

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA

Psoriātiskā artrīta pacientu terapijas izvērtējums P.
Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrā

DIPLOMDARBS

Darba autore: Liene Pabērza

Studenta apliecības nr. Ip09199

Zinātniskais vadītājs: LU lektore dr. Inita Buliņa

RĪGA, 2016

SATURS

KOPSAVILKUMS	3
SUMMARY	4
LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	6
1. LITERATŪRAS APRAKSTS	7
1.1. Vēsturiskes aspekti	7
1.2. Epidemioloģiskie dati	7
1.3. Etioloģija.....	8
1.4. Klīniskās izpausmes.....	8
1.5. PsA diagnostiskie kritēriji.....	9
1.6. PsA diagnostika	10
1.7. PsA terapija.....	12
1.8. CRO rādītāji pie PsA	13
1.9. MPV nozīme pie PsA	14
1.10. Neitrofilo/limfocitārā indeksa un trombocītu/limfocitārā indeksa nozīme pie PsA	15
2. MATERIĀLI UN METODEDES.....	16
2.1. Materiāli.....	16
2.1.1. Pacientu atlase	16
2.1.2. Izvērtējamie parametri.....	16
2.2. Metodes.....	16
3. DARBA REZULTĀTI	18
3.1. Pētījuma grupu kopējie rādītāji	18
3.2. Pacientu grupa saistībā ar saņemto terapiju	21
3.3. Pacientu grupa saistībā ar PsA ilgumu	25
4. DISKUSIJA	28
5. SECINĀJUMI	30
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	31

KOPSAVILKUMS

Tēmas aktualitāte: pēdējos gados zinātniskās literatūras dati norāda par pētījumiem par NLR, PLR, MPV, CRO lietošanu PsA pacientu slimības aktivitātes un terapijas efektivitātes novērtēšanā (*Kim D.S. et al 2015*), (*Fu H. et al 2015*), (*Kisacik B. et al 2008*), (*Yazici S. et al 2010*).

Pētījuma mērķis: Izvērtēt PsA pacientu CRO, EGĀ, NLR, PLR un MPV rādītāju noteikšanas nepieciešamību ārstēšanas laikā.

Metodes un materiāli: Pētījums izstrādāts P. Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrā. Pētījumā iekļauti 39 pacienti, kuriem bija diagnosticēts PsA. PsA pacienti tika sadalīti divās grupās – pēc slimības ilguma, un pēc saņemtās terapijas. Šo grupu ietvaros analizējām CRO, EGĀ, NLR, PLR un MPV rādītājus un savstarpēji tos salīdzinājām viena terapijas gada ietvaros.

Dati tika iegūti no pacientu ambulatorajām kartiņām un tika veikta šo datu retrospektīva analīze. Abu grupu dalībniekiem no medicīniskās dokumentācijas tika analizēti šādi dati – pacientu vecums, dzimums, slimības ilgums, saņemtā terapija, CRO, EGĀ, MPV, neitrofilo leukocītu skaits, limfocītu skaits un trombocītu skaits. Pētījuma pacientu CRO, EGĀ, MPV, NLR, PLR dati tika ņemti no divām vizītēm ar gada starpību, un tika salīdzināti savā starpā. Pētījumā tika izvērtēts, vai CRO, EGĀ, MPV, NLR, PLR rādītāji var tikt izmantoti PsA aktivitātes izvērtēšanā, ņemot vērā pacientu saņemto terapiju.

Rezultāti: Visu PsA pacientu terapijas efektivitātes izvērtēšanai var izmantot CRO ($p = 0,001$), NLR ($p = 0,001$), un PLR ($p = 0,001$) rādītājus, kuri samazinās efektīvas terapijas rezultātā. PsA pacientiem ar vidēji smagu un smagu PsA - slimības aktivitātes novērtējumam var izmantot CRO ($p = 0,001$), EGĀ ($p = 0,004$), NLR ($p = 0,001$) un PLR ($p = 0,001$) rādītājus. PsA pacientiem, kas slimo ilgstoši terapijas efektivitātes izvērtēšanai var izmantot CRO ($p = 0,007$), NLR ($p = 0,002$) un PLR ($p = 0,007$) rādītājus.

Secinājums: Pētījumā tiek pierādīta NLR un PLR lietošanas nepieciešamību PsA pacientiem Latvijā terapijas efektivitātes izvērtēšanā.

SUMMARY

Background: in recent years, scientific literature data indicate a studies on the NLR, PLR, MPV, CRP use in assessment of PsA activity and treatment effectiveness (*Kim D.S. et all 2015*), (*Fu H. et all 2015*), (*Kisacik B. et all 2008*), (*Yazici S. et all 2010*).

The aim of the study: to evaluate the need for CRP, ESR, NLR, PLR, MPV in PsA treatment efficiency assessment.

Materials and methods: The study was developed in P. Stradiņa CUS Rheumatology center. The study included 39 patients who were diagnosed with PsA. PSA patients were divided into two groups – for duration of the illness and for treatment. Within these groups we analysed CRP, ESR, MPV, NLR and PLR and compared them within one year of treatment.

Data were obtained from the patient medical records and was conducted a retrospective analysis of this data. The study examined whether CRP, ESR, MPV, NLR, PLR can be used in PsA activity evaluation taking into account received treatment.

Results: for PsA treatment efficiency evaluation we may use CRP ($p = 0,001$), NLR ($p = 0,001$), PLR ($p = 0,001$), that decreases with increased efficiency of treatment. In cases when PsA has a moderate or severe activity – CRP ($p = 0,001$), ESR ($p = 0,004$), NLR ($p = 0,001$) and PLR ($p = 0,001$) may be used for the assessment of disease activity and treatment efficiency. In group of PsA patients suffering from PsA for long duration of time we can use CRP ($p = 0,007$), NLR ($p = 0,002$) and PLR ($p = 0,007$) for assessment of efficiency of treatment.

Conclusion: the study indicates that NLR and PLR may be used in evaluation of PsA efficiency of treatment in Latvia.

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

PsA – psoriātiskais artrīts

CRO – C reaktīvais olbaltums

EGĀ – eretrocītu grimšanas ātrums

NLR – neitrofilo leukocītu/limfocītu indekss

PLR – trombocītu/limfocītu indekss

MPV – trombocītu vidējais tilpums

SpA - spondiloartropātijas

ESSG – Eiropas spondiloartropātiju studiju grupa

CASPAR – klasifikācijas kritēriji priekš psoriātiskā artrīta

SMARL - slimību modificējošie antireimatisma līdzekļi

DIF – distālās interfalangeālās locītavas

RF – reimatoīdais faktors

NSAID – nesteroīdie pret iekaisuma līdzekļi

TNF – tumora nekrozes faktors

IEVADS

Pēdējo gadu laikā ir parādījušās jaunas aktualitātes psoriātiskā artrīta (PsA) un citu artrītu aktivitātes un terapijas efektivitātes izvērtēšanā. Ir parādījušies jauni rādītāji, tādi, kā NLR (neitrofilo leukocītu/limfocītu indekss), PLR (plātnīšu/limfocītu indekss). NLR un PLR izmaiņas var norādīt uz PsA slimības aktivitātes izmaiņām (*Fu H. et all 2015*).

2016. gadā publicētajā retrospektīvajā pētījumā izvērtējot, NLR, PLR, CRO un EGĀ izmaiņas pacientiem ar psoriāzi un PsA laika gaitā tika novērots, ka šie rādītāji bija ievērojami augstāki vidēji smagas vai smagas PsA gadījumā ($p = 0,005$). Pētījumā tiek secināts, ka palielināti NLR un PLR rādītāji ir prekursors PsA esamībai starp psoriāzes pacientiem. EGA un CRO rādītāji bija nozīmīgi palielināti pacientiem ar PsA nekā psoriāzes grupas pacientiem (*Kim DS et all 2016*).

Ir arī publikācijas par MPV (vidējais plātnīšu tilpums) nozīmi, kā iekaisuma marķierim artrītu izvērtēšanā. Tiek spriests, ka MPV izmaiņu izvērtēšana var nodrošināt papildus informāciju par iekaisuma procesu artrītos (*Kisacik B. et all 2008*). Ir dati, ka artrīta pacientiem MPV var atspoguļot, gan slimības aktivitāti, gan saņemt terapijas efektivitāti (*Yazici S. et all 2010*).

Kā diagnostikas marķieris PsA aktivitātes un terapijas izmaiņām, vairākos pētījumos tiek minēts CRO, kas ataino, gan slimības aktivitāti, gan saņemtās terapijas efektivitāti (*Isha et all 2011*), (*Strober B. et all 2008*).

Darba mērķis:

Izvērtēt PsA pacientu CRO, EGĀ, NLR, PLR un MPV rādītāju noteikšanas nepieciešamību ārstēšanas laikā.

Darba uzdevumi:

1. Noteikt PsA pacientiem, kas ārstējas P.Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra ambulatorajā daļā pacientu vecumu, slimības ilgumu, saņemto ārstēšanu.
2. Noteikt PsA pacientiem, kas ārstējas P.Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra ambulatorajā daļā CRO, EGĀ, MPV un NLR, PLR izmaiņas viena gada laikā.
3. Salīdzināt CRO, EGĀ, NLR, PLR, MPV izmaiņas viena terapijas gada laikā PsA pacientiem, kas saņem sintētiskos slimību modificējošo antireimatisko terapiju un pacientiem, kas saņem bioloģisko slimību modificējošo antireimatisko terapiju.
4. Salīdzināt CRO, EGĀ, NLR, PLR, MPV izmaiņas agrīnai PsA pacientu grupai (slimības ilgums < 2 gadi) un manifestējuša PsA pacientu grupā (slimības ilgums ≥ 2 gadus).

