого клубочка и степенью повышения кровотока в коже в области псориазной бляшки через 1 месяц от начала лечения метотрексатом и значениями индекса PASI через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения ($r=0,54-0,76$, $p=0,002-0,005$), а также между значениями среднего диаметра сосудистого клубочка и степенью повышения кровотока в коже через 3 месяца и индексами PASI и BSI через 6 и 12 месяцев ($r=0,36-0,74$, $p=0,001-0,036$). Исчезновение доплеровских сигналов в коже псориазных бляшек и уменьшение среднего диаметра сосудистых клубочков через 1 месяц от начала терапии в 1,76 [1,38; 2,30] и 1,30 [1,38; 2,30] раза повышают вероятность достижения клинического улучшения псориаза через 3 месяца от начала лечения метотрексатом. Коэффициент корреляционной связи между степенью снижения NAPS1 через 6 и 12 месяцев лечения и динамикой показателей доплеровского кровотока в ногтевом ложе и индекса резистивности артериальных сосудов в ногтевом ложе через 3 месяца от начала лечения варьировал от 0,53 до 0,73.

Заключение. Динамика показателей инструментальных методов изучения патологического ангиогенеза коррелирует с вероятностью достижения клинического улучшения симптомов псориаза под влиянием системной терапии метотрексатом.

Ключевые слова: псориаз; ангиогенез; дерматоскопия; метотрексат; ультрасонография.

Для цитирования:

Притуло О.А., Петров А.А., Бородавкин Д.В. Динамика данных инструментальных методов визуализации ангиогенеза у больных псориазом при терапии метотрексатом: клиничко-прогностическое значение показателей дерматоскопии и ультразвуковой доплерографии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 2. С. 119–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv192489>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv192489>

Original study article

Data dynamics of angiogenesis visualization instrumental methods in patients with psoriasis during methotrexate therapy: Clinical and prognostic value of dermatoscopy and ultrasound dopplerography

Olga A. Pritulo, Alexey A. Petrov, Dmitri V. Borodavchin

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Pathological angiogenesis is one of the important pathogenetic links of psoriasis. At the same time, the prognostic significance of instrumental methods for studying the severity of angiogenesis in psoriatic plaques remains poorly understood.

AIM: Clinical assessment of the correlation between the dynamics of angiogenesis parameters (morphometric parameters of vascular glomeruli and Doppler blood flow in the skin and nail bed) and indicators of the methotrexate clinical efficacy during 12 months of therapy.

MATERIALS AND METHODS: The work is based on the clinical data analysis of 82 patients with moderate and severe psoriasis vulgaris in the acute stage, who were prescribed methotrexate after initial examination. Patients underwent Doppler ultrasound examination of the skin in psoriatic plaques area and digital dermatoscopy to study the characteristics of vascular angiogenesis loci before treatment and at 1, 3 and 12 months of methotrexate therapy.

RESULTS: As a result of comparative correlation analysis of dermatoscopy and ultrasonographic Dopplerography indicators dynamics and psoriasis clinical index values during the treatment of patients with methotrexate, moderate and strong correlations were established between the values of the average diameter of the vascular glomerulus and the degree of increased blood flow in psoriatic plaque area after 1 month of methotrexate treatment and the values of PASI at 3, 6 and 12 months from the start of treatment ($r=0.54-0.76$, $p=0.002-0.005$), as well as between the mean vascular glomerulus diameter values and the degree of skin blood flow increase after 3 months and PASI and BSI indices after 6 and 12 months ($r=0.36-0.74$, $p=0.001-0.036$). Disappearance of Doppler signals in psoriatic plaques skin and decrease in vascular glomeruli average diameter after 1 month from the start of therapy in 1.76 [1.38; 2.30] and 1.30 [1.38; 2.30] times increase the probability of achieving clinical improvement after three months of methotrexate treatment. The correlation coefficient between the degree of NAPSII reduction after 6 and 12 months of treatment and the dynamics of Doppler blood flow in the nail bed and resistance index of arterial vessels in the nail bed after three months from the start of treatment varied from 0.53 to 0.73.

CONCLUSIONS: The dynamics of instrumental methods indicators for studying pathological angiogenesis correlates with the probability of achieving clinical improvement in psoriasis symptoms during systemic methotrexate therapy.

Keywords: psoriasis; angiogenesis; dermatoscopy; methotrexate; ultrasonography.

To cite this article:

Pritulo OA, Petrov AA, Borodavchin DV. Data dynamics of angiogenesis visualization instrumental methods in patients with psoriasis during methotrexate therapy: Clinical and prognostic value of dermatoscopy and ultrasound dopplerography. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(2):119–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv192489>

Received: 20.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Published: 10.03.2023

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время для лечения псориаза средне-тяжёлого и тяжёлого течения предложено большое количество методов системной терапии, включая ацитретин, циклоспорин, а также таргетные и генно-инженерные биологические препараты [1]. В качестве наиболее изученного и доступного препарата первой линии используется метотрексат, обладающий клиническим эффектом в отношении многих проявлений псориаза, включая поражение ногтей, артрит и энтезит [2, 3]. Назначение других препаратов часто предпринимается только при наличии противопоказаний к метотрексату, его неэффективности или непереносимости. В то же время далеко не у всех больных возможно достижение клинического улучшения по критериям тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) под влиянием метотрексата, что обуславливает потребность в создании критериев прогноза терапевтического ответа пациента на метотрексат и другие препараты.

Один из важных патогенетических механизмов псориазического воспаления кожи, ногтей и суставов — патологический ангиогенез — проявляется гипертрофией сосудистой стенки, вазодилатацией и повышением проницаемости сосудов кожи, ногтевого ложа, синовиальной оболочки и энтезисов [4, 5]. Способствуя инициации и поддержанию иммунного воспаления, рекрутизации моноклеарных лейкоцитов в очаги воспаления, усилению митогенеза кератиноцитов, патологически активированный ангиогенез может рассматриваться в качестве объекта оценки напряжённости иммуновоспалительного процесса [6, 7].

