

# Регистры псориатического артрита. Обзор литературы

Колтакова А.Д.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

**Контакты:** Анастасия Дмитриевна Колтакова;  
[koltakova.a.d@gmail.com](mailto:koltakova.a.d@gmail.com)

**Contact:**  
Anastasia Koltakova;  
[koltakova.a.d@gmail.com](mailto:koltakova.a.d@gmail.com)

Поступила 14.02.19



**Колтакова А.Д.** – младший научный сотрудник лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита (научный руководитель – д.м.н. Т.В. Коротаева)

Наблюдательные когортные исследования являются эффективным способом изучения хронических заболеваний, в том числе псориатического артрита, в клинической практике. Один из инструментов, обеспечивающих проведение таких исследований, – регистры, в которых аккумулируются данные, связанные с различными аспектами заболевания и фармакотерапией. В настоящем обзоре представлена информация об основных регистрах больных псориатическим артритом.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; псориаз; регистр; когортные наблюдательные исследования.

**Для ссылки:** Колтакова А.Д. Регистры псориатического артрита. Обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):210-217.

## REGISTERS OF PSORIATIC ARTHRITIS. LITERATURE REVIEW

Koltakova A.D.

Observational cohort investigations are an effective way to study chronic diseases, including psoriatic arthritis, in clinical practice. One of the tools to support such research is registers that collect data related to various aspects of the disease and pharmacotherapy. This review provides information on the main registers of patients with psoriatic arthritis.

**Keywords:** psoriatic arthritis; psoriasis; register; cohort observational studies.

**For reference:** Koltakova AD. Registers of psoriatic arthritis. Literature review. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):210-217 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2019-210-217

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, часто ассоциированное с псориазом, относящееся к группе периферических спондилоартритов (СпА). ПсА снижает качество жизни (КЖ) пациентов, негативно влияет на их психологическое состояние и социальную адаптацию, сопровождается ограничением трудоспособности и широким спектром коморбидной патологии [1].

Важнейший способ изучения различных заболеваний, включая ПсА, – наблюдательные когортные исследования, которые позволяют составить наиболее полный «портрет» пациента как в момент включения, так и в режиме динамического наблюдения [2].

Одним из инструментов для проведения таких исследований являются регистры, которые представляют собой унифицированную

систему сбора демографических, социально-экономических, клинических, генетических данных, а также сведений о распространенности коморбидных заболеваний, характере, эффективности и безопасности различных вариантов фармакотерапии. В клинической практике данные регистров используют как для научных, так и для практических целей, они помогают оценить качество оказания медицинской помощи, спланировать лекарственное обеспечение пациентов, что крайне актуально в эпоху расширения спектра таргетной биологической терапии в лечении больных ПсА [3–6]. В современных регистрах сбор данных осуществляется в электронном виде по стандартизированному протоколу в установленные сроки, при этом основными критериями включения являются достоверный диагноз и желание пациента участвовать в таком наблюдении.

### Клинические регистры

В 1978 г. D.D. Gladman и соавт. в университете Торонто (Канада) одними из первых приступили к формированию крупной наблюдательной когорты больных ПсА, которая к настоящему времени насчитывает 1450 пациентов [7]. В рамках этого регистра больные каждые 6–12 мес в соответствии со стандартным протоколом проходят клиническое и лабораторное обследование, оценку функциональных и психологических возможностей по опросникам HAQ (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (Surveys to Measure Both Mental & Physical Health), шкале усталости, которые относят к субъективным параметрам оценки здоровья пациентом. Раз в 2 года выполняется рентгенологическое обследование кистей, стоп и позвоночника. Ранее ПсА считался медленно прогрессирующим, мало распространенным заболеванием. Первый анализ 220 пациентов показал, что у 40% из них обнаружен деформирующий эрозивный полиартрит, причем у 17% было поражено пять и более суставов. При этом у большинства больных изменения на рентгенограммах суставов кистей и стоп соответствовали 3-й и 4-й стадии в сочетании с выраженными функциональными нарушениями. В дальнейшем были проанализированы данные 625 пациентов, установлены предикторы клинических повреждений, что признавалось при ограничении подвижности суставов более чем на 20%, наличии анкилозов, остеолитов и рентгенологической деструкции: возраст, время первого обращения в клинику, СОЭ, число болезненных и припухших суставов во время предшествующего визита, а также число деформированных суставов во время предшествующего визита. Длительность артрита оказывала влияние на клиническое прогрессирование заболевания. Интересно, что к моменту анализа данных 24,3% больных не лечились, 30,6% применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 40,5% – базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и 4,6% – стероиды. Авторы впервые сделали вывод о необходимости активно лечить пациентов как можно раньше, т. е. до того момента, когда появятся необратимые изменения суставов [7, 8]. В рамках данной когорты была проанализирована возможность достижения ремиссии у больных ПсА, которая определялась довольно строго – отсутствие клинических признаков воспаления в суставах в течение трех и более последовательных визитов. Ремиссия наблюдалась у 17,6% пациентов, ее средняя продолжительность составила 2,6 года. Однако у 52% пациентов обострение ПсА наблюдалось в среднем уже через 1,8 года. При этом ремиссия ассоциировалась с мужским полом, ограниченным числом воспаленных суставов и меньшими функциональными нарушениями к моменту обращения в клинику [9]. L. Coates и соавт. [10] на той же когорте пациентов (данные о 344 пациентах) проанализировали частоту достижения минимальной активности заболевания (МАЗ). Оказалось, что в течение 12 мес наблюдения МАЗ отмечалась у 34% больных. Среди тех, кто достиг МАЗ, 40% применяли только БПВП, а 46% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При этом использование ГИБП повышает шансы достичь МАЗ. Интересно, что улучшение кожных изменений (псориаз) не всегда ассоциировалось с улучшением артрита, энтезита и КЖ даже при достижении статуса МАЗ. Показано, что у пациентов в статусе МАЗ отсутствие рентгенологического прогрессирования в суставах