1. LITERATŪRAS APRAKSTS

1.1. Vēsturiskes aspekti

Psoriātiskais artrīts (PsA) ir iekaisīgais artrīts, kas ir saistīts ar psoriāzi un parasti negatīvu reimatoīdo faktoru (RF).

Pirmo ar psoriāzi saistīto artrīta gadījumu aprakstīja franču ārsts Alibērs (J.L. Alibert) 1818. gadā. Līdz pagājušā gadsimta 50. gadiem tas tika uzskatīts par reimatoīdo artrītu (RA), kas nejauši sākas vienlaikus ar psoriāzi. Balstoties uz klīnisko ainu, radioloģisko atradi un RF testu, PsA tika atšķirts no RA. Raitis (V. Wright) klasisku klīnisko ainu aprakstīja 1959. gadā, bet Molls (J. Moll) ar kolēģiem 1973. gadā aprakstīja klasifikācijas kritērijus. Amerikas reimatisma kolēģija pirmo reizi iekļāva PsA kā atsevišķu vienību reimatisko slimību klasifikācijā 1964. gadā (*Lejnieks. A. 2012*).

1.2. Epidemioloģiskie dati

PsA pieder pie seronegatīvajām spondiloartropātijām.

PsA tiek definēts kā unikāls iekaisīgais artrīts, kam ir cieša asociācija ar psoriāzi. PsA konkrēts prevelences lielums nav zināms, bet aprēķini variē no 0,3 % līdz 1 % populācijā. Ar PA slimo vismaz 5% pacientu, kuriem ir psoriāze. PsA tiešs prevelences aprēķins nav zināms, un tā noteikšana ir apgrūtināta sakarā ar vispārēji pieņemtu klasifikācijas un diagnostikas kritēriju trūkumu, kas pat ekspertiem sagādā grūtības pareizas diagnozes uzstādīšanā (*Gladman DD et all 2015*).

Dermogrāfiskie dati rāda, ka vīriešu un sieviešu PsA saslimstības attiecība ir 1:1. Tomēr, sievietēm biežāk PsA izpaužas ar simetrisku poliartrītu un PsA juvenilo formu. Savukārt spondiloītiskai PsA formai, kas ietekmē aksiālo mugurkaulu - vīriešu un sieviešu attiecība ir 3:1. Šķērsriezuma analīzē lielai PsA pacientu populācijai – vīriešu populācijas PsA pacientiem PsA izpaužas ar aksiāliem bojājumiem un radioloģiskos izmeklējumos redzamiem locītavu bojājumiem. Sieviešu populācijas PsA pacientēm biežāk bija samazināta dzīves kvalitāte ar smagiem kustību ierobežojumiem (*Eder L et all 2013*)

1.3. Etioloģija

PsA etioloģija vēl joprojām nav zināma, tomēr tiek uzskatīts, ka PsA attīstībā ir iesaistīti ģenētiski faktori, apkārtējās vides apstākļi un imunoloģiski faktori.

Ģenētiskajiem faktoriem ir liela loma psoriāzes un PsA attīstībā, apmēram, 40% pacientu ar šīm saslimšanām ģimenes anamnēze uzrāda, ka kādam no pirmās pakāpes radniekiem ir bijusi vai nu psoriāze vai nu PSA vai abas šīs saslimšanas. Ir atklāti vairāku gēnu lokusi (piemēram, HLA-B7, HLA-B27, HLA-DR4 u.c), kas ietekmē saslimšanu ar PsA, tomēr, precīzs to darbības mehānisms nav zināms (*Rozenblit M et al 2009*)

Imunoloģiski faktori, tādi kā antinukleārās antivielas (ANA), citokeratīni, epidermāli keratīni un karstuma šoka proteīni, ir atrasti PsA pacientiem, kas liecina, ka slimībai ir arī humorālās imunitātes komponente. PsA patoloģiskā procesa pamatā ir iekaisuma reakcija, par ko liecina PsA piemītošais autoimūnais process, medietēts ar komplementa reakcijas aktivizāciju (*Choy E. 2007*).

1.4. Klīniskās izpausmes

PsA gadījumā bieži PsA pacientiem novēro daktilītu (cīsiņveida pietūkums pirkstos) un entezītu (iekaisums cīpslas piestiprināšanās vietā pie kaula) un dažādus nagu bojājumus, piemēram, oniholīze un nagu drupšana.

Pie PsA var būt SAPHO sindroms, ko pirmo reizi aprakstīja *Chamot et al 1987. gadā*. Šajā sindromā ietilpst sinovīts, akne, pustuloze, hiperostoze un osteīts (SAPHO). Sindroms raksturojas ar dažādām izmaiņām kaulos (hiperostoze, artrīts, aseptisks osteomielīts), kas skar krūškurvja sienu, sakroileālās locītavas un garos kaulus. Pie šī sindroma var būt ādas izpausmes - palmoplantāra pustuloze, hidradenīts, pustuloza psoriāze, atslāņojošs skalpa celulīts; sweet sindroms, Sneddon-Wilkinson slimība.

Ir aprakstīti pieci PsA veidi, kas var mainīties slimības gaitā un ārstēšanas ietekmē (*Moll J.M.H. et al 1973*):

1. Asimetrisks oligoartrīts – šī tipa artrīts tiek uzskatīts par visbiežāk sastopamu PsA veidu. Pie šī PsA veida roku un kāju pirksti tiek skarti pirmie, kas izpaužas ar entezītu un tendinītu un daktilītu. Lielās locītavas, piemēram, ceļa locītavas arī bieži tiek skartas. Parasti mazāk nekā 5 locītavas tiek skartas vienlaicīgi.
2. Simetrisks poliartrīts – pie šī tipa PsA var tikt iesaistītas plaukstas, plaukstu locītavas, potītes un pēdas. Pie šī tipa artrīta sastopams distālo interfalangeālo (DIF) locītavu iesaiste. Skartas

DIF locītavas tiek uzskatītas par klasisku un tikai PsA raksturīgu izpausmi, kas parādās 5 – 10 % pacientu, galvenokārt vīriešiem.

3. Dominējošs DIF locītavu bojājums – raksturīga DIF locītavu iesaiste, kā arī tiek skarti nagi, to gultne – paronihija.
4. Spondilīts ar vai bez sakroileīta (dominējošs spondilartrīts) – šis tips parādās, apmēra, 5% pacientu ar PsA, un parasti vīriešiem. Spondilīts var parādīties bez radioloģiskiem pierādījumiem par sakroileīta esamību. Kā arī sakroileīts var tikt atklāts radioloģiski bez klasisku simptomu izpausmes, piemēram, rīta stīvuma muguras lejas daļā. Izmaiņas mugurkaulā atšķiras no ankilizējošā spondilīta. Skriemeļi tiek skarti asimetriski. Var būt neparasti radioloģiski atklājumi, tādi kā nemargināli asimetriski sindesmofīti, paravertebrāla ossifikācija un skriemeļu saplūšana ar skriemeļu diska kalcifikāciju.
5. Destruktīvs artrīts – šis PsA paveids ir rets, to atrod tikai 1-5% pacientu. Šim PsA paveidam ir raksturīga osteolīze, kas skar locītavas.

1.5. PsA diagnostiskie kritēriji

PsA nav specifisku pieņemtu klasifikācijas un diagnostikas kritēriju. Tāpēc pieņemot, ka PsA pieder pie spondiloartropātijām, PsA diagnostikai tiek pielietoti spondiloartropātiju klasifikācijas diagnostiskie kritēriji: (ESSG (Eiropas spindiloartropātiju studiju grupas kritēriji) un CASPAR kritēriji (klasifikācijas kritēriji psoriātiskajam artrītam).

PsA klasifikācijas kritēriji (CASPAR) – Apstiprināta iekaisīga muskuloskeletāla slimība (locītavas, mugurkaula vai entēžu bojājums) un trīs vai vairāki punkti no turpmākā:

1. Psoriāze (viens no a, b vai c):
 - a) Esoša psoriāze (2 punkti); b) anamnēzē psoriāze (1 punkts); c) ģimenes vēsturē – psoriāze (1 punkts);
2. Psoriātisks nagu bojājums – nagu drupšana, oniholīze, hiperkeratoze (1 punkts);
3. Daktilīts (viens no a vai b):
 - a) esošs daktilīts (1 punkts); b) anamnēzē daktilīts (1 punkts);
4. Negatīvs reimatoīdais faktors (RF) (1 punkts);
5. Radioloģiski paraartikulāra jaunu kaulaudu veidošanās – osifikācija blakus locītavas līnijai (bet ne osteofīts) plaukstu vai pēdu rentgena attēlā (1 punkts).

Lai ar CASPAR kritēriju palīdzību tiktu diagnosticēts PsA, pacientam jābūt apstiprinātai iekaisīgai muskuloskeletālai slimībai (locītavas, mugurkaula vai entēžu bojājums) ar pozitīviem trīs vai vairāk apakškritērijiem (*Philipose J. et all 2012*).

Spondiloartropātiju (SpA) klasifikācijas diagnostiskie kritēriji (ESSG kritēriji):
Iekaisuma sāpes mugurā vai apakšējo ekstremitāšu locītavu asimetrisks sinovīts.