В последние годы опубликовано большое количество работ, где продемонстрированы корреляции между клиническими параметрами течения псориаза и различными биомаркерами ангиогенеза, среди которых чаще других используются морфологические характеристики обнаруживаемых при дерматоскопии сосудистых локусов (клубочков) сосочкового слоя кожи в области псориазических бляшек [8–10], показатели ультразвукового доплеровского кровотока в дерме и ногтевом ложе [11–13], однако вопрос о применении маркеров ангиогенеза как прогностических критериев эффективности системной терапии псориаза остаётся неисследованным.

Цель исследования — клиническая оценка взаимосвязи между динамикой маркеров ангиогенеза (морфометрические показатели сосудистых клубочков и показатели доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе) и показателями клинической эффективности метотрексата в течение 12 месяцев терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное нерандомизированное.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие установленного диагноза вульгарного псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степени в стадии обострения при значении показателей PASI >10 и BSA >10%; возраст пациентов старше 18 и моложе 70 лет.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 70 лет; наличие иных форм псориаза, кроме вульгарного, острых инфекционных заболеваний, неконтролируемой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности выше I функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической классификации (New York Heart Association, NYHA), онкологических заболеваний, психических заболеваний; приём системных препаратов (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерных биологических препаратов) для лечения псориаза (псориазического артрита), применение топических препаратов (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина D) в течение 2 недель до обследования; курсы фототерапии в течение последних 2 месяцев.

Критерии исключения: нежелание пациента участвовать в исследовании.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2020 по 2022 год.

Описание медицинского вмешательства

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, осмотр, видеодерматоскопию и ультразвуковое исследование кожи с доплерографией.

В основу работы положены данные обследования 82 больных псориазом. В исследование включали больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени при значении показателя площади и тяжести (индекс PASI) >10 и индекса распространённости псориаза (Body Surface Area, BSA) >10%. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы при отсутствии клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Все больные псориазом с симптомами поражения опорно-двигательного аппарата проходили обследование у ревматолога, которое дополнялось ультрасонографией болезненных и/или припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок на аппарате Esaote

MyLab 50 (Esaote, Италия) с применением линейного датчика с частотой 12–18 МГц.

Клиническое обследование 82 больных было дополнено проведением цифровой дерматоскопии с использованием видеодерматоскопа Dr. Camscope DCS-105 PRO (Sometech, Южная Корея) с увеличением объектива 100х. Каждый пациент акклиматизировался в течение 30 минут в помещении с регулируемой температурой при $24 \pm 1^\circ\text{C}$. У каждого пациента выбирали самую крупную псориатическую бляшку на верхних (в случае отсутствия таковых — на нижних) конечностях и определяли её центр. На каждом дерматоскопическом изображении центра бляшки подсчитывали количество расширенных капилляров в пересчёте на 1 мм^2 . Измеряли диаметр 10 различных капиллярных клубочков и рассчитывали среднее значение диаметра. Результаты дерматоскопии кожи в области псориатических бляшек сравнивали с результатами исследования неповреждённой кожи той же анатомической области.

Всем обследованным больным проводилась ультразвуковая диагностика кожи в области бляшки, ногтевого ложа (в случае поражения ногтей) на аппарате Esaote MyLab One (Италия) с применением линейного датчика с частотой 22 МГц, частотой энергетического доплера 14,3 МГц и частотой повторения импульсов 750 КГц. Перед процедурой все исследуемые находились в состоянии покоя в течение 30 минут для стабилизации кровотока кожи. Датчик помещался перпендикулярно над центром псориатической бляшки, а также в области рядом расположенных участков здоровой кожи. У каждого больного исследовали несколько бляшек, учитывали наиболее выраженные показатели кровотока. У пациентов с поражением ногтей ультразвуковой датчик устанавливался над ногтевой пластиной. Для оценки степени повышения доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе применяли полуколичественную шкалу, где 0 — отсутствие доплеровских сигналов в дерме; 1-я степень (минимальный кровоток) — обнаружение 3 и менее изолированных доплеровских сигналов в поле зрения; 2-я степень (умеренный кровоток) — обнаружение более 3 изолированных сигналов или 1 и более сливающихся сигналов, занимающих менее половины площади поля зрения; 3-я степень (выраженный кровоток) — обнаружение изолированных и сливных доплеровских сигналов, покрывающих более половины поля зрения [14, 15]. В статистическом анализе учитывали наибольшие показатели кровотока, измеренные у определённого больного. У больных с псориатическим поражением ногтей с помощью спектрального доплера проводили измерение скоростных параметров кровотока в артериальных сосудах ногтевого ложа с определением пиковой скорости кровотока, диастолической скорости и индекса резистивности.

Всем больным после первичного исследования был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций

в начальной дозе 10 мг/нед в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг/нед при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приёмом фолиевой кислоты (5 мг/нед внутрь). Пациенты с болевым синдромом в суставах и позвоночнике получали нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. В течение 12 месяцев лечения у большинства больных сохранялась доза метотрексата 15 мг/нед, у 12 больных доза метотрексата была снижена до 10 мг/нед по причине неудовлетворительной переносимости, у 19 больных метотрексат был отменён из-за побочных проявлений. После оценки клинической эффективности метотрексата во временных точках 3, 6 и 12 месяцев при отсутствии положительных результатов проводилась замена препарата на другой.

