

Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии*

Ли́ла А.М.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Коротаева Т.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Contact: Aleksandr Lila; amlila@mail.ru

Поступила 30.10.18

Рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе псориатического артрита (ПсА). Указано, что в настоящее время ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованное заболевание, в основе которого лежит активация клеточного иммунитета с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ12/23, ИЛ17. Представлены основные принципы диагностики и клинических проявлений заболевания, отмечено значение скринирующих опросников, использование которых позволяет специалистам осуществлять раннюю диагностику ПсА путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, позвоночника и энтезисов.

Указано, что основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Охарактеризованы основные группы используемых лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы ФНО α , ИЛ12/23 и ИЛ17). Рассмотрены основные принципы ведения больных согласно стратегии «Лечение до достижения цели» (T2T); отмечено, что строгий контроль за активностью болезни и результатами лечения обеспечивает подавление всех основных клинических проявлений ПсА.

Представлены основные принципы создания и дальнейшего развития «Общероссийского регистра больных ПсА», который позволит оптимизировать принятие управленческих решений по оказанию высокотехнологической медицинской помощи и лекарственному обеспечению данного контингента пациентов.

Ключевые слова: псориатический артрит; энтезит; дактилит; цитокины; стратегия «Лечение до достижения цели» (T2T); регистр пациентов.

Для ссылки: Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685–691.

PSORIATIC ARTHRITIS: PATHOGENETIC FEATURES AND INNOVATIVE THERAPIES

Lila A.M.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Korotaeva T.V.¹

The paper considers the modern concepts of the etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA). The latter is currently indicated as a T-cell-mediated disease that is based on the activation of cellular immunity, followed by the hyperproduction and imbalance of key pro- and anti-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12/23, and IL-17. The paper presents the basic principles of diagnosis and clinical manifestations of the disease and notes the importance of screening questionnaires, the use of which allows specialists to diagnose PsA early, by actively identifying articular complaints, the characteristic clinical and radiological signs of damage to the joint, spine, and entheses.

It is pointed out that the key target of pharmacotherapy for PsA is to achieve remission or minimal activity of the main clinical manifestations of the disease, to slow down or prevent its radiographic progression, to increase the length and quality of life in patients, and to reduce the risk of comorbidities. The authors characterize the major groups of used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, and biological drugs (inhibitors of TNF- α , IL-12/23, and IL-17). The key Treat-to-target principles of patient management are considered; it is noted that strict control over disease activity and treatment results provides suppression of all major clinical manifestations of PsA.

The paper also shows the basic principles of the creation and further development of the All-Russian Registry of PsA patients, which makes it possible to optimize management decision-making on the provision of high-tech medical care and drugs for this cohort of patients.

Keywords: psoriatic arthritis; enthesitis; dactylitis; cytokines; Treat-to-target (T2T) strategy; patient registry.

For reference: Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):685–691 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое ассоциируется с кожным псориазом. ПсА характеризуется разнообразной клинической картиной, в которой, главным образом, лидирует пораже-

ние периферических суставов (артрит, дактилит), нередко в сочетании с воспалением энтезисов (энтезит) и структур аксиального скелета (спондилит, сакроилиит). Часто начавшись с поражения ограниченного числа суставов, ПсА прогрессирует в полиартрит с постепенным развитием деструкции суставов, в том числе и на ранней стадии, что приводит к функциональным нарушениям у па-

*Представленный материал доложен на заседании Отделения медицинских наук РАН 25 октября 2018 г.

циентов. В коррекционном хирургическом лечении суставов нуждаются 20% пациентов с ПсА. При этом повышение СОЭ, женский пол и наличие структурных повреждений суставов по данным рентгенографии относят к факторам риска проведения такого вида лечения в перспективе [1, 2].