Un viens vai vairāki no sekojošiem faktoriem:

- 1) Ģimenes anamnēze;
- 2) Psoriāze;
- 3) Zarnu iekaisums;
- 4) Uretrīts, cervicīts vai akūta diareja 1mēnesi pirms artrīta;
- 5) Sāpes gluteus apvidū ar izstarpējumu uz labo vai kreiso kāju;
- 6) Entezopātijas - muskuļu cīpslas bojājums vietā, kur tā piestiprinās pie kaula;
- 7) Sakroileīts (artrīta paveids, kas skar iegurnā locītavas), kas jāpierāda rentgenoloģiski.

Ar SpA klasifikācijas diagnostiskajiem kritērijiem, tiek noteikts vai pacients slimo ar spondiloartropātiju.

1.6. PsA diagnostika

PsA diagnostika nav specifisku diagnostisku testu. PsA diagnostika tiek balstīta uz klīniskiem un radioloģiskiem kritērijiem pacientiem ar psoriāzi. Radioloģiskas atradnes palīdz atšķirt PsA no citu veidu poliartrītiem, piemēram, RA (reimatoīdā artrīta).

Visbiežāk pie PsA laboratoriskajos rādītājos var novērot paaugstinātu EGĀ un CRO līmeni. Šie rādītāji palīdz noteikt PsA iekaisuma aktivitāti. Paaugstinātu EGĀ līmeni atrod, apmēram, 40% pacientu ar PsA. EGĀ palielināts virs 15 mm/h - kopā ar medikamentu lietošanu, kā arī radioloģiskām izmaiņām kaulos un nagu bojājuma neesamība, tiek asociēta ar palielinātu mirstību PsA pacientiem (*Punzi L. et all 2007*), (*Marc C. Hochberg MD et all 2015*).

PsA parasti reumatoīdais faktors (RF) ir seronegatīvs. Kaut gan RF tiek atrasts 5 - 9% PsA pacientu. RF atradne parasti tiek asociēta ar augstu viltus pozitīvisma līmeni, tāpēc pacienti ar pozitīvu RF un negatīvu RF tiek ārstēti vienādi (*Marc C. Hochberg MD et all 2015*).

Seruma IgA līmeņi ir palielināti 2/3 pacientu ar PsA un 1/3 pacientu ar psoriāzi. Sinoviālais šķidrums pie PsA ir iekaisīgs, balto asinsšūnu skaits tajā variē no 5000 līdz 15000/ μ L un vairāk nekā 50% šūnu ir polimorfnukleārie leukocīti. Sinovija infiltrāts sastāv pārsvarā no T limfocītiem.

Glikozes līmenis parasti ir normas robežās; sinoviālā šķīduma komplementu līmenis ir, vai nu normas robežās vai nedaudz paaugstināts (*Marc C. Hochberg MD et all 2015*).

Radioloģiskās atradnes palīdz atšķirt PsA no citiem poliartrītiem. Parasti visbiežāk sastopamajiem PsA subtipiem, piemēram, asimetriskajam oligoartrītam un simetriskajam poliartrītam ir nelielas erozīvas kaulu izmaiņas. Agrīnas kaulu erozijas parādās skriemeļu malās, bet parasti skriemelis tiek saglabāts ar normālu locītavas spraugas izmēru. Asimetriskas erozīvas izmaiņas mazajās plaukstu un pēdu locītavās ir tipiskas PsA, parasti mazās locītavas, kas tiek skartas, ir DIF locītavas, proksimālās interfalangeālās locītavas, metatarsoflangeālās locītavas un metakarpofalangeālās locītavas. Erosīva slimības izpausme bieži parādās pacientiem ar DIF locītavu iesaisti vai progresīvi deformējošu artrītu, kas var novest pie locītavu subluksācijas un retāk pie kaulu locītavas ankilozes. Deformācija zīmulis kausiņā tiek novērota pacientiem ar smagu locītavu bojājumu, un parasti šī deformācija skar DIF locītavas un proksimālās interfalangeālās locītavas (*Gladman D.D. 2007*), (*Weishaupt D. et. all 1999*), (*Bond S.J. et all 2007*).

Pie PsA radioloģiskā atradne uzrāda kaulu eroziju kombinācijas un kaulu augšanu skartajās locītavās. Sekojošas radioloģiskās abnormalitātes var likt aizdomāties par PsA diagnozi (*Siannis F. et all 2006*):

1. Locītavu spraugas samazināšanās interfalangeālajās locītavās, iespējams, kopā ar ankilozī;
2. Palielināta locītavu sprauga interfalangeālajās locītavās, kas parādās kaulu destrukcijas rezultātā;
3. Porains periosts;
4. Bilaterāls, asimetrisks, mīksto audu pietūkums;
5. Unilaterāls vai simetrisks sakroileīts;
6. Lieli nemargināli, unilaterāli, asimetriski sindosmofīti, kas var parādīties kakla, krūšu un jostas daļas skriemeļos.

Kompjūtertomoģrafiju un magnētisko rezonansi var pielietot, lai noteiktu agrīnu locītavu sinovītu. Magnētiskā rezonanse ir sevišķi jūtīgs izmeklējums, kas ļauj diagnosticēt sakroiliālu sinovītu, entezītu un erozijas. Magnētiskā rezonanse var uzrādīt iekaisumu mazajās plaukstu locītavās, kas iekļauj sevī kolaterālās saites, mīksto audus ap locītavas kapsulu (*Ory P.A. et all 2005*).

1.7. PsA terapija

PsA terapija ir vērsta uz to, lai tiktu kontrolēts iekaisuma process. Eiropas līga pret reimatismu (EULAR) ir izstrādājusi desmit rekomendācijas PsA ārstēšanai. EULAR rekomendācijas ir sekojošas (*Gossec L. et al 2012*):

1. Nesteroīdie pret iekaisuma līdzekļi (NSAID) var tik lietoti, lai atvieglotu muskuloskeletālās pazīmes un simptomus;
2. Ārstēšanu ar sintētiskajiem slimību modificējošiem antireimaticajiem līdzekļiem (SMARL), piemēram, metotreksātu, sulfasalazīnu vajadzētu apsvērt pacientiem aktīva PsA agrīnā stadijā;
3. Ja pacientam ar aktīvu PsA ir arī klīniski aktīva psoriāze, tad priekšroka tiek dota terapijai ar metotreksātu u.c. sintētiskajiem SMARL, kas ir arī efektīvi psoriāzes ārstēšanai;
4. Papildus terapija ar lokālām kortikosteroīdu injekcijām var tikt apsvērta. Jābūt uzmanīgiem ar sistēmas steroīdu pielietojumu. Sistēmas steroīdus lietot to zemākajā efektivitātes dozā;
5. Bioloģisko SMARL jeb TNF inhibitoru terapijas uzsākšanu apsver, ja PsA slimības aktivitāte nemazinās, lietojot vienu vai vairākus sintētiskos SMARL medikamentus.
6. TNF inhibitoru terapija var tikt apsvērta arī tad, ja pacienti ar aktīvu entezītu un/vai daktilītu neuzrāda pietiekamu reakciju uz NSAID terapiju vai lokālām steroīdu injekcijām;
7. TNF inhibitoru terapija var tikt apsvērta, ja pacientiem ir aktīva predominējoša aksiāla slimība, kas pietiekošā līmenī nereaģē uz NSAID terapiju;
8. Izņēmuma kārtā TNF inhibitoru terapija var tikt apsvērta ļoti aktīviem pacientiem, kam sintētiskie SMARL ierobežo dzīves kvalitāti;
9. Ja TNF inhibitora terapijai nav adekvātas slimības aktivitāti mazinošas atbildes, tad jāapsver vien TNF inhibitora nomaina pret citu;
10. Ja tiek mainīta vai pielāgota PsA terapija, tad jāņem vērā pacientu pavadošās slimības, un citi apsvērumi, ne tikai PsA.

PsA līdzīgi RA terapijā izmanto sintētiskos SMARL, kur ietilpst metotreksāts, sulfasalazīns, leflunamīds un ciklosporīns, un bioloģiskos SMARL, kur ietilpst TNF inhibitori, IL-12, IL-17, IL23 monoklonālās antivielas. Pie bāzes terapijas un bioloģisko SMARL terapijas dažkārt papildus tiek lietoti kortikosteroīdi, to nepieciešamība norāda uz pastiprinātu slimības aktivitāti, un iespējamu terapijas nomainu nākotnē. Saņemot bāzes un bioloģisko SMARL terapiju

pacientam, regulāri ir jāveic pilnas asins ainas analīzes un bioķīmisko rādītāju analīzes, kas nepieciešamas, lai izvērtētu terapijas efektivitāti un sekotu līdzī terapijas ietekmei uz aknu rādītājiem. Gan bāzes, gan bioloģisko SMARL terapija ietekmē aknu darbību, tāpēc regulāri tiek sekots līdzī aknu rādītājiem (ALAT un ASAT), ja terapija stipri ietekmē aknu rādītājus, tad tiek vai nu samazinātas medikamentu devas, vai tiek nozīmēta cita terapija (*Lejnieks. A. 2012*).

Latvijā pašlaik no bioloģiskajiem SMARL tiek izmantoti TNF inhibitoru medikamenti, piemēram, adalimumbu, golimumabu, etanerceptu, infliksimabu.

1.8. CRO rādītāji pie PsA

Asins serumā CRO parādās akūtu iekaisumu gadījumā. CRO ir komplementa un baktēriju fagocitozes aktivators. CRO tiek sintezēts aknās, tā sintēzi veicina – baktērijas, sēnītes, audu bojājums (4 – 6 stundas pēc traumas). CRO – iekaisuma akūtās fāzes olbaltumviela, labāks rādītājs nekā EGĀ, jo to neietekmē šūnu un olbaltumvielu attiecība plazmā (*Bandere B. et all 2011*).