Повторное клиническое исследование пациентов с оценкой динамики клинических индексов PASI (Psoriasis Area Severity Index), BSA (Body Surface Area), sPGA (static Physician's Global Assessment), DLQI (Dermatology Life Quality Index), DAS28 (Disease Activity Score), LEI (Leeds Enthesitis Index) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) проводилось через 3, 6 и 12 месяцев от начала применения метотрексата. Повторное обследование маркеров ангиогенеза больным, принимавшим метотрексат, проводилось через 1, 3 и 12 месяцев от начала лечения методом видеодерматоскопии с измерением плотности и среднего диаметра капиллярных клубочков, оценкой доплеровского кровотока в дерме в области псориатических бляшек и ногтевого ложа и определением параметров кровотока артерий ногтевого ложа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено в рамках диссертационной работы «Изучение клинического и прогностического значения биомаркеров ангиогенеза у больных псoriasisом при применении системной терапии» (заседание локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» № 4 от 12.04.2022).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 2003, SPSS 15. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовали непараметрические методы анализа данных, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75-го перцентилей). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных количественной шкалой, осуществляли с помощью ранговой

корреляции Spearman. При определении прогностической значимости отдельных биомаркеров ангиогенеза силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Среди обследованных больных было 58 женщин и 24 мужчины, средний возраст составил 43,8 [27,8; 55,2] года. Длительность заболевания от 1 года до 19 лет. Симптомы поражения кожи у обследованных больных были представлены инфильтрированными бляшками (у 81; 98,7%), папулами и бляшками (у 4; 4,8%), средне- и крупнопластинчатым шелушением с поражением кожи верхних и нижних конечностей (у 71; 86,6%), туловища (у 58; 70,7%), волосистой части головы и лица (у 32; 39,0%), ладоней и подошв (у 9; 10,9%), складок (у 5; 6,1%), ногтей с изменениями по типу масляного пятна или напёрстка (у 34; 41,5%). Средние значения показатели индексов PASI, BSA, sPGA, NAPSИ и DLQI у обследованных больных составили соответственно 31,7 [19,4; 40,3], 32,9 [15,2; 47,2], 4,2 [3,9; 4,7], 21,7 [14,5; 34,8] и 20,5 [15,8; 27,4]. Индекс тяжести псориаза ногтей NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index) рассчитывался на основании исследования кистей и стоп без учёта ногтей с ониходистрофией и с установленным диагнозом ониходистрофии другой этиологии.

Диагноз псориатического артрита по результатам ультразвукографии болезненных и/или припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок в соответствии с классификационными критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [16] был установлен в 45 (54,9%) случаях; клинко-ультрасонографические признаки синовита наблюдались у 22 (26,8%) больных, энтезита — у 30 (36,6%); у 12 (14,6%) больных отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтверждённые данными рентгенографии и магнитно-резонансной томографии позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Средние значения индексов активности псориатического артрита у обследованных больных были следующие: DAS28 3,8 [2,9; 4,3], энтезиальный индекс LEI 2,2 [1,5; 2,6], BASDAI 3,1 [2,0; 5,4].

Коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы, выявлены у 37 пациентов: артериальная гипертензия (АГ) — у 23, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 10, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA — у 3, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 4, диабетическая ангиопатия — у 3. У 5 пациентов наблюдалось сочетание АГ и ИБС, у 1 пациента — АГ и диабетической ангиопатии.

Основные результаты исследования

Анализ данных первичного дерматоскопического исследования у больных псориазом позволил установить наличие в наиболее активных псориатических бляшках дилатированных извитых капиллярных сосудов в виде клубочков в проекции удлинённых дермальных сосочков (рис. 1). Плотность капиллярных клубочков варьировала от 29 до 74 мм², а их средний диаметр — от 14 до 36 мкм. При дерматоскопии неповреждённой кожи определялись единичные в поле зрения капилляры, диаметр которых не превышал 8 мкм.



Рис. 1. Видеодерматоскопия: множественные сосудистые клубочки в области псориатической бляшки, ×100.

Fig. 1. Videodermatoscopy: Multiple vascular glomeruli in papillary dermis in psoriatic plaque area, ×100.

При оценке первичного энергетического доплерографического ультразвукового исследования кожи в области псориатических бляшек отмечены признаки повышения кровотока в сосочковом и сетчатом слоях кожи в виде множественных изолированных и сливных доплеровских сигналов по сравнению с отсутствием подобных сигналов в неповреждённой коже (рис. 2, 3). У большинства обследованных (47; 57,3%) наблюдались признаки II (умеренной) степени повышения кровотока, у 23 (28%) — I (минимальной) степени, у 12 (14,6%) — III (выраженной) степени. Среднее значение шкалы градации степени повышения доплеровского энергетического кровотока у пациентов при первичном исследовании составило 1,87.

При оценке данных доплерографии ногтевого ложа у больных с псориатическим поражением ногтей (n=34) признаки повышения кровотока I степени наблюдалась в 12 (35,3%) случаях, II степени — в 18 (52,9%), III степени — в 4 (11,8%). Среднее значение степени повышения кровотока составило 1,76.

У 32 из 34 обследованных больных с признаками поражения ногтей проводилось спектральное доплеровское исследование артериальных сосудов ногтевого ложа в сравнении с характеристиками кровотока в здоровых ногтях. Количественные параметры доплеровского кровотока сосудов ногтевого ложа представлены в табл. 1.

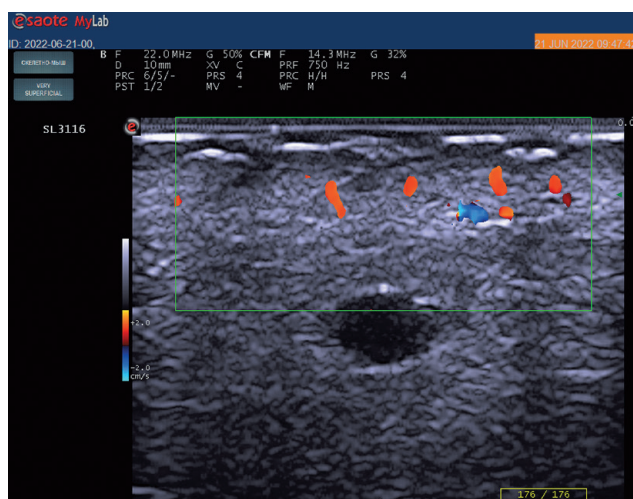


Рис. 2. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера 14,3 МГц, частота повторения импульсов 750 КГц): крупные доплеровские сигналы сливного характера в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие II степени повышения кровотока.

Fig. 2. Ultrasonography using a 22 MHz transducer (doppler frequency 14.3 MHz, pulse repetition rate 750 KGz of signals): Large doppler signals of confluent character in the dermis in area of psoriatic plaque, corresponding to the II degree of increased blood flow.