ПсА диагностируется у 6–48% больных псориазом. Такой разброс данных отражает в первую очередь проблему недостаточной диагностики заболевания среди больных псориазом, особенно на ранней стадии, а также использование разных кодов статистического учета в практике ревматолога и дерматовенеролога. По оценкам разных исследователей, частота невыявленного ПсА среди больных псориазом колеблется от 15 до 47% [3–6]. В последнее время удалось выделить предикторы развития ПсА у больных псориазом: повышение индекса массы тела у лиц молодого возраста, псориаз ногтей, депрессия, физическая травма, энтезиты, артралгии. Есть мнение, что их своевременное выявление в реальной практике позволит улучшить диагностику заболевания [4, 7–9]. Вопросы ранней диагностики имеют принципиальное значение для пациентов с ПсА, так как в комплексе с ранней терапией это повышает шансы на улучшение клинических и функциональных исходов заболевания [10].

По данным метаанализа, ПсА регистрируется в диапазоне от 0,1 до 23,1 случая на 100 тыс. населения (в среднем 6,4 на 100 тыс.) [11]. В Российской Федерации в 2013 г. общая заболеваемость ПсА среди взрослого и детского населения достигала 12,4 на 100 тыс., а показатель впервые выявленных случаев составил 2,0 на 100 тыс. Между тем очевидно, что реальная распространенность заболевания существенно выше. Так, по данным статистического учета, в госпитальной когорте больных с тяжелыми формами псориаза, в которой было проанализировано 890 пациентов, ПсА регистрируется в 34% случаев [12].

Установлено, что ПсА сопровождается значительными функциональными нарушениями в различных структурах костно-суставного аппарата, снижением качества жизни больных, а также их трудоспособности, причем показано, что это напрямую связано с активностью заболевания [13, 14]. Кроме того, при ПсА отмечен повышенный риск развития серьезных сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), заболевания глаз, депрессии, злокачественные лимфомы, неалкогольное поражение печени [12, 15–20]. Отмечено общее снижение продолжительности жизни, в первую очередь у пациентов с тяжелым псориазом и в меньшей степени — с ПсА [20].

Этиология ПсА неизвестна, первичная профилактика до настоящего времени не разработана. Развитие заболевания связывают с нарушением сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими механизмами и факторами внешней среды. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию как псориаза, так и ПсА: так, более 40% больных имеют родственников первой степени родства, страдающих этими заболеваниями. К внешним этиологическим факторам относят травмы, инфекции, нервные и физические перегрузки [21]. С учетом того что при ПсА и псориазе выявляется субклиническое воспаление в кишечнике, в последнее время активно обсуждается роль кишечного дис-

биоза как модулятора иммунновоспалительного процесса при этих заболеваниях [22–24].

Псориаз и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, ИЛ12/23, ИЛ17, хемокинов и др. Предполагается, что при ПсА доминирующую роль в цитокиновых сетях играют ФНО α , ИЛ17 и ИЛ23/Th17-путь [22, 25]. ФНО α участвует в ремоделировании костной ткани при ПсА, индуцирует выработку RANKL и, как следствие, остеокластогенез [26]. ИЛ17 представляет собой семейство из 6 цитокинов с разнообразными функциями. Так, ИЛ17A и ИЛ17F обладают выраженным провоспалительным действием. Их связывание рецептором индуцирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая ИЛ6, ИЛ8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Все это способствует развитию местной воспалительной реакции, активации гранулоцитов и привлечению в очаг лейкоцитов, в особенности нейтрофилов и моноцитов [27]. ИЛ17 влияет на метаболизм костной ткани, участвуя как в ее разрушении, так и в формировании [28]. Важнейшую роль в патогенезе ПсА играет ИЛ23, который экспрессируется в том числе в энтезисах, опосредует остеокластогенез и резорбцию костной ткани [29]. Этот цитокин является основным медиатором, регулирующим дифференцировку и созревание Th17-лимфоцитов. ИЛ15, действуя в синергии с ИЛ23, стимулирует продукцию ФНО α и ИЛ17 синовиальными макрофагами, индуцирует активацию моноцитов, тучных клеток и нейтрофилов, привлекает Т-клетки памяти в синовиальную ткань. Сообщают об увеличении уровня этого цитокина в синовиальной жидкости при развитии лимфоидного неогенеза в синовиальной ткани у больных ПсА [30]. В патогенезе ПсА участвуют и «классические» провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины — ИЛ2 и ИЛ6 [31].