PsA iekaisuma aktivitātes izvērtēšanai bieži pielieto CRO mg/l rādītājus. Zinātniskās publikācijas pierāda, ka CRO ir efektīvs PsA slimības aktivitātes izvērtēšanas kritērijs. *Isha et all 2011. gada* pētījumā CRO līmenis tika noteikts 25 pacientiem ar psoriāzi pirms ārstēšanas uzsākšanas un 12 nedēļas pēc ārstēšanas, iegūtos rezultātus salīdzināja ar kontroles grupu, kurā ietilpa 25 veseli cilvēki. Pacientiem ar psoriāzi pētījuma sākumā CRO vidējā vērtība bija 20 reizes lielāka nekā kontroles grupā. Pēc 12 terapijas nedēļām CRO vidējā vērtība bija samazināta uz pusi (50%). Pētījumā tiek secināts, ka CRO līmeņus var pielietot psoriāzes aktivitātes izvērtēšanā.

Citā pētījumā tika pētīts CRO izmaiņas uzsākot artrīta terapiju ar etanerceptu. CRO rādītājus izvērtēja pirms terapijas uzsākšanas un 12 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas, dati tika salīdzināti ar placebo grupas datiem. Šajā pētījumā tiek secināts, ka pēc terapijas ar etanerceptu CRO rādītāju līmenis samazinājās visās grupās, izņemot psoriāzes pacientiem ar normālu svaru bez PsA. Līdz ar to, tika secināts, ka CRO var izmantot terapijas ar etanerceptu efektivitātes izvērtēšanā (*Strober B. et all 2008*).

Salīdzinot apskatīto, pētījumu rezultātus var spriest, ka CRO var būt nozīmīgs rādītājs slimības aktivitātes un terapijas efektivitātes izvērtēšanā.

1.9. MPV nozīme pie PsA

Trombocītu vidējais tilpums (MPV) ir indikators asins plātnišu aktivācijai. Tas ir jauns riska faktors aterotrombozei. Ir pierādījumi plātnišu aktivācijai pie psoriāzes un psoriātiskā artrīta. Asociācija starp psoriāzi, PsA un aterosklerozi ir, labi dokumentēta, tomēr darbības mehānisms nav skaidrs. Tika veikts pētījums, kura mērķis bija izpētīt atšķirības MPV vērtībā pacientiem ar psoriāzi, PsA un veseliem subjektiem. Kā arī izpētīt korelāciju starp MPV un slimības aktivitāti. Pētījumā piedalījās 106 pacienti ar psoriāzi. Pirmā grupa sastāvēja no 48 pacientiem ar PsA, otrā grupa sastāvēja no 58 pacientiem, kas slimo ar psoriāzi, bet, kuriem nav PsA, trešā grupa bija kontroles grupa, kurā ietilpa 95 veseli subjekti. MPV tika noteikts pacientiem ar psoriāzi un PsA. MPV vērtība tika iegūta no standarta pilnas asins ainas analīzēm. MPV vērtība pacientiem ar psoriāzi $8,7\pm 0,9$ fl bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupai $7,3\pm 0,8$ fl ($p<0,001$). Tika novērotas arī statistiskas atšķirības pacientiem MPV vērtībā pacientiem ar ($9,5\pm 0,8$) un bez ($8,0\pm 0,7$) artrīta ($p<0,001$). No pētījuma rezultātiem var secināt - MPV līmenis ir palielināts pacientiem ar psoriāzi un PsA. MPV var tikt izmantots kā psoriāzes aktivitātes marķieris. Palielināta asins plātnišu aktivitāte, var palielināt aterosklerozes un trombu veidošanās risku pacientiem ar psoriāzi un PsA (*Canpolat F. et al 2010*).

Citā retrospektīvā pētījumā tika izpētīta korelācija starp MPV un klīniskām slimību (RA, ankilozējošā spondilīta (AS)) aktivitātes izpausmēm. Pētījuma rezultāti uzrādīja, ka MPV var dot papildus informāciju, par iekaisuma aktivitāti AS un RA (*Kisacik B. et al 2008*).

Yazici S. et al 2010. gada pētījums tika veikts, lai izpētītu attiecības starp trombocītu rādītājiem, iekaisuma marķieriem un RA slimības aktivitāti. Tika arī salīdzināti dati, par bioloģisko SMARL un sintētisko SMARL ietekmi uz trombocītu rādītājiem. Pētījumā piedalījās 97 RA pacienti un 33 veselīgi subjekti kontroles grupā. Visiem RA pacientiem tika pielietota sintētisko SMARL terapija. Pēc trīs mēnešu sintētisko SMARL terapijas 35 subjekti, kuriem bija augsta slimības aktivitāte ($DAS28>5,1$), tika reģistrēti, kā uz bāzes terapiju nereaģējošā grupa, un šiem pacientiem bija nozīmēt bioloģisko SMARL (infliksimaba) terapija. Abu terapiju grupas tika salīdzinātas. Sākumā WBC (baltās asins šūnas), EGĀ, CRO, MPV rādītāju bija ievērojami augstāki RA pacientu grupai. MPV pozitīvi korelēja ar DAS28 punktiem ($r = 0,27$; $p = 0,007$). Šie iekaisuma rādītāji būtiski samazinājās pēc terapijas. Rādītāju līdzīgi samazinājās gan uz sintētisko SMARL reaģējošo pacientu grupā, gan uz sintētisko SMARL nereaģējošo pacientu grupā. Rezultātā pētījumā tika secināts, ka MPV pozitīvi korelē ar iekaisuma marķieriem, un slimības aktivitāti RA pacientiem. Gan sintētisko SMARL terapija, gan bioloģisko SMARL

terapija RA pacientiem samazināja iekaisuma marķieru un trombocītu rādītājus. Šajā pētījumā tika secināts, ka MPV var atspoguļot, gan slimības aktivitāti, gan terapijas efektivitāti.

Salīdzinot apskatīto pētījumu datus, var spriest, ka MPV rādītāju var izmantot, dažādu artrītu, tai skaitā arī PsA slimības aktivitātes un terapijas efektivitātes novērtēšanā.

1.10. Neitrofilo/limfocitārā indeksa un trombocītu/limfocitārā indeksa nozīme pie PsA

Tika veikts retrospektīvs pētījums, lai izvērtētu neitrofilo/limfocitārā (NLR) un trombocitāri/limfocitārā (PLR) indeksu nozīmi kā iekaisuma marķieriem pacientiem ar psoriāzi un psoriātisko artrītu. 111 pacienti ar psoriāzi un 25 pacienti ar PsA tika salīdzināti ar 94 kontroles grupas veselajiem subjektiem. WBC, neitrofilo leukocītu skaits, eosinofilu skaits, un NLR bija paaugstināts psoriāzes pacientiem, salīdzinājumā ar kontroles grupu. WBC, neitrofilo leukocītu skaits, NLR, monocīti, trombocīti un PLR bija paaugstināti PsA pacientiem salīdzinājumā gan ar kontroles grupu, gan ar psoriāzes pacientu grupu. EGĀ un CRO bija ievērojami augstāks pacientiem ar PsA salīdzinājumā ar psoriāzes pacientiem. Pētījumā tiks secināts, ka NLR, PLR un EGĀ bija statistiski ticami slimības slimību aktivitātes rādītāji ($p < 0,05$). Paaugstināti NLR un PLR rādītāji bija, gan psoriāzes, gan PsA pacientu grupās. Tā kā pie PsA NLR, PLR bija ievērojami augstāki nekā psoriāzes grupā, tad starp psoriāzes grupas pacientiem, tika atrasti pacienti, kam bija PsA. Abi rādītāji bija ievērojami marķieri, kas uzrādīja PsA esamību psoriāzes pacientiem (*Kim D.S. et al 2015*).

Vēl viens pētījums tika veikts, lai izpētītu vai NLR un PLR var tikt izmantoti RA slimības aktivitātes izvērtēšanā. 128 RA pacientu un 78 veselīgu subjektu medicīniskie dati, tika retrospektīvi analizēti. Rezultātā izrādījās, ka NLR un PLR bija ievērojami palielināti pacientiem ar RA. RA pacientu NLR pozitīvi korelēja ar CRO, EGĀ un DAS28 rādītājiem. RA pacientiem PLR pozitīvi korelēja ar CRO un DAS28 rādītājiem, bet ne ar EGĀ rādītājiem. Pēc pētījumā iegūtajiem rezultātiem, tika secināts, ka gan NLR, gan PLR var potenciāli būt kā RA slimības aktivitātes izvērtēšanas kritēriji (*Fu H. et al 2015*).

Abos pētījumos rezultāti parāda, ka gan NLR, gan PLR var nākotnē tikt izmantoti PsA un citu reimatoīdo saslimšanu aktivitātes izvērtēšanai.

2. MATERIĀLI UN METODES

2.1. Materiāli

2.1.1. Pacientu atlase

Pētījumā tika retrospektīvi analizēti 50 PsA pacientu medicīniskie dati, kuriem laika periodā no 2005. līdz 2016. gadam tika nozīmēta PsA terapija. P.Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrā. PsA pacientu dati tika izmantoti no P.Stradiņa KUS Reimatoloģijas centra pacientu ambulatorām kartēm. Datu apstrādes etapā no šiem pacientiem tika izslēgti 11 pacientu nepieciešamo datu iztrūkuma dēļ. Gala pētījumā piedalījās 39 pacienti, kuriem bija diagnosticēts PsA.