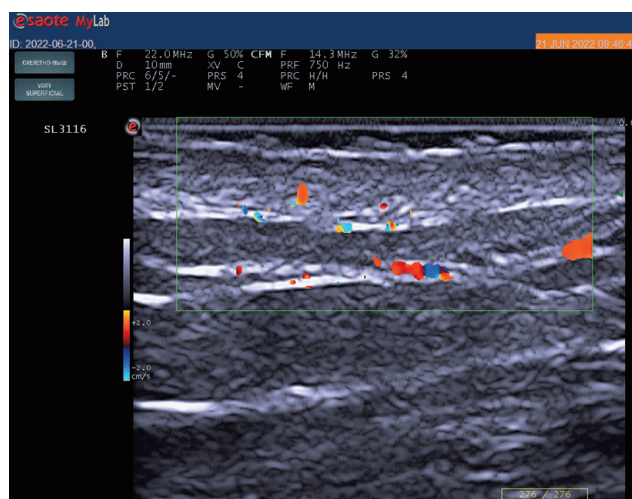


Рис. 3. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера 14,3 МГц, частота повторения импульсов 750 КГц): единичные дискретные доплеровские сигналы в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие I степени повышения кровотока.

Fig. 3. Ultrasonography using a 22 MHz transducer (doppler frequency 14.3 MHz, pulse repetition rate 750 KGz of signals): Single discrete doppler signals in the dermis in area of psoriatic plaque, corresponding to the I degree of increased blood flow.

Таблица 1. Скоростные показатели кровотока сосудов ногтевого ложа у больных псориазом

Table 1. Velocity indicators of blood flow in nail bed vessels in patients with psoriasis

Объект исследования	Пиковая систолическая скорость, см/сек	Диастолическая скорость, см/сек	Индекс резистивности	p^*
Поражённые псориазом ногти больных, $n=32$	8,1 [7,2; 9,3]	3,6 [2,5; 4,1]	0,56 [0,50; 0,65]	0,014
Здоровые ногти больных (контроль), $n=32$	7,8 [7,3; 8,7]	2,9 [2,1; 3,8]	0,63 [0,53; 0,72]	

Примечание. * Достоверность различий между значениями индекса резистивности.

Note: * Reliability of differences between the values of the resistivity index.

При оценке клинических показателей течения псориаза после 3 месяцев лечения почти у всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика, которая отражалась в существенном снижении индексов PASI (с 31,7 [19,4; 40,3] до 15,7 [9,2; 25,7]) и BSA (с 32,9 [15,2; 47,2] до 18,8 [13,5; 23,7]). Клинического улучшения по критериям PASI75 после 3 месяцев терапии достигли более 1/4 пациентов. На 6-м и 12-м месяцах терапии положительная динамика сохранялась. Динамика клинических показателей больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев, представлена в табл. 2.

Наблюдаемое у пациентов клиническое улучшение на фоне терапии метотрексатом сопровождалось снижением выраженности экспрессии маркеров ангиогенеза и признаков доплеровского кровотока (табл. 3).

При этом некоторые статистически достоверные изменения значений маркеров ангиогенеза наблюдались уже через месяц от начала лечения метотрексатом:

при дерматоскопии зафиксировано снижение диаметра сосудистых клубочков в коже (с 25,2 [17,1; 33,7] до 18,9 [14,8; 23,8] мкм; $p=0,02$), при ультразвуковом энергетическом доплеровском исследовании кожи — исчезновение доплеровских сигналов в коже в области наиболее активных бляшек (у 31,7%) и ногтевом ложе в наиболее поражённых ногтях (у 20,6%), при этом до лечения у всех обследованных больных определялись признаки повышенного доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно), снижение среднего значения степени повышения доплеровского кровотока в коже с 1,87 до 1,18 и ногтевом ложе с 1,76 до 1,38 ($p=0,003$ и $p=0,042$ соответственно). В дальнейшем, через 3 и 12 месяцев, тенденция к снижению значений исследуемых дерматоскопических и доплерографических показателей ангиогенеза сохранялась. Через 12 месяцев большинство показателей имели достоверные различия по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2. Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения
Table 2. Dynamics of clinical parameters in patients taking methotrexate during 12 months of observation

Клинический параметр	Период времени от начала приёма метотрексата			
	До начала приёма	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 12
Число больных, продолжающих принимать метотрексат, <i>n</i> (% от начавших терапию)	82 (100)	68 (82,9)	42 (51,2)	37 (45,1)
Индекс PASI	31,7 [19,4; 40,3]	15,7 [9,2; 25,7] <i>p</i> =0,021	5,7 [2,3; 9,1] <i>p</i> =0,001	5,1 [2,9; 7,9] <i>p</i> =0,001
Индекс BSA	32,9 [15,2; 47,2]	18,8 [13,5; 23,7] <i>p</i> =0,029	6,2 [2,4; 11,5] <i>p</i> =0,001	3,2 [1,5; 5,9] <i>p</i> =0,001
Индекс DLQI	20,5 [15,8; 27,4]	12,9 [8,3; 17,1] <i>p</i> =0,034	7,8 [5,2; 12,8] <i>p</i> =0,014	9,5 [6,4; 17,2] <i>p</i> =0,028
Клиническое улучшение по критериям PASI50, <i>n</i> (%)	–	32 (39,0)	37 (45,1)	33 (40,2)
Клиническое улучшение по критериям PASI75, <i>n</i> (%)	–	21 (25,6)	27 (32,9)	23 (28,0)
Клиническое улучшение по критериям PASI90, <i>n</i> (%)	–	8 (9,8)	13 (15,9)	10 (12,2)
Индекс NAPSI	21,7 [14,5; 34,8]	18,3 [13,2; 23,7] <i>p</i> =0,27	9,1 [5,9; 15,1] <i>p</i> =0,02	7,1 [4,0; 12,2] <i>p</i> =0,005
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50, <i>n</i> =34 (%)	–	3 (8,8)	18 (52,9)	20 (58,9)
Индекс DAS28, <i>n</i> =45	3,8 [2,9; 4,3]	2,8 [2,2; 3,7] <i>p</i> =0,018	2,5 [1,9; 3,2] <i>p</i> =0,004	2,7 [2,1; 3,5] <i>p</i> =0,006
Клиническое улучшение по критериям ACR20, <i>n</i> (%)	–	24 (53,3)	32 (71,1)	30 (66,7)
Клиническое улучшение по критериям ACR50, <i>n</i> (%)	–	18 (40,0)	23 (51,1)	21 (46,7)
Клиническое улучшение по критериям ACR70, <i>n</i> (%)	–	8 (17,8)	13 (28,9)	10 (22,2)
Индекс LEI, <i>n</i> =30	2,2 [1,5; 2,6]	1,9 [1,2; 2,3] <i>p</i> =0,18	1,2 [0,7; 1,7] <i>p</i> =0,02	1,0 [0,6; 1,6] <i>p</i> =0,04
Индекс BASDAI, <i>n</i> =12	3,1 [2,0; 5,4]	2,9 [1,7; 5,5] <i>p</i> =0,34	2,7 [1,7; 3,8] <i>p</i> =0,16	2,8 [1,9; 3,6] <i>p</i> =0,23
С-реактивный белок, мг/л	10,3 [3,4; 14,7]	9,5 [2,9; 13,8] <i>p</i> =0,56	4,6 [2,1; 8,7] <i>p</i> =0,045	2,8 [1,2; 3,7] <i>p</i> =0,015