наблюдалось чаще, чем среди пациентов, не достигших МАЗ, – в 61 и 51% случаев соответственно [10]. Отмечено, что наличие дактилита является фактором появления эрозивных изменений в суставах [11], что в дальнейшем было подтверждено в рамках более поздних наблюдений.

Поражение позвоночника (спондилит) встречалось в начале наблюдения в 25% случаев и в течение последующих 10 лет – еще у 15% больных. Предикторами аксиального поражения являлись тяжелый периферический артрит и наличие HLA-B27-антигена [12–14].

Анализ полученных данных показал, что ПсА приводит к снижению КЖ. Многие больные имеют выраженную утомляемость, которая проявляется в дебюте заболевания [15, 16].

У больных ПсА, по сравнению с общей популяцией, отмечается повышение кардиоваскулярного риска, которое ассоциируется с наличием сахарного диабета, гиперлипидемии и высоких значений индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [17]. Показано, что ПсА сопровождается повышением стандартного показателя смертности в 1,59 раза для женщин и в 1,65 раза для мужчин по сравнению с популяцией. При этом лидирующей причиной смертности оказались сердечно-сосудистые заболевания. В дальнейшем было показано, что повышение смертности тесно связано с активностью воспалительного процесса (СОЭ) и ассоциировалось с женским полом [17, 18]. При ПсА чаще, чем в популяции, встречается повышение уровня мочевой кислоты, у части больных выявляются аутоантитела [19, 20].

Установлено, что метотрексат (МТ) не предупреждает деструкцию суставов, тем не менее его назначение в высоких дозах и на ранних сроках заболевания приводило к лучшим результатам [21–23]. Препараты золота, аминохинолиновые препараты, сульфасалазин и азатиоприн при ПсА не были эффективны [24–27]. Необходимо отметить, что в дальнейшем указанные лекарственные средства, кроме сульфасалазина, не были включены в рекомендации по терапии ПсА. В рамках данной наблюдательной когорты впервые в реальной практике был получен опыт применения инфликсимаба (ИНФ) при рефрактерном к традиционным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам (с-БПВП) ПсА. Терапия ИНФ в течение 12 мес у таких больных приводила к значимому регрессу псориаза и, в меньшей степени, артрита [28].

Ранняя диагностика ПсА у больных остается важной научно-практической задачей, которая может быть решена в том числе и в рамках когортных исследований. Псориаз является надежным клиническим маркером развития ПсА у этой категории больных, однако иммунологические маркеры пока не выявлены. В связи с этим на базе наблюдательного регистра в г. Торонто дополнительно была создана когорта больных псориазом без артрита, где проводится изучение ранних форм ПсА с учетом данных геномики, транскриптомики, протеомики, инструментальных и клинических методов исследования. Предварительные данные показали, что регулярный мониторинг больных псориазом на наличие признаков ПсА повысил выявляемость заболевания, а артралгии и усталость пациентов предшествовали его развитию за несколько лет. Обнаружено, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), остеопротегерина, матриксной металлопротеиназы 3 и отношение С-пропептида коллагена II типа к коллагену фрагмента неопитота

COL 2-3/4 C (long mono) (СРП: отношение С2С) являлись независимыми биомаркерами развития ПсА у больных псориазом. В настоящее время исследования продолжают [29, 30].