PsA pacienti tika sadalīti divās grupās – pēc slimības ilguma, un pēc saņemtās terapijas. Šo grupu ietvaros analizējam CRO, EGĀ, NLR, PLR un MPV rādītājus un savstarpēji tos salīdzinājam viena terapijas gada ietvaros.

2.1.2. Izvērtējamie parametri

Abu grupu dalībniekiem no medicīniskās dokumentācijas tika analizēti šādi dati – pacientu vecums, dzimums, slimības ilgums, saņemtā terapija, CRO, EGĀ, MPV, neitrofilo leukocītu skaits, limfocītu skaits un trombocītu skaits. No neitrofilo leukocītu skaita un limfocītu skaita tika aprēķināts NLR, dalot neitrofilo leukocītu skaitu ar limfocītu skaitu. No trombocītu skaita un limfocītu skaita tika aprēķināts PLR, dalot trombocītu skaitu ar limfocītu skaitu. Pētījuma pacientu CRO, EGĀ, MPV, NLR, PLR dati tika ņemti no divām vizītēm ar gada starpību, un tika salīdzināti savā starpā. Pētījumā tika izvērtēts, vai CRO, EGĀ, MPV, NLR, PLR rādītāji var tikt izmantoti PsA aktivitātes izvērtēšanā, ņemot vērā pacientu saņemto terapiju.

2.2. Metodes

Pētījums ir retrospektīvs pētījums. Pētījuma veikšanai saņemta Latvijas Universitātes eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas atļauja 2016. gada 10. maijā.

Pētījumā tika izmantotas 50 pacientu ambulatorās kartiņas, no kurām tika ņemti dati par pacientu vecumu, dzimumu, PsA slimības ilgumu, lietotajiem medikamentiem, CRO, EGĀ, neitrofilo leukocītu skaitus, limfocītu skaitus, trombocītu skaitus, MPV. Laboratorijas analīzes bija pieejamas katram pacientam ambulatorajās kartēs, kas veiktas dažādās sertificētās Latvijas

laboratorijās pirms vizītes pie reimatologa. No neitrofilo leikocītu skaita un limfocītu skaita tika aprēķināts NLR, un no trombocītu skaita un limfocītu skaita tika aprēķināts PLR.

Pacienti tika sadalīti 2 grupās – 1. Pacientu grupa saistībā ar saņemto terapiju: a) Pacienti, kas saņem slimību modificējošos pretreimatiskos līdzekļus (SMARL) jeb bāzes terapiju; b) Pacienti, kas saņem bioloģiskos SMARL.

2. Pacientu grupa saistībā ar PsA ilgumu: a) Pacienti, kuri slimo ilgāk nekā 2 gadus; b) Pacienti, kuri slimo mazāk nekā 2 gadus.

Visās grupās pacientu dati tika analizēti par divām vizītēm ar viena kalendārā gada starpību. Tika salīdzināti rādītāju (CRO, EGĀ, MPV, NLR, PLR) izmaiņas gada laikā. Iegūto datu statistiskā analīze veikta ar datorprogrammu SPSS 19.0 versiju (firmas SPSS Inc.(the Statistical Package for the Social Sciences), ASV produkts) un *Microsoft Excel* 2010. gada versiju.

3. DARBA REZULTĀTI

3.1. Pētījuma grupu kopējie rādītāji

Pētījumā tika apsekoti 50 PsA pacientu dati. Pētījumā netika iekļauti 11 pacienti, kuriem trūka visi dati par CRO, EGA, NLR, PLR. Pētījumā tika apstrādāti 39 pacientu dati, kur pacienti tika sadalīti divās grupās – pēc saņemtās terapijas un pēc slimības ar PsA ilguma. No 39 pacientiem MPV bija noteikts 15 pacientiem.

Apstrādājot datus, tika noteikts, ka daļa datu atbilst normālam datu sadalījumam, kur datu analīzei tika pielietots T-tests, un daļai datu sadalījums neatbilda normālam sadalījumam, kur datu analīzei tika pielietots Wilcoxon tests.

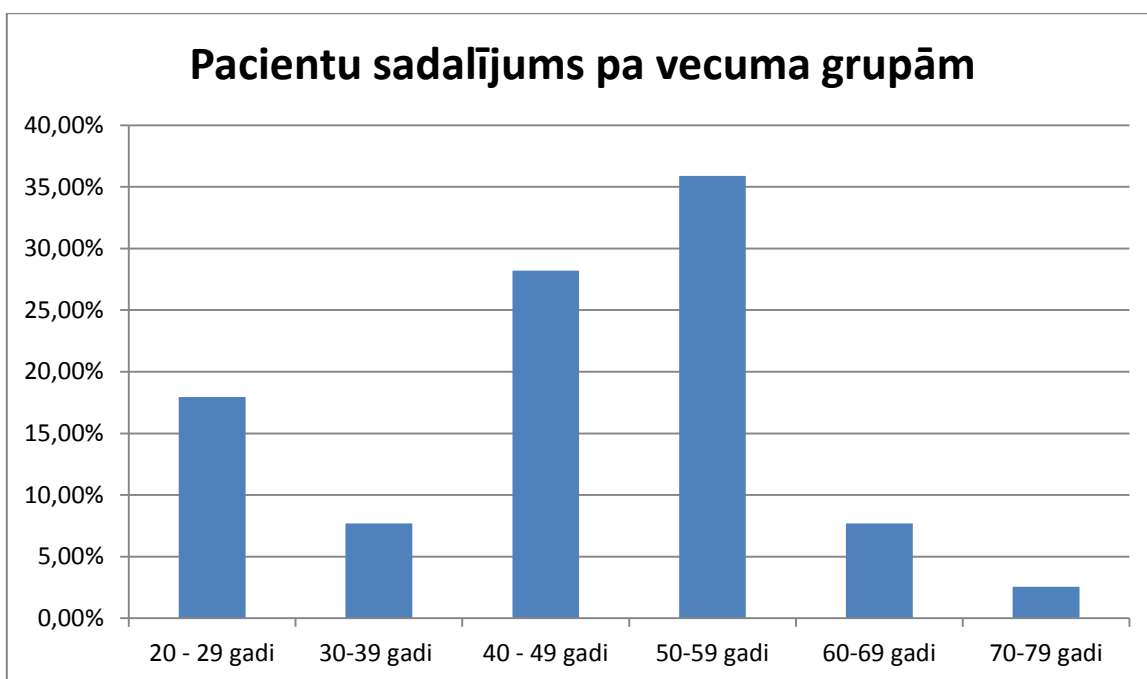
3.1.1. Vecums

Pētījumā kopējais pacientu skaits bija 39 cilvēki. Vidējais pacientu vecums bija 46 gadi. Minimālais gadu skaits pacientam bija 25 gadi, bet maksimālais vecums bija 76 gadi. Vecuma grupā 20 – 29 gadiem bija 7 (17,94 %) pacientu, vecuma grupā 30 – 39 gadiem bija 3 (7,69 %) pacientu, vecums grupā 40 – 49 gadiem bija 11 (28, 21 %) pacientu, vecuma grupā 50 – 59 gadiem bija 14 (35, 90 %) pacientu, vecuma grupā 60 – 69 gadiem bija 3 (7,69 %) pacientu un vecuma grupā 70 – 79 gadiem bija 1 (2,56 %) pacients. PsA sadalījums pa vecuma grupām nav vienmērīgs, visbiežāk PsA gadījumu šajā pētījumā tika novērots 50 – 59 gadu vecuma grupā.

3.1.1.tab.

Pacientu vecuma

Pacientu skaits	Vidējais vecums (gadi)	Minimālais vecums (gadi)	Maksimālais vecums (gadi)
39	46	25	76



3.1.1.attēls. **Pacientu sadalījums pa vecuma grupām**

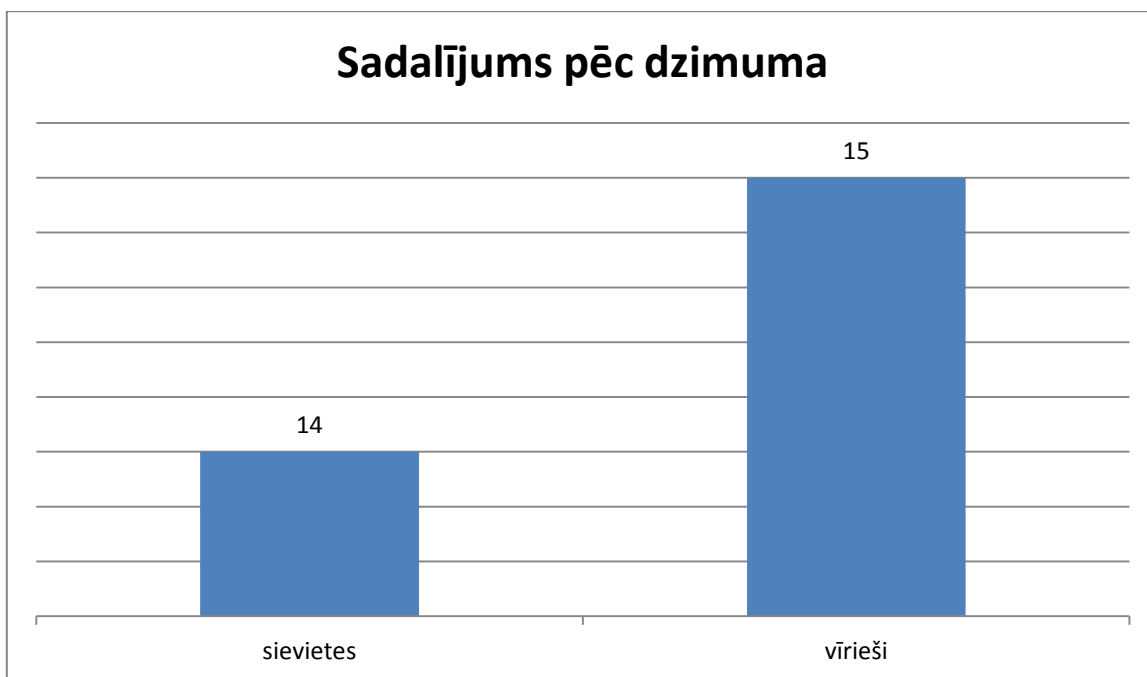
3.1.2. Dzimums

Pētījumā piedalījās 15 vīrieši un 14 sievietes. Saslimstība ar PsA ir vienlīdzīgi izplatīta gan sieviešu, gan vīriešu populācijā.