Примечание. *p* — достоверность различий показателей клинического параметра в сравнении с исходным значением до начала терапии метотрексатом. Процент клинического улучшения рассчитывался от общего количества больных, начавших терапию метотрексатом. Средние значения индексов рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом.

Note: *p* — difference significance in the indicators of clinical parameter in comparison with the initial value in patients before the start of methotrexate therapy. The percentage of clinical improvement was calculated from the total number of patients who started methotrexate therapy. The average values of indices were calculated in patients who continued to take methotrexate therapy.

На следующем этапе исследования с целью определения прогностического значения изучаемых биомаркеров ангиогенеза была проведена оценка возможной взаимосвязи между изменениями их значений на ранних сроках лечения метотрексатом (через 1 и 3 месяца) и показателями эффективности лечения через 6 и 12 месяцев. Согласно результатам корреляционного анализа динамики значений биомаркеров ангиогенеза

и показателей клинической эффективности метотрексата в отношении псориазического поражения кожи (табл. 4), корреляционная связь сильной и средней силы отмечена между следующими показателями: средним диаметром сосудистого клубочка и степенью повышения кровотока в коже в области псориазической бляшки через 1 месяц от начала лечения метотрексатом и значениями индекса PASI через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения; средним

Таблица 3. Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения**Table 3.** Dynamics of angiogenesis biomarker values in patients taking methotrexate during 12 months of observation

Показатель	Период времени от начала приёма метотрексата			
	До начала приёма	Месяц 1	Месяц 3	Месяц 12
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	53,5 [34,6; 67,4]	51,9 [31,2; 63,8] <i>p</i> =0,78	44,6 [31,6; 53,3] <i>p</i> =0,04	35,2 [28,2; 42,5] <i>p</i> =0,003
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	25,2 [17,1; 33,7]	18,9 [14,8; 23,8] <i>p</i> =0,02	16,2 [12,9; 22,5] <i>p</i> =0,002	14,2 [12,9; 22,5] <i>p</i> =0,001
Степень повышения кровотока в коже в области псориатической бляшки по данным энергетической ультразвуковой доплерографии, %	0 (отсутствие сигналов)	0	31,7 <i>p</i> =0,001	35,3 <i>p</i> =0,001
	I (минимальная)	28,1	28,0 <i>p</i> =0,78	30,3 <i>p</i> =0,53
	II (умеренная)	57,3	30,5 <i>p</i> =0,003	27,9 <i>p</i> =0,001
	III (выраженная)	14,6	9,7 <i>p</i> =0,11	5,9 <i>p</i> =0,043
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	1,87	1,18 <i>p</i> =0,003	1,04 <i>p</i> =0,001	0,54 <i>p</i> =0,001
Степень повышения кровотока в ногтевом ложе у больных с поражением ногтей по данным энергетической ультразвуковой доплерографии (<i>n</i> =34), %	0 (отсутствие сигналов)	0	20,6 <i>p</i> =0,003	35,3 <i>p</i> =0,001
	I (минимальная)	35,3	32,4 <i>p</i> =0,78	30,3 <i>p</i> =0,56
	II (умеренная)	52,9	35,3 <i>p</i> =0,045	27,9 <i>p</i> =0,001
	III (выраженная)	11,8	11,7 <i>p</i> =0,76	5,9 <i>p</i> =0,001
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе	1,76	1,38 <i>p</i> =0,042	1,04 <i>p</i> =0,001	0,48 <i>p</i> =0,001
Индекс резистивности артериальных сосудов ногтевого ложа по данным спектральной ультразвуковой доплерографии	0,56 [0,50; 0,65]	0,59 [0,52; 0,65] <i>p</i> =0,32	0,61 [0,55; 0,69] <i>p</i> =0,08	0,67 [0,61; 0,72] <i>p</i> =0,006

Примечание. *p* — достоверность различий показателей ангиогенеза в сравнении с исходным значением до начала терапии метотрексатом. Средние значения показателей и процентные величины рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом.

Note: *p* — difference significance in angiogenesis parameters in comparison with the initial value in patients before the start of methotrexate therapy. The average values of indicators and percentage values were calculated in patients who continued to take methotrexate therapy.

диаметром сосудистого клубочка и степенью повышения кровотока в коже через 3 месяца и индексами PASI и BSI через 6 и 12 месяцев.

При оценке зависимости достижения клинического эффекта в отношении псориатической ониходистрофии от значений ультразвуковых параметров ангиогенеза были получены данные о существовании корреляционной связи средней силы между степенью повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе, значением индекса резистивности артериальных сосудов в ногтевом ложе через 3 месяца от начала лечения и значениями индекса NAPS1 через 6 и 12 месяцев лечения (табл. 5).