В качестве важнейшего звена патогенеза ПсА в настоящее время рассматривается неоангиогенез, проявлением которого служат морфологические изменения сосудистого русла в виде образования сосудов, их незрелости [32, 33]. При ПсА в синовиальной мембране этот процесс опосредуется такими ангиогенными факторами, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ангиопоэтины 1 и 2 (ИЛ8), матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9). Полагают, что продукция ангиогенных факторов в синовиальной ткани является ответом на гипоксию и повышенный уровень провоспалительных цитокинов [33].

При ПсА наблюдается активация процессов формирования костной ткани остеобластами (остеопротиферация, синдесмофиты, анкилозы) и ее резорбция остеокластами (эрозирование, остеолит, снижение минеральной плотности кости) [34].

ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто, однако псориазический спондилит наблюдается в основном у мужчин. У большинства (около 70%) пациентов псориаз развивается раньше поражения суставов, у 20% — одновременно с ним и у 15–20% — опережает первые клинические проявления псориаза [34–38].

К основным клиническим симптомам ПсА относят периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит. Связи между тяжестью псориаза и ПсА не установлено; вместе с тем в ряде исследований представлены данные, что ПсА чаще развивается у пациентов с более распространенным псориазом [39–43].

Дактилит — типичный признак ПсА, в 30% случаев наблюдается на ранних стадиях заболевания, возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Дактилит является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития эрозий суставных поверхностей и серьезных функциональных нарушений кистей и стоп [42–44].

Энтезит — воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезисе), выявляется у 50–60% пациентов. Энтезит возникает в результате комбинации нескольких факторов: биомеханический стресс, дисбиоз кишечника, наличие HLA-B27 антигена, что приводит к взаимоактивации врожденного и приобретенного иммунитета и к синтезу большого количества разнообразных цитокинов, в первую очередь ФНО α , ИЛ17 и ИЛ12/23. Воспаление энтезисов часто является первым симптомом заболевания. Нередко бессимптомные энтезиты различной локализации обнаруживают у больных псориазом за несколько лет до возникновения клинически манифестного артрита. В настоящее время поражение ногтей у больных псориазом также рассматривают как форму энтезита [45, 46].

При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета — *спондилит* и/или *сacroiliит*. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27. Воспалительная боль в спине при целенаправленном опросе выявляется у 65% больных ПсА, но, в отличие от анкилозирующего спондилита (АС), в 60% случаев она имеет непостоянный, эпизодический характер, что затрудняет раннюю диагностику [21, 35, 36].

Диагностика ПсА основана на анализе клинических симптомов в рамках существующих критериев CASPAR. При этом специфические лабораторные тесты отсутствуют; у большинства пациентов ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду не определяются, HLA-B27 антиген присутствует лишь у половины пациентов, а острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка) могут быть в норме. Псориаз имеется у кровных родственников многих пациентов. Большое значение для ранней диагностики ПсА придается скринирующим опросникам [47–50]. В 2009 г. был разработан эпидемиологический опросник **PEST** (Psoriasis Epidemiology Screening Tools). В настоящее время в нашей стране применяется модифицированный опросник — mPEST, который отличается высокой чувствительностью и специфичностью [51].

Использование опросников позволяет дерматологам, ревматологам, терапевтам, врачам общей практики диагностировать ПсА путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, позвоночника и энтезисов.

Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования,

увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний [52, 53].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные сБПВП, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы ФНО α , ингибиторы ИЛ12/23 и ИЛ17 [53–55].

Согласно клиническим рекомендациям «Псориатический артрит», утвержденным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 г.) и профильной комиссией экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» (протокол №12 от 21 марта 2016 г.), пациентам с олигоартритом легкой степени тяжести могут быть назначены НПВП в сочетании с внутрисуставными инъекциями ГК [53]. При более тяжелом течении ПсА следует применять сБПВП, причем среди них препаратом первой линии экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) признан метотрексат (МТ). Так, в рамках открытого рандомизированного многоцентрового исследования **TICOPA** (The **T**ight **C**ontrol in **P**soriatic **A**rthritis) из 206 пациентов, включенных в исследование, 188 получали МТ в течение первых 12 нед перорально, из них к 12-й неделе 175 больных достигли дозы 15 мг/нед, 122 больных — 20 мг/нед и 86 пациента — 25 мг/нед. Из них только 5 человек использовали МТ в подкожной форме. По результатам проведенного лечения 20%, 50% и 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ответ ACR20/50/70) спустя 12 нед получен у 40,8; 18,8 и 8,6% больных соответственно. В целом по группе минимальная активность ПсА наблюдалась в 22,4% случаев, у пациентов с олигоартритом несколько чаще — в 36,7% случаев [56, 57]. Напротив, в открытом исследовании **РЕМАРКА** показана эффективность МТ в подкожной форме в дозе до 20–25 мг/нед при раннем ПсА (рПсА): минимальная активность болезни после 1 года терапии была отмечена у 65,9% больных [58].