3.1.2.tab.

Sadalījums pēc dzimuma

Dzimums	Pacientu skaits
Vīrieši	15
Sievietes	14
Kopā	39



3.1.2. attēls. Pacientu sadalījums pēc dzimuma

3.1.3.tab.

Kopējās pacientu grupas dati

	Vidējā vērtība	SD vai IQR	P - value
CRO 1 mg/l	13,76	IQR 25 = 2,00 IQR 75 = 17,01	0,002
CRO 2 mg/l	3,85	IQR 25 = 0,46 IQR 75 = 6,30	
EGĀ 1 mm/h	14,64	SD = 11,45	0,216
EGĀ 2 mm/h	11,31	SD = 12,107	
NLR 1	2,54	SD = 1,63	0,006
NLR 2	1,78	SD = 0,86	
PLR 1	181,15	IQR 25 = 113, 57 IQR 75 = 195,65	0,013
PLR 2	133,69	IQR 25 = 103,41 IQR 75 = 151,88	
MPV 1	10,11	SD = 1,13	0,817
MPV 2	10,02	SD = 1,22	

3.1.3. tabula Kopējās pacientu grupas dati - var redzēt visu 39 pacientu apkopotos un analizētos datus (CRO1 mg/l, CRO2 mg/l, EGĀ1 mm/h, EGĀ2 mm/h, NLR1, NLR2, PLR1, PLR2, MPV1, MPV2), neņemot vērā pacientu terapiju un slimības ilgumu. Apkopotie dati norāda, ka CRO1 vidējā vērtība ir 13,76 IQR25 2,00 un IQR75 17,01, un pēc gada CRO2 vidējā vērtība samazinās līdz 3,85 IQR25 1,27 un IQR75 6,30, rādītāju $p=0,002$, kas ir statistiski ticams rādītājs, jo $p<0,05$. EGĀ1 vidējā ir 14,64 SD 11,45 un pēc gada EGĀ2 vidējā vērtība samazinās līdz 11,31 SD 12,107; EGĀ rādītāju $p=0,216$, kas nav statistiski ticams, jo $p\geq 0,05$. NLR1 vidējā vērtība 2,54 ar SD 1,63 un NLR2 vidējā vērtība ir samazinājusies 1,78 ar SD 0,86, rādītāju $p=0,006$, kas ir statistiski ticami, jo $p<0,05$. PLR1 vidējā vērtība ir 181,15 IQR25 113,57 un IQR75 195,65, un pēc gada PLR2 vidējā vērtība samazinās 133,69 IQR25 103,41 un IQR75 151,88, rādītāju $p=0,013$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. Pacientu MPV1 vidējā vērtība ir 10,11 SD 1,13 un pēc gada MPV2 vidējā vērtība ir nedaudz samazinājusies 10,02 SD 1,22, rādītāju $p=0,817$, kas nav statistiski ticami, jo $p\geq 0,05$.

3.2. Pacientu grupa saistībā ar saņemto terapiju

No 39 pacientiem - pacientu grupā saistībā ar saņemto terapiju - 16 (41,03%) pacientu saņem bioloģisko medikamentu terapiju, 23 (58,97%) pacientu saņem bāzes medikamentu terapiju. Daļa pacientu, kas saņem bioloģiskos medikamentu, laika gaitā ir mainījusi vienu bioloģiskās grupas medikamentu, pret citu. 16 pacientu, kas saņem bioloģisko medikamentu terapiju ir saņēmuši, vai pašreiz saņem terapiju ar Infliksimabu (5 pacienti), Golimumabu (2 pacienti), Etanerceptu (9 pacienti), Adalimumabu (7 pacienti).

No 23 pacientiem, kas saņēma bāzes terapiju 17 pacientu - lieto Metotreksātu. Mazākā Metotreksāta deva, ko pacients saņem - 7,5 mg vienu reizi nedēļā. Lielākā Metotreksāta deva, ko pacients saņem - 25 mg vienu reizi nedēļā. 16 pacientu saņem Metotreksātu devās 15 – 25 mg vienu reizi nedēļā. No 23 bāzes medikamentu grupas pacientiem 9 ir lietojuši terapiju ar Sulfasalazīnu devās 0,5 – 2,5 grami dienā. 5 pacienti, klāt pie bāzes terapijas ir lietojuši steroīdus – prednizolonu vai medrolu.

No 15 pacientiem, kuriem bija noteikts MPV - bāzes medikamentu pacientu grupā MPV bija noteikts 10 pacientiem; bioloģisko medikamentu pacientu grupā MPV bija noteikts 5 pacientiem.

Bāzes terapijas pacientu grupas dati

	Vidējā vērtība	SD vai IQR	P - value
CRO 1 mg/l	8,23	IQR 25 = 1,04 IQR 75 = 12,90	0,648
CRO 2 mg/l	5,73	IQR 25 = 0,91 IQR 75 = 9,08	
EGĀ 1 mm/h	11,91	SD = 8,38	0,345
EGĀ 2 mm/h	15,00	SD = 13,37	
NLR 1	2,38	SD = 1,00	0,402
NLR 2	2,23	SD = 0,78	
PLR 1	159,81	IQR 25 = 114,51 IQR 75 = 195,65	0,831
PLR 2	157,38	IQR 25 = 122,32 IQR 75 = 178,82	
MPV 1	9,68	SD = 0,85	0,147
MPV 2	10,08	SD = 1,11	

Pēc 3.2.1. tabulas bāzes terapijas pacientu grupas datiem var redzēt, ka pacientiem, kuri saņem bāzes terapiju, neviena rādītāja (CRO mg/l, EGĀ mm/h, NLR, PLR, MPV) izmaiņas gada laikā nav statistiski ticamas $p \geq 0,05$. CRO1 vidējā vērtība 8,23 IQR25 1,04 un IQR 75 12,90, un CRO2 vidējā vērtība pēc gada ir 5,73 IQR25 0,91 un IQR 75 9,08, CRO rādītāju $p=0,648$. EGĀ1 vidējā vērtība ir 11,91 SD 8,38 un EGĀ2 rādītāju vidējā vērtība 15,00 SD 13,37, EGĀ rādītāju $p=0,345$. NLR1 vidējā ir 2,38 SD 1,00 un pēc gada NLR2 rādītāju vidējā vērtība ir 2,23 SD 13,37, NLR rādītāju $p=0,402$. PLR1 vidējā vērtība ir 159,81 IQR25 114,51 un IQR 75 195,65, pēc gada PLR2 vidējā vērtība 157,38 IQR25 122,32 un IQR75 178.82, PLR rādītāju $p=0,831$. MPV1 vidējā vērtība 9,68 SD 0,85 un MPV2 vidējā vērtība ir 10,08 SD 1,11, MPV rādītāju $p=0,147$.

Bioloģisko SMARL pacientu grupas dati

	Vidējā vērtība	SD vai IQR	P - value
CRO 1 mg/l	21,71	IQR 25 = 3,85 IQR 75 = 35,90	0,001
CRO 2 mh/l	1,13	IQR 25 = 0,30 IQR 75 = 1,22	
EGĀ 1 mm/h	18,56	IQR 25 = 8,25 IQR 75 = 29,75	0,004
EGĀ 2 mm/h	6,00	IQR 25 = 2,00 IQR 75 = 5,00	
NLR 1	2,79	IQR 25 = 1,51 IQR 75 = 3,40	0,001
NLR 2	1,13	IQR 25 = 0,73 IQR 75 = 1,53	
PLR 1	211,82	IQR 25 = 107,98 IQR 75 = 250,60	0,001
PLR 2	99,64	IQR 25 = 77,13 IQR 75 = 127,06	
MPV 1	10,96	SD = 1,23	0,279
MPV 2	9,92	SD = 1,56	

3.2.2. tabulā Bioloģisko SMARL pacientu grupas dati: apkopotajos un analizētajos datos pirmo vizīšu vidējie rādītāji ir aprēķināti no datiem pirms bioloģisko SMARL terapijas uzsākšanas un otro vizīšu vidējie rādītāji ir ņemti no datiem pēc gada no bioloģisko SMARL terapijas uzsākšanas. CRO1 vidējā vērtība ir 21,71 IQR25 3,85 un IQR75 35,90, CRO2 rādītāju vidējā vērtība ir samazinājusies 1,13 IQR25 0,30 un IQR75 1,22, CRO rādītāju $p=0,001$, kas ir statistiski ticami, jo $p<0,05$. EGĀ1 rādītāju vidējā vērtība ir 18,56 IQR25 8,25 un IQR75 29,75, EGĀ2 rādītāju vidējā vērtība vizītēm pēc gada ir samazinājusies līdz 6,00 IQR25 2,00 un IQR75 5,00, EGĀ rādītāju $p=0,004$, kas ir statistiski ticams rādītājs, jo $p<0,05$. NLR1 rādītāju vidējā vērtība 2,79 IQR25 1,51 un IQR75 3,40, NLR2 rādītāju vidējā vērtība ir samazinājusies līdz 1,13 IQR25 0,73 un IQR75 1,53, $p=0,001$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. PLR1 vidējā vērtība

211,82 IQR25 107,98 un IQR 75 250,60, PLR2 vidējā vērtība samazinās līdz 99,64 IQR25 77,13 un IQR75 127,06, PLR rādītājiem $p=0,001$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. MPV1 rādītāju vidējā vērtība ir 10,96 SD 1,23 un MPV2 vidējā vērtība ir 9,92 SD 1,56, MPV rādītāju $p=0,279$, kas nav statistiski ticams, jo $p\geq 0,05$.