При сравнении значений ряда показателей ангиогенеза, отражающих их изменения через 1 месяц от начала лечения, в зависимости от факта достижения

больными клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца (табл. 6) достоверные различия определялись только между значениями процентной доли больных с отсутствием доплеровского кровотока и значением среднего диаметра сосудистого клубочка через 1 месяц от начала лечения и достижением PASI50 через 3 месяца.

В дальнейшем был проведён расчёт вероятности достижения клинического эффекта метотрексата на основании изменений значений изучаемых показателей ангиогенеза за три месяца до оценки клинической эффективности. ОШ достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца при наличии следующих критериев, оцениваемых через 1 месяц от начала лечения метотрексатом:

Таблица 4. Коэффициент корреляционной связи (r) между значениями клинических индексов псориазического поражения кожи через 3, 6 и 12 месяцев и динамикой значений биомаркеров ангиогенеза

Table 4. Correlation coefficient (r) between clinical indices of psoriatic skin lesions after 3, 6 and 12 months and dynamics of angiogenesis biomarkers

Биомаркеры ангиогенеза		PASI			BSI		
		3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	исходн.	0,11 <i>p</i> =0,028	0,11 <i>p</i> =0,038	0,21 <i>p</i> =0,031	0,16 <i>p</i> =0,052	0,18 <i>p</i> =0,041	0,13 <i>p</i> =0,027
	1 мес	0,16 <i>p</i> =0,036	0,12 <i>p</i> =0,065	0,26 <i>p</i> =0,035	0,10 <i>p</i> =0,032	0,19 <i>p</i> =0,055	0,14 <i>p</i> =0,027
	3 мес	0,12 <i>p</i> =0,022	0,21 <i>p</i> =0,034	0,20 <i>p</i> =0,027	0,16 <i>p</i> =0,017	0,15 <i>p</i> =0,025	0,17 <i>p</i> =0,037
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	исходн.	0,28 <i>p</i> =0,042	0,30 <i>p</i> =0,035	0,32 <i>p</i> =0,002	0,16 <i>p</i> =0,026	0,15 <i>p</i> =0,04	0,11 <i>p</i> =0,048
	1 мес	0,54 <i>p</i> =0,002	0,65 <i>p</i> =0,003	0,76 <i>p</i> =0,005	0,26 <i>p</i> =0,013	0,30 <i>p</i> =0,025	0,29 <i>p</i> =0,038
	3 мес	0,27 <i>p</i> =0,017	0,63 <i>p</i> =0,007	0,69 <i>p</i> =0,004	0,23 <i>p</i> =0,026	0,37 <i>p</i> =0,036	0,38 <i>p</i> =0,007
Степень повышения кровотока в коже (0–III)	исходн.	0,30 <i>p</i> =0,026	0,35 <i>p</i> =0,005	0,28 <i>p</i> =0,004	0,19 <i>p</i> =0,019	0,19 <i>p</i> =0,034	0,15 <i>p</i> =0,041
	1 мес	0,64 <i>p</i> =0,002	0,66 <i>p</i> =0,003	0,75 <i>p</i> =0,003	0,28 <i>p</i> =0,037	0,31 <i>p</i> =0,021	0,39 <i>p</i> =0,043
	3 мес	0,24 <i>p</i> =0,037	0,69 <i>p</i> =0,002	0,74 <i>p</i> =0,001	0,29 <i>p</i> =0,045	0,36 <i>p</i> =0,004	0,36 <i>p</i> =0,005

Таблица 5. Коэффициент корреляционной связи (r) между значениями клинических индексов псориазического поражения ногтей через 6 и 12 месяцев и динамикой значений биомаркеров ангиогенеза

Table 5. Correlation coefficient (r) between the values of clinical indices of psoriatic nail lesions after 6 and 12 months and the dynamics of angiogenesis biomarkers

Биомаркеры ангиогенеза		NAPSI	
		6 мес	12 мес
Степень повышения кровотока в ногтевом ложе (0–III)	исходн.	0,19 <i>p</i> =0,045	0,23 <i>p</i> =0,038
	1 мес	0,25 <i>p</i> =0,035	0,28 <i>p</i> =0,056
	3 мес	0,71 <i>p</i> =0,006	0,73 <i>p</i> =0,006
Индекс резистивности артериальных сосудов	исходн.	0,15 <i>p</i> =0,043	0,19 <i>p</i> =0,034
	1 мес	0,27 <i>p</i> =0,047	0,22 <i>p</i> =0,036
	3 мес	0,53 <i>p</i> =0,003	0,55 <i>p</i> =0,002

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании уровня кровотока кожи в области активных псориазических бляшек — 1,76 [1,38; 2,30];
- снижение среднего диаметра сосудистого клубочка кожи в области активных псориазических бляшек на 25% и более — 1,30 [1,38; 2,30].

ОШ достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 6 месяцев при наличии следующих

критериев, оцениваемых через 3 месяца от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании кожи в области активных псориазических бляшек — 2,37 [1,82; 2,56];
- снижением среднего диаметра сосудистого клубочка в области активных псориазических бляшек на 25% и более — 2,46 [2,12; 2,98].

Таблица 6. Сравнительный анализ значений показателей ангиогенеза у больных в зависимости от достижения PASI50
Table 6. Comparative analysis of the values of angiogenesis parameters in patients depending on the achievement of PASI50

Показатели дерматоскопии и спектральной доплерографии	Больные с достигнутым клиническим улучшением по критериям PASI50 n=32	Больные с отсутствием клинического улучшения по критериям PASI50 n=36	p*
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	49,2 [30,5; 57,6]	52,8 [32,7; 65,3]	0,09
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм	17,1 [13,2; 21,5]	20,8 [16,2; 25,1]	0,04
Удельная доля больных с отсутствием доплеровских сигналов в коже в области псориатической бляшки, %	53,1	19,4	0,04
Удельная доля больных с I степенью повышения доплеровского кровотока, %	12,5	41,7	0,07
Удельная доля больных со II степенью повышения доплеровского кровотока, %	25,0	27,8	0,83
Удельная доля больных с III степенью повышения доплеровского кровотока, %	9,4	11,1	0,27
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока	0,91	1,3	0,06

Примечание. * Достоверность различий между значениями показателя в группах больных с достижением клинического улучшения по критериям PASI50 и больных, не достигших улучшения.