В 1994 г. S.M. Jones и соавт. [31] в рамках наблюдательного исследования охарактеризовали клинические варианты ПсА. У 100 обследованных больных выделено 6 клинических фенотипов: моноартрит, дистальная форма, олигоартрит, полиартрит, спондилит и мутилирующий артрит. Показано, что почти у половины пациентов в ходе наблюдения клиническая форма заболевания менялась, поражение ногтей встречалось в 67% случаев, чаще — у пациентов с вовлечением дистальных межфаланговых суставов. Отмечено, что тяжесть псориаза и поражение ногтей не коррелировали с тяжестью суставного процесса и функциональным статусом больных. Выявленная связь между псориазической ониходистрофией и артритом дистальных межфаланговых суставов впервые объяснена анатомо-топографической близостью этих структур, и это позволило предположить, что к повреждению ногтевой пластины и сустава приводит общий локальный воспалительный процесс [31]. Интересно отметить, что в дальнейшем этот факт нашел объяснение в рамках концепции «энтезиального органа», где с помощью МРТ-визуализации были выявлены зоны воспаления (отек костного мозга) в местах прилегания ногтевой пластины и сухожилия сгибателя пальца. В дальнейшем показано, что такие изменения у больных псориазом нередко являются первым признаком развития ПсА. В рамках этого исследования выполнен анализ факторов прогрессирования заболевания за 5 лет и смертности больных. Оказалось, что из 100 пациентов 9 человек умерли, у многих увеличилось число пораженных суставов, выявлена ассоциация между повышением вязкости крови на начальном визите и прогрессированием заболевания через 5 лет. Однако отмечено, что смертность у больных ПсА не отличалась от таковой в общей популяции Великобритании. Изучена распространенность HLA-DRB1 — «общего эпитопа» (Shared Epitope- SE), который связывают с ревматоидным артритом (РА), у больных ПсА, она была схожа с таковой в общей популяции. Тем не менее у носителей SE-аллелей достоверно чаще развивались эрозивные изменения суставов [32–34].

CORRONA (The Consortium Of Rheumatology Researchers Of North America) — национальный регистр США, с 2002 г. собирающий информацию о ревматических заболеваниях (РА, ПсА, СпА, псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника). В эту базу данных включаются параметры, которые оценивают сам пациент и клиницист, а также лабораторные данные, в том числе: суставной счет, визуальные аналоговые шкалы (ВАШ), острофазовые показатели, ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), mHAQ (модифицированный HAQ), EQ5D, вредные привычки, демографические параметры, терапию (с данными о ее начале, окончании и причинах прерывания или переключения на другие препараты).

При анализе полученных данных было показано, что наличие дактилитов и энтезитов у больных ПсА, а также большая площадь поражения псориазом [Body Surface Area (BSA) >3%] ассоциировались с более высокой активностью заболевания [35, 36]. У пациентов с псориазом ногтей отмечены более высокая активность заболевания и снижение КЖ [37].

Показано, что поражение позвоночника (спондилит) часто ассоциировалось с наличием энтезитов, среднетяжелого и тяжелого псориаза, высокой активностью заболевания у лиц молодого возраста, часто в сочетании с психологическими нарушениями (депрессия) и снижением КЖ [38].

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что, по сравнению с пациентами с РА, больные ПсА имеют больший риск развития дислипидемии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Выявлена ассоциация между дислипидемией и периферическим артритом у больных ПсА [39–41].

В ходе того же исследования у больных РА и ПсА была изучена переносимость МТ и лефлуномида в режиме монотерапии или в комбинации друг с другом с фокусом на гепатотоксичность. Отмечено, что у больных ПсА, получающих МТ, в 2–3 раза чаще, чем у больных РА, повышался уровень печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В то же время при лечении лефлуномидом повышение концентрации АЛТ и АСТ регистрировалось с одинаковой частотой. При этом МТ назначался при ПсА в 2 раза чаще, чем при РА. Наиболее высокий риск повышения уровней АЛТ и АСТ был отмечен у больных ПсА, получавших комбинированную терапию МТ ( $\geq 10$  мг/нед) и лефлуномидом [42].

Не наблюдалось статистически значимых различий при сопоставлении эффективности комбинированной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и с-БПВП (преимущественно МТ) и монотерапии ингибиторами ФНО $\alpha$  [43]. Чем больше у пациента в анамнезе использовалось препаратов, в том числе ГИБП, для лечения ПсА и псориаза, тем меньше отмечалась «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  [44]. Эффективность переключения с одного ГИБП на другой зависела от тяжести суставного поражения и показателей субъективной оценки здоровья пациентом до смены ГИБП [45].

Среди 1832 пациентов, получавших в среднем в течение 10 мес ингибиторы ФНО $\alpha$ , включая ИНФ, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаба пэгол, ремиссии достигли лишь 14%, а низкой активности заболевания — 37% больных. Ремиссия реже наблюдалась у женщин, а также у пациентов с ожирением и гипертонической болезнью. Пациенты, получавшие ранее терапию ГИБП, а также имевшие высокие значения оценки боли по ВАШ и CDAI, реже достигали МАЗ. Применение МТ совместно с ингибиторами ФНО $\alpha$  на влияло на частоту достижения МАЗ [46]. После достижения МАЗ и отмены терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  у 73% больных в течение 8 мес отмечался рецидив заболевания вне зависимости от приема с-БПВП [47].

В 2014 г. в Турции создан регистр PsArt-ID (Psoriatic Arthritis — International Database), который в последующем стал интернациональным, объединив в себе также данные Италии и Канады. Одной из особенностей этого регистра является сбор данных генетического обследования больных ПсА