3.2.3.tab.

**Bioloģisko SMARL grupas rādītāju salīdzinājums ar bāzes terapijas grupas rādītājiem no
gada pirmās vizītes**

	Vidējā vērtība	SD vai IQR	P - value
CRO 1 biol. mg/l	21,71	IQR 25 = 3,85 IQR 75 = 35,90	0,001
CRO 1 bāzes mg/l	3,19	IQR 25 = 0,48 IQR 75 = 4,77	
EGĀ 1 biol. mm/h	18,56	SD = 14,19	0,04
EGĀ 1 bāzes mm/h	9,68	SD = 7,86	
NLR 1 biol.	2,79	IQR 25 = 1,51 IQR 75 = 3,40	0,026
NLR 1 bāzes	1,95	IQR 25 = 1,45 IQR 75 = 2,28	
PLR 1 biol.	211,82	IQR 25 = 107,98 IQR 75 = 250,60	0,148
PLR 1 bāzes	143,11	IQR 25 = 113,00 IQR 75 = 178,03	

3.2.3. tabula Bioloģisko SMARL grupas rādītāju salīdzinājums ar bāzes terapijas grupas rādītājiem no gada pirmās vizītes – tika savstarpēji salīdzināti bioloģisko SMARL grupas pacientu pirmo datu apstrādāti rādītāji, ar bāzes terapijas grupas pacientu pirmo datu apstrādātiem rādītājiem. CRO1biol. vidējā vērtība 27,71 IQR25 3,85 un IQR75 35,90 bija augstāks nekā CRO1bāzes vidējā vērtība 3,19 IQR25 0,48 un IQR75 4,77, CRO rādītāju $p=0,001$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. EGĀ1biol. vidējā vērtība 18,56 SD 14,19 ir augstāka nekā EGĀ1bāzes vidējā vērtība 9,68 SD 7,86, EGĀ rādītāju $p=0,04$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. NLR1biol. vidējā vērtība 2,79 IQR25 1,51 un IQR75 3,40 ir augstāka nekā NLR1bāzes vidējā vērtība 1,95 IQR25 1,45 un IQR75 2,28, NLR rādītāju $p=0,026$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. PLR1biol. vidējā vērtība 211,82 IQR25 107,98 IQR75 250,69 ir augstāka nekā

PLR1bāzes vidējā vērtība 143,18 IQR25 130,44 un IQR75 178,03, PLR rādītāju $p=0,148$, kas nav statistiski ticams, jo $p \geq 0,05$.

3.3. Pacientu grupa saistībā ar PsA ilgumu

No 39 pacientiem - pacientu grupā, saistībā ar slimības ilgumu - 36 (92,31%) pacientu ar PsA slimo ilgāk par diviem gadiem un trīs (7,69%) pacienti ar PsA slimo mazāk nekā divus gadus. No 15 pacientiem, kuriem bija noteikts MPV - pacientiem, kuri slimo ilgāk nekā 2 gadus MPV bija redzams 12 pacientiem; pacientiem, kuri slimo mazāk nekā 2 gadus MPV bija noteikts 3 pacientiem.

3.3.1.tab.

Pacienti, kuri slimo ilgāk nekā 2 gadus grupas dati

	Vidējā vērtība	SD vai IQR	P - value
CRO 1 mg/l	12,88	IQR 25 = 1,66 IQR 75 = 16,11	0,007
CRO 2 mg/l	3,78	IQR 25 = 0,43 IQR 75 = 6,28	
EGĀ 1 mm/h	14,39	IQR 25 = 4,00 IQR 75 = 19,75	0,290
EGĀ 2 mm/h	11,53	IQR 25 = 3,25 IQR 75 = 20,00	
NLR 1	2,54	IQR 25 = 1,54 IQR 75 = 3,16	0,002
NLR 2	1,70	IQR 25 = 0,94 IQR 75 = 2,05	
PLR 1	184,73	IQR 25 = 112,76 IQR 75 = 197,89	0,007
PLR 2	132,31	IQR 25 = 103,96 IQR 75 = 151,16	
MPV 1	10,07	SD = 1,24	0,801
MPV 2	9,95	SD = 1,31	

3.3.1. tabulā Pacienti, kuri slimo ilgāk nekā 2 gadus grupas dati - var redzēt CRO, EGĀ, NLR, PLR, MPV datu vidējo vērtību salīdzinājumu pacientiem, kuri slimo ar PsA ilgāk nekā divus gadus. Dati tika ņemti no vizītēm ar gada starpību. CRO1 vidējā vērtība ir 12,88 IQR25 1,66 un IQR75 16,11, CRO2 vidējā vērtība ir samazinājusies līdz 3,78 IQR25 0,43 un IQR75 6,28, CRO rādītāju $p=0,007$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. EGĀ1 rādītāju vidējā vērtība ir 14,39 IQR25 4,00 un IQR75 19,75, EGĀ2 rādītāju vidējā vērtība ir 11,53 IQR25 3,25 un IQR75 20,00, EGĀ rādītāju $p=0,290$, kas nav statistiski ticams, jo $p\geq 0,05$. NLR1 rādītāju vidējā vērtība ir 2,54 IQR25 1,54 un IQR75 3,16, NLR2 rādītāju vidējā vērtība samazinās līdz 1,70 IQR25 0,94 un IQR75 2,05, NLR rādītāju $p=0,002$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. PLR1 rādītāju vidējā vērtība 184,73 IQR25 112,76 un IQR75 197,89, PLR2 rādītāju vidējā vērtība ir samazinājusies 132,31 IQR25 103,96 un IQR75 151,16, PLR rādītāju $p=0,007$, kas ir statistiski ticams, jo $p<0,05$. MPV1 rādītāju vidējā vērtība 10,7 SD 1,24 un MPV2 rādītāju vidējā vērtība ir 9,95 SD 1,34, MPV rādītāju $p=0,801$, kas nav statistiski ticams, jo $p\geq 0,05$.

3.3.2.tab.

Pacienti, kuri slimo mazāk nekā 2 gadus grupas dati

	Vidējā vērtība	SD	P - value
CRO 1 mg/l	24,27	SD =18,95	0,164
CRO 2 mg/l	4,65	SD =3,34	
EGĀ 1 mm/h	17,67	SD = 10,78	0,107
EGĀ 2 mm/h	8,67	SD = 6,65	
NLR 1	2,56	SD = 0,84	0,526
NLR 2	2,72	SD = 0,95	
PLR 1	138,20	SD =18,28	0,591
PLR 2	150,34	SD =50,44	
MPV 1	10,26	SD = 0,66	0,947
MPV 2	10,30	SD = 0,95	

3.3.2. tabulā Pacienti, kuri slimo mazāk nekā 2 gadus grupas dati - neviena rādītāja izmaiņas gada laikā nav statistiski ticamas, jo visiem rādītājiem $p\geq 0,05$. CRO1 vidējā vērtība ir 24,27 SD 18,95 un CRO2 vidējā vērtība pēc gada ir samazinājusies 4,65 SD 3,34, CRO rādītāju $p=0,164$. EGĀ1 rādītāju vidējā vērtība 17,67 SD 10,78 un EGĀ2 rādītāju vidējā vērtība pēc gada ir samazinājusies 8,67 SD 6,65, EGĀ rādītāju $p=0,107$. NLR1 rādītāju vidējā vērtība ir 2,56 SD 0,84 un NLR2 rādītāju vidējā vērtība ir 2,72 SD 0,95, NLR rādītāju $p=0,526$. PLR1 vidējā vērtība

138,00 SD 18,28 un PLR2 vidējā vērtība 150,34 SD 50,44, PLR rādītāju $p = 0,591$. MPV1 vidējā vērtība ir 10, 26 SD 0,66 un MPV2 rādītāju vidējā vērtība ir 10,30 SD 0,95, MPV rādītāju $p=0,947$.

4. DISKUSIJA

PsA artrīta slimības ilgums un sadalījums pēc dzimuma, pētījumā neatšķiras no pasaules datiem. Pēc *Queiro R. et al 2013* PsA nav pierādīts saslimstības biežuma un vecuma atšķirības starp dzimumiem.

PsA terapija P. Stradiņa KUS visiem pacientiem tiek uzsākta ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem un sintētiskajiem slimību modificējošiem antireimatisma līdzekļiem (SMARL) – sulfasalazīnu un metotreksātu. Bioloģisko SMARL terapijas uzsākšanu apsver, ja PsA slimības aktivitāte nemazinās, lietojot vienu vai vairākus sintētiskos SMARL medikamentus.

PsA pacienti P.Stradiņa KUS saņem nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, sulfasalazīnu, metotreksātu, TNF inhibitorus (etanerceptu, adalimumbu, golimumabu un infliksimabu), kas atbilst Eiropas līgas pret reimatismu (EULAR) 2012. gadā izstrādātajām PsA terapijas rekomendācijām.