Note: * Significance of difference between indicator values in groups of patients with achievement of clinical improvement according to the PASI50 criteria and patients who did not achieve improvement.

ОШ достижения клинического улучшения по критериям NAPS150 через 6 месяцев у больных с отсутствием кровотока в ногтевом ложе через 1 и 3 месяца: 1,46 [1,18; 1,96] и 2,65 [2,06; 2,97] соответственно.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании получены данные о повышении выраженности ангиогенеза у больных псориазом, которые соответствуют результатам других исследований, демонстрирующих изменение формы и размеров капилляров сосочкового слоя дермы и повышение уровня кровотока в коже [5–7, 17]. Особенностью проведённого нами исследования было применение комплексной оценки выраженности ангиогенеза в дерме и ногтевом ложе с одновременным использованием данных видеодерматоскопии, ультразвукового энергетического и спектрального доплеровского исследования.

В исследовании показано, что выраженность патологического ангиогенеза у больных псориазом прогрессивно снижается по мере реализации клинического эффекта метотрексата, при этом снижение некоторых биомаркеров ангиогенеза опережает наступление клинического эффекта. Так, после первого месяца лечения метотрексатом наблюдалось снижение выраженности доплеровского кровотока в коже и ногтевых валиках поражённых псориазом ногтей, увеличение процентной доли больных

без доплеровских сигналов в коже и уменьшение среднего диаметра сосудистых клубочков в дерме. Через 3 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение значений всех исследуемых биомаркеров ангиогенеза.

При проведении корреляционного анализа установлено, что ряд показателей ангиогенеза коррелирует с достижением клинического эффекта в отношении кожных проявлений псориаза, поражения ногтей и суставов. Продемонстрировано также наличие взаимосвязи средней и выраженной силы между ожидаемым клиническим эффектом через 3–6 месяцев и значением некоторых биомаркеров ангиогенеза, исследуемым в ранние сроки лечения. В наибольшей степени прогностическое значение в оценке предстоящего эффекта метотрексата в снижении индексов PASI, NAPS1 и DAS28 и достижения их 50% уменьшения отмечено у показателей доплеровского кровотока и изменения диаметра сосудистых клубочков.

Таким образом, оценка динамики некоторых показателей видеодерматоскопии и ультразвуковой доплерографии позволяет предвидеть клинический эффект метотрексата, который может наступить или не наступить через 3 и 6 месяцев дальнейшего лечения. Так, установлено, что исчезновение доплеровских сигналов в коже псориатических бляшек и уменьшение среднего диаметра сосудистых клубочков через 1 месяц от начала терапии в 1,76 [1,38; 2,30] и 1,30 [1,38; 2,30] раза повышают вероятность достижения клинического улучшения псориаза через 3 месяца от начала лечения метотрексатом. Отсутствие признаков повышенного кровотока в дерме и ногтевом ложе, снижение

среднего диаметра сосудистых клубочков на 25% в конце третьего месяца лечения метотрексатом ассоциируется с достижением и поддержанием клинического улучшения по критериям PASI50, NAPS150 и ACR50 в течение 6 и 12 месяцев лечения со значениями ОШ, варьирующими от 1,86 до 2,97.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение выраженности патологического ангиогенеза у больных псориазом с помощью методов медицинской визуализации (дерматоскопия и ультразвуковая доплерография) имеет клинико-прогностическое значение в оценке эффективности системной терапии псориаза, позволяя предвидеть возможность контроля воспалительного процесса метотрексатом и необходимость раннего назначения генно-инженерных и таргетных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE

(все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.А. Притуло — гипотеза и дизайн исследования, решение этических и организационных вопросов, написание текста статьи; А.А. Петров — отбор пациентов, проведение анализа полученных результатов и статистических данных, написание текста статьи, Д.В. Бородавкин — анализ полученных результатов и статистических данных, написание текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.A. Pritulo — creation of a hypothesis and design of the study, solution of ethical and organizational issues, writing an article; A.A. Petrov — selection of patients, analysis of the results and statistical data, writing an article; D.V. Borodavchin — analysis of the results and statistical data, writing an article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов // Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96, № 3. С. 7–26. doi: 10.25208/vdv1162
- Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. Метотрексат в терапии псориаза и псориатического артрита // Opinion Leader. 2020. № 10. С. 74–79.
- Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Метотрексат в лечении псориаза: одноцентровое ретроспективное исследование за 2018–2020 гг. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23, № 6. С. 373–380. doi: 10.17816/dv57129
- Кортаева Т.В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии // Современная ревматология. 2014. Т. 8, № 2. С. 71–75. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-71-75
- Lee H.J., Hong Y.J., Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 21. P. 12035. doi: 10.3390/ijms222112035
- Sankar L., Arumugam D., Boj S., Pradeep P. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris // J Clin Diagn Res. 2017. Vol. 11, N 3. P. EC23–EC27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525
- Gerkowicz A., Socha M., Pietrzak A., et al. The role of VEGF in psoriasis: An update // Acta Angiologica. 2018. Vol. 24, N 4. P. 134–140. doi: 10.5603/AA.2018.0019
- Wolberink E.A., van Erp P.E., Teussink M.M., et al. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy // Cytometry Clin Cytom. 2011. Vol. 80, N 3. P. 141–149. doi: 10.1002/cyto.b.20575
- Micali G., Verzi A.E., Broggi G., et al. Evaluation of capillary density in psoriasis: An inpatient study and literature review // PLoS One. 2021. Vol. 16, N 3. P. e0247835. doi: 10.1371/journal.pone.0247835
- Stinco G., Buligan C., Errichetti E., et al. Clinical and capillaroscopic modifications of the psoriatic plaque during therapy: Observations with oral acitretin // Dermatol Res Pract. 2013. Vol. 2013. P. 781942. doi: 10.1155/2013/781942
- Somlea M.C., Boca A.N., Pop A.D., et al. High-frequency ultrasonography of psoriatic skin. A non-invasive technique in the evaluation of the entire skin of patients with psoriasis: A pilot study // Exp Ther Med. 2019. Vol. 18, N 6. P. 4981–4986. doi: 10.3892/etm.2019.8140
- Mendonça J.A., Leandro-Merhi V.A., Aquino J.L. Can spectral doppler high specificity and gray scale nail assessment suggest inflammation in psoriatic arthritis patients and control groups? // MOJ Orthop Rheumatol. 2021. Vol. 13, N 6. P. 137–142. doi: 10.15406/mojor.2021.13.00564
- De Rossi S.D., Mendonça J.A., Palominos P.E., et al. Ultrasonographic and resistance index evaluation of nails in psoriatic arthritis, psoriasis, and control groups: A cross-sectional study // Adv Rheumatol. 2021. Vol. 61, N 1. P. 48. doi: 10.1186/s42358-021-00207-2
- Gutierrez M., De Angelis R., Bernardini M.L., et al. Clinical, power doppler sonography and histological assessment of the psoriatic plaque: Short-term monitoring in patients treated with etanercept // Br J Dermatol. 2011. Vol. 164, N 1. P. 33–37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10026.x