Результаты многочисленных клинических исследований и данные реальной клинической практики показывают, что ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт и голимумаб) эффективно подавляют воспаление кожи и суставов и замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания [59]. Эти препараты показаны при всех проявлениях заболевания. Применение ингибитора ИЛ12/23 устекинумаба также оказалось эффективным для лечения псориаза и ПсА, в меньшей степени продемонстрировано влияние на спондилит [59]. В последние годы широко используются моноклональные антитела к ИЛ17 (секукинумаб) [25, 54, 60]. Большинство пациентов с ПсА демонстрируют хороший ответ на терапию ГИБП уже через 3–6 мес от начала лечения, однако у части из них эффект может отсутствовать или быть недостаточным, что требует коррекции терапии. У некоторых пациентов на фоне применения ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности; это может быть связано с появлением нейтрализующих антител к препарату [61].

Доказана эффективность ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апемиласта), при этом его влияние на кожные

проявления псориаза было аналогично таковому МТ [62–64].

Ингибитор Янус-киназ (тофацитиниб) сопоставим по эффективности с ингибитором ФНО α адалимумабом по влиянию на основные клинические проявления ПсА [65, 66]. Установлено, что ингибиторы ФНО α , ИЛ12/23, ИЛ17 и тофацитиниб обладают способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений при ПсА [67, 68].

Одним из важных аспектов изучения проблемы ПсА является ранняя диагностика заболевания, что возможно только на основе тесного сотрудничества ревматологов, дерматовенерологов, терапевтов, гастроэнтерологов. Также ПсА является по-настоящему междисциплинарной проблемой: согласно данным крупных популяционных исследований, установлена значимая связь между псориазом, ПсА и ВЗК. В частности, распространенность псориаза у пациентов с ВЗК достигает 9,6%, в то время как распространенность псориаза в общей популяции населения — 2,2%. С другой стороны, ВЗК значимо чаще выявляются у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией — у 0,5 и 0,2% обследованных соответственно. Отмечено, что вероятность сочетания псориаза и ВЗК возрастает у пациентов с тяжелыми формами заболевания. Так, у пациентов с тяжелым псориазом относительный риск развития ВЗК выше, чем при псориазе умеренной тяжести, и составляет 2,85 для болезни Крона и 1,96 для язвенного колита. В 2017 г. была сформирована Междисциплинарная рабочая группа, куда вошли ведущие эксперты — ревматологи, дерматовенерологи и гастроэнтерологи, которая разработала универсальный опросник для раннего выявления перекрестных иммуопосредованных заболеваний — псориаза, ПсА и ВЗК, а в 2018 г. были сформулированы междисциплинарные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных ПсА, где была представлена консолидированная точка зрения различных специалистов по этой проблеме [52].

Следует отметить, что парадигма лечения ПсА претерпела существенное изменение в связи не только с внедрением в клиническую практику таргетных ГИБП, но и с выработкой новой стратегии ведения больных — «Лечение до достижения цели» («Тreat-to-target» — Т2Т), — направленной на достижение ремиссии или минимальной активности болезни [56, 58].