Pētījumā izvērtējot visu 39 pacientu rādītāju (CRO, EGĀ, NLR, PLR un MPV) izmaiņas viena terapijas gada laikā, var redzēt, ka būtiski samazinājās CRO rādītāji ($p = 0,002$), NLR rādītāji ($p = 0,006$), PLR rādītāji ($p = 0,013$), kas nozīmē, ka PsA pacientu terapijas efektivitātes izvērtēšanā var izmantot CRO, NLR un PLR. Savukārt nemainījās EGĀ rādītāji ($p = 0,21$), tātad iespējams, ka šo rādītāju nevar izmantot PsA pacientu terapijas efektivitātes izvērtēšanā. Nemainījās arī MPV rādītāji ($p = 0,81$), tomēr, jāņem vērā, ka MPV rādītāju dati bija pieejami nelielam pacientu daudzumam ($n = 15$), kādēļ, lai varētu izdarīt precīzākus secinājumus par šī rādītāja noteikšanas lietderību PsA pacientiem, nepieciešama lielāka PsA pacientu skaita analīze MPV rādītājam.

Pētījumā, atsevišķi apskatot pacientus, kas lietoja sintētisko SMARL jeb bāzes terapiju var redzēt, ka viena terapijas gada laikā nenovēro būtiskas atšķirības CRO, EGĀ, NLR, PLR un MPV rādītājos ($p \geq 0,05$). Salīdzinājumā PsA pacientiem, kas lietoja bioloģiskos SMARL viena terapijas gada laikā būtiski samazinājās CRO rādītāji ($p = 0,001$), EGĀ rādītāji ($p = 0,004$), NLR rādītāji ($p = 0,001$), PLR rādītāji ($p = 0,001$) un nemainījās MPV rādītāji ($p = 0,279$). Pēc kā var spriest, ka CRO, EGĀ, NLR, PLR rādītājus var izmantot aktīvas PsA slimības aktivitātes novērtējumā un šo rādītāju samazināšanās jāvērtē, kā efektīvas terapijas rādītājs, jo bioloģisko SMARL terapiju lietojam vidēji smaga, vai smaga PsA ārstēšanā, tātad aktīvākas slimības ārstēšanā. MPV bioloģisko SMARL grupā un sintētisko SMARL grupā būtiski nemainījās, tomēr tikai nelielam pacientu skaitam varēja veikt MPV analīzi – sintētisko SMARL grupā 10 pacientiem, bioloģisko SMARL grupā pieciem pacientiem, kādēļ precīzāki secinājumi par MPV izmaiņām sintētisko

SMARL un bioloģisko SMARL terapijas laikā jāveic lielākai pētāmo pacientu grupai, lai varētu izdarīt precīzākus secinājumus.

Pētījumā salīdzinot bioloģisko SMARL un sintētisko SMARL CRO, EGĀ, NLR, PLR pirmos rādītājus var novērot, ka būtiska atšķirība ir CRO rādītājiem ($p = 0,001$), EGĀ rādītājiem ($p = 0,04$) un NLR rādītājiem ($P = 0,026$), kas liecina, šos rādītājus var izmantot aktīvas PsA slimības aktivitātes novērtējumā, jo CRO, EGĀ, NLR rādītāji pirms bioloģisko SMARL uzsākšanas ir ievērojami augstāki salīdzinājumā ar bāzes terapijas rādītājiem, kas norāda uz PsA augsto aktivitāti pirms bioloģisko SMARL terapijas uzsākšanas. PLR rādītājiem šajā gadījumā starp grupām nebija pietiekami lielas atšķirības ($p = 0,148$).

PsA pacientiem, kuri slimo mazāk nekā divus gadus CRO, EGĀ, NLR, PLR, MPV neatšķiras viena terapijas gada laikā ($p \geq 0,05$), tomēr šajā grupā tika analizēti dati par 3 pacientiem, kādēļ lai iegūtu precīzākus secinājumus par rādītāju izmaiņām pacientiem, kas slimo mazāk, nekā divus gadus būtu jāveic pētījums lielākai pacientu grupai.

Lielākā daļa 36 PsA pacienti pētījumā slimo ilgāk nekā divus gadus. Šajā pacientu grupā būtiski mainās viena terapijas gada laikā CRO rādītāji ($p = 0,007$), NLR rādītāji ($p = 0,002$), PLR rādītāji ($p = 0,007$). Kas apstiprina šo rādītāju izvērtēšanas nepieciešamību PsA pacientiem, lai papildus varētu prognozēt terapijas efektivitāti. PsA pacientiem, kas slimo divus un ilgāk gadus, EGĀ rādītājs viena terapijas gada laikā būtiski nemainījās, bet būtiski mainījās CRO rādītāji, kas liek domāt, ka iespējams, CRO ir precīzāks PsA slimības aktivitātes izvērtēšanas rādītājs. MPV izmaiņas PsA pacientiem, kas slimo divus vai vairāk gadus viena terapijas gada laikā būtiski nemainījās ($p = 0,801$), tomēr MPV šajā grupā bija noteikts nelielam skaitam pacientu ($n = 12$), kādēļ, lai iegūtu precīzākus datus par MPV izmaiņām būtu jāveic pētījums lielākai pacientu grupai.

Zinātniskās literatūras dati norāda par pētījumiem par NLR, PLR, MPV, CRO lietošanu PsA pacientu slimības aktivitātes un terapijas efektivitātes novērtēšanā (*Kim DS et all 2015*) (*Fu H et all 2015*) (*Kisacik B et all 2008*) (*Yazici S et all 2010*). Mūsu pētījuma dati apstiprina NLR, PLR un CRO rādītāju lietošanu PsA pacientiem. Mūsu pētījumā pirmo reizi Latvijā veicām NLR, PLR un MPV datu analīzi PsA pacientiem un pētījuma rezultātā pierādījām par NLR un PLR lietošanas nepieciešamību PsA pacientiem Latvijā terapijas efektivitātes izvērtēšanā.

5. SECINĀJUMI

1. PsA slimības ilgums, sadalījums pēc dzimuma un P. Stradiņa KUS PsA pielietotā terapija pētījumā neatšķiras no pasaules datiem.
2. Visu PsA pacientu terapijas efektivitātes izvērtēšanai var izmantot CRO, NLR, PLR rādītājus, kuri samazinās efektīvas terapijas rezultātā, CRO ir precīzāks PsA slimības aktivitātes izvērtēšanas rādītājs par EGĀ.
3. PsA pacientiem ar vidēji smagu un smagu PsA - slimības aktivitātes novērtējumam var izmantot CRO, EGĀ, NLR un PLR rādītājus.
4. PsA pacientiem, kas slimo ilgstoši terapijas efektivitātes izvērtēšanai var izmantot CRO, NLR un PLR rādītājus.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

Grāmatas:

1. Bandere B., Gavars D., Gulbis E., Grīviņa I., Jupatova D., Krišāne A. Medvedeva M., Petersone S., Piekusa T., Plūme I., Šelkova S., Treimane R. Klīnisko analīžu rokasgrāmata. E. Gulbja laboratorija 2011.
2. Lejnieks A. Redakcija; Klīniskā medicīna III, Rīga, medicīnas apgāds 2012; 303-307 lpp.
3. Marc C. Hochberg MD, Alan J. Silman MD, Josef S. Smolen MD, Michael E. Weinblatt MD, Michael H. Weisman MD; Rheumatology. 6th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA : Mosby/Elsevier 2015, p. 998-1005

Žurnāli:

1. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar. 66(3):370-6.
2. Canpolat F, Akpinar H, Eskioğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010 Mar;29(3):325-8.
3. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987 Mar. 54(3):187-96
4. Choy E. T cells in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Dec. 9(6):437-441
5. Coates LC, Tillett W, Chandler D, et al, on behalf of BSR Clinical Affairs Committee & Standards, Audit and Guidelines Working Group and the BHPR. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford).* October 2013. 52(10):1754-7
6. 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.* 2013 Apr. 72(4):578-82.
7. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, Tang Q, Huang F, Liang Y, Zhong R. Neutrophil-to- lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015;61(3-4):269-73
8. Gladman DD, Antoni C, Mease P et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii14–17
9. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Dec. 9(6):455-60

10. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan. 71(1):4-12
11. Isha, Jain V.K., Harbans Lal. C-Reactive Protein and Uric Acid Levels in Patients with Psoriasis. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Jul; 26(3): 309–311
12. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Bulur S, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets*. 2010;21(2):126-31.
13. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim do Y, Kim SM, Lee MG. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016 Mar;43(3):305-10.
14. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 May;75(3):291-4.
15. Moll J.M.H., Wreight V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1973; 55 – 78
16. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar. 64 (suppl 2):ii55-7
17. Philipose J., Deodhar A. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: CASPAR. June 14, 2012
18. Punzi L., Podswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, Todesco S. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:52-5
19. Queiro R, Tejón P, Coto P, et al. Clinical differences between men and women with psoriatic arthritis: relevance of the analysis of genes and polymorphisms in the major histocompatibility complex region and of the age at onset of psoriasis. *Clin Devel Immunol*. 2013; 2013:482691. doi: 10.1155/2013/482691.
20. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009 Jan-Feb. 22(1):56-60.
21. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr. 65(4):478-81
22. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, Dann F. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):322-30

23. Weishaupt D, Schweitzer ME, Alam F, Karasick D, Wapner K. MR imaging of inflammatory joint diseases of the foot and ankle. *Skeletal Radiol.*1999 Dec.28(12):663-9.