15. Gutierrez M., Di Geso L., Salaffi F., et al. Development of a preliminary US power doppler composite score for monitoring treatment in PsA // *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol. 51, N 7. P. 1261–1268. doi: 10.1093/rheumatology/kes014

16. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis; development of new criteria from a large inter-

national study // *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54, N 8. P. 2665–2673. doi: 10.1002/art.21972

17. Wang X., Sun X., Qu X., et al. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis // *Clin Exp Dermatol*. 2019. Vol. 44, N 4. P. e64–e72. doi: 10.1111/ced.13720

REFERENCES

1. Olisova OY, Anpilogova EM. Systemic therapy of psoriasis: From methotrexate to genetically engineered biological drugs. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2020;96(3):7–26. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1162
2. Samtsov AV, Khairutdinov VR. Methotrexate in the therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Opinion Leader*. 2020;(10):74–79. (In Russ).
3. Olisova OY, Anpilogova EM. Methotrexate in the treatment of psoriasis: A single-center retrospective study for 2018–2020. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2020;23(6):373–380. (In Russ). doi: 10.17816/dv57129
4. Korotaeva TV. Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: Cellular and humoral mechanisms, role in pathogenesis and search for promising therapy targets. *Modern Rheumatol*. 2014;8(2):71–75. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-71-75
5. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12035. doi: 10.3390/ijms222112035
6. Sankar L, Arumugam D, Boj S, Pradeep P. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):EC23–EC27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525
7. Gerkowicz A, Socha M, Pietrzak A, et al. The role of VEGF in psoriasis: An update. *Acta Angiologica*. 2018;24(4):134–140. doi: 10.5603/AA.2018.0019
8. Wolberink EA, van Erp PE, Teussink MM, et al. Cellular features of psoriatic skin: Imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy. *Cytometry Clin Cytom*. 2011;80(3):141–149. doi: 10.1002/cyto.b.20575
9. Micali G, Verzì AE, Broggi G, et al. Evaluation of capillary density in psoriasis: An intrapatient study and literature review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247835. doi: 10.1371/journal.pone.0247835
10. Stinco G, Buligan C, Errichetti E, et al. Clinical and capillaroscopic modifications of the psoriatic plaque during therapy: Observations

with oral acitretin. *Dermatol Res Pract*. 2013;2013:781942. doi: 10.1155/2013/781942

11. Şomlea MC, Boca AN, Pop AD, et al. High-frequency ultrasonography of psoriatic skin. A non-invasive technique in the evaluation of the entire skin of patients with psoriasis: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4981–4986. doi: 10.3892/etm.2019.8140

12. Mendonça JA, Leandro-Merhi VA, Aquino JL. Can spectral doppler high specificity and gray scale nail assessment suggest inflammation in psoriatic arthritis patients and control groups? *MOJ Orthop Rheumatol*. 2021;13(6):137–142. doi: 10.15406/mojor.2021.13.00564

13. De Rossi SD, Mendonça JA, Palominos PE, et al. Ultrasonographic and resistance index evaluation of nails in psoriatic arthritis, psoriasis, and control groups: a cross-sectional study. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):48. doi: 10.1186/s42358-021-00207-2

14. Gutierrez M, de Angelis R, Bernardini ML, et al. Clinical, power doppler sonography and histological assessment of the psoriatic plaque: Short-term monitoring in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2011;164(1):33–37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10026.x

15. Gutierrez M, di Geso L, Salaffi F, et al. Development of a preliminary US power doppler composite score for monitoring treatment in PsA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1261–1268. doi: 10.1093/rheumatology/kes014

16. 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(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972

17. Wang X, Sun X, Qu X, et al. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(4):e64–e72. doi: 10.1111/ced.13720

ОБ АВТОРАХ

* **Петров Алексей Андреевич**, аспирант;
адрес: Россия, 295007, Республика Крым, Симферополь,
пр-т Академика Вернадского, д. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>;
eLibrary SPIN: 6070-2810;
e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

Прицуло Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463;
e-mail: 55550256@mail.ru

Бородавкин Дмитрий Витальевич, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-3364>;
eLibrary SPIN: 9896-8142;
e-mail: Borodavkind@yandex.ru

* **Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

AUTHORS' INFO

* **Alexey A. Petrov**, Graduate Student;
address: 4 Akademika Vernadskogo street, 295007 Simferopol,
Crimean Republic, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>;
eLibrary SPIN: 6070-2810;
e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

Olga A. Pritulo, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463;
e-mail: 55550256@mail.ru

Dmitri V. Borodavchin, Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-3364>;
eLibrary SPIN: 9896-8142;
e-mail: Borodavkind@yandex.ru