Анализ имеющихся на настоящее время данных, полученных в ходе наблюдательного исследования РЕМАРКА в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показывает, что уже на ранней стадии ПсА всех больных целесообразно разделять на две группы: первая — те, кто отвечает на применение стандартного лечения (НПВП, МТ в достаточной дозе, в сочетании с локальным введением ГК), и вторая — пациенты, нуждающихся в интенсификации терапии. Ведение больных рПсА по принципам Т2Т, подразумевающее строгий контроль за активностью болезни и результатами лечения, является эффективной стратегией, использование которой обеспечивает подавление всех основных клинических проявлений рПсА: артрита, энтезита, дактилита — и способствует улучшению функционального состояния больных. Согласно стратегии «Лечение до достижения цели», рекомендуется оценивать эффективность лечения каждые 3–6 мес и при необходимости осуществлять коррекцию терапии [56, 69]. Полученные данные согласуются с основными ре-

зультатами открытого рандомизированного многоцентрового исследования ТISORA [58, 70]. В целом полученные к настоящему времени данные свидетельствуют об эффективности стратегии Т2Т у больных рПсА с применением ГИБП и МТ.

Современный этап развития медицины характеризуется активным внедрением информационных технологий, автоматизированных систем сбора, обработки и анализа медицинской информации. Одним из направлений этой деятельности является создание регистров. В настоящее время в нашей стране создан «Общероссийский регистр больных псориазом и псориатическим артритом», куда включено более 450 пациентов. Ведение данного регистра уже позволило получить первые данные о «портрете ПсА» в Российской Федерации, что будет способствовать оптимизации существующей системы диагностики, лечения и организации оказания специализированной медицинской помощи таким пациентам.

В последние годы отмечаются значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев тяжелого течения заболевания, ведущего к значительному снижению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. В связи с этим важным является дальнейшее проведение фундаментальных исследований с целью изучения патогенеза заболевания, в том числе тахсономии цитокинов, клонального состава функционально различных субпопуляций Т-лимфоцитов, вовлеченных в развитие воспаления при спондилоартритах, и др. Целесообразным является исследование и внедрение лучших мировых инновационных методов таргетной терапии, а также изучение биомаркеров — предикторов ответа на лекарственную терапию. Крайне важным представляется продолжение изучения ранней стадии заболевания и активное внедрение методов скрининга ПсА у больных псориазом. В перспективе целесообразно создание референс-центров по диагностике и лечению пациентов с ПсА, а также проведение образовательных мероприятий с широким внедрением методов дистанционных форм обучения. Высокая мультиморбидность ПсА диктует необходимость междисциплинарного взаимодействия ревматологов, дерматовенерологов, кардиологов, психоневрологов, гастроэнтерологов и других специалистов, что позволит существенно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам. Дальнейшая работа по наполнению «Общероссийского регистра больных псориазом и псориатическим артритом» позволит скорректировать данные о распространенности и заболеваемости данной формой патологии, улучшить раннюю диагностику заболевания, а также позволит оптимизировать принятие управленческих решений по оказанию высокотехнологической медицинской помощи и лекарственному обеспечению таких пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Представленный материал доложен на заседании отделения клинической медицины РАН 25 октября 2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Helliwell PS, Ruderman E. Natural history, prognosis, and Socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;4:581-91. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.0041
- Nystad TW, Husum YS, Furnes ON, et al. Incidence and predictive factors for orthopedic surgery in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(11):1532-40. doi: 10.3899/jrheum.180203
- Spelman L, Su JC, Fernandez-Penas P, et al. Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2184-91. doi: 10.1111/jdv.13210
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42 [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642
- Veale DJ, Fearon U, Eder L, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:915-23. doi: 10.1002/art.39494
- Eder L, Polachek A, Rosen Ch, et al. The development of psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms. A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):622-9. doi: 10.1002/art.39973
- Lewinson RT, Vallerand IA, Lowerison MW, et al. Depression is associated with an increased risk of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):828-35. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.032
- Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al. Physical trauma in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):521-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209334
- Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2013;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972
- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1354-8.
- Баткаева НН, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения. Альманах клинической медицины. 2018;1(46):76-81 [Batkaeva NN, Korotaeva TV, Batkaev EA. A variety of comorbid pathology in patients with severe psoriasis. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny*. 2018;1(46):76-81 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-76-81
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582
- Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multi-centre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:157-62. doi: 10.1093/rheumatology/keu264
- Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritispatients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-53. doi: 10.1007/s10067-014-2652-9
- Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:118-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, et al. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1357-65. doi: 10.3899/jrheum.140021
- Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42:1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112
- Маркелова ЕИ, Коротаева ТВ, Новикова ДС и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориазом артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):20-8 [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24
- Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2018 Jun 2018. doi: 10.1111/bjd.16919
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. *Psoriatic Arthritis N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
- Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Batliwalla FM, Li W, Ritchlin CT, et al. Microarray analyses of peripheral blood cells identifies unique gene expression signature in psoriatic arthritis. *Mol Med*. 2005 Jan-Dec;11(1-12):21-9. doi: 10.2119/2006-00003
- Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, et al. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):21-30. doi: 10.3899/jrheum.140223
- Croes M, Oner FC, van Neerven D, et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. *Bone*. 2016 Mar;84:262-70. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.010
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817
- Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Alvaro-Gracia JM, et al. Interleukin 15 levels in serum may predict a severe disease course in patients with early arthritis. *PLoS One*. 2011;6(12):e29492. doi: 10.1371/journal.pone.0029492

31. Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:120-3.
32. Коротаева ТВ. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Обзор. Современная ревматология. 2014;8(2):71-5 [Korotaeva TV. Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):71-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-71-75
33. Akhavan MA, Madden L, Buysschaert I, et al. Hypoxia upregulates angiogenesis and synovial cell migration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R64. doi: 10.1186/ar2689
34. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(12):667-76. doi: 10.1038/nrrheum.2009.217
35. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
36. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, et al. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;93 Suppl:40-2.
37. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40 [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-34-40
38. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):15-9 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):15-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
39. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60-9 [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-60-69
40. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:736-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706
41. Reich K, Kruger K, Mossner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160:1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x
42. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMr1406182
43. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165. Epub 2015 Oct 15.
44. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, et al. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondyloarthritis: No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2964-7. doi: 10.1002/art.10633
45. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical characteristics, disease activity and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the Corrona psoriatic arthritis/Spondyloarthritis registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
46. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheum*. 2016;68:312-22. doi: 10.1002/art.39458
47. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2058-63. doi: 10.1093/rheumatology/kes187
48. Maejima H, Katayama C, Taniguchi T, et al. Japanese version of the early psoriatic arthritis screening questionnaire (EARP). *Int J Dermatol*. 2016;43:385-8. doi: 10.1111/1346-8138.13092
49. Salaffi F, Di Carlo M, Bugatti L, et al. Development and pilot-testing of a new tool to screen psoriasis patients for the presence of psoriatic arthritis: the simple psoriatic arthritis screening (SiPAS) questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e167-9. doi: 10.1111/jdv.13902
50. Mishra S, Kancharla H, Dogra S, Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study). *Br J Dermatol*. 2017;176:765-70. doi: 10.1111/bjd.14929
51. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exper Rheumatol*. 2009;27:469-74.
52. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4-18 [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):4-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
53. Клинические рекомендации «Псориатический артрит», утвержденные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 16 июня 2016 г.) и профильной комиссией Экспертного совета МЗ РФ от 21 марта 2016 г. [Clinical recommendations «Psoriatic arthritis», approved by the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists at the XVI All-Russian Congress of Dermatovenereologists and Cosmetologists (Moscow, June 16, 2016) and the profile commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in the specialty «Rheumatology» (protocol No. 12 of March 21, 2016)]. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html> (Дата обращения 09.07.2016).
54. Коротаева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ и др. Применение ингибитора интерлейкина 17-А секукинумаба при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических

- исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):151-9 [Korotaeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis: A subanalysis of the Russian population in the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):151-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-151-158
55. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
 56. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
 57. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614
 58. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22-9 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):22-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
 59. Van den Bosch F, Coates L. Psoriatic arthritis 2 Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2285-94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
 60. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
 61. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685
 62. Cutolo M, Myerson G, Fleischmann R. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2013;65 Suppl:346e347.
 63. Edwards C, Blanco F. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement (PALACE 3) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2013;65 Suppl:132.
 64. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):649-54 [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Apremilast: an update on its efficacy and safety during long-term treatment of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):649-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-649-654
 65. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
 66. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173:949-61. doi: 10.1111/bjd.14018
 67. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
 68. Gladman DD, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
 69. Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-15.
 70. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):610-5 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «Treat to target» strategy (preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):610-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-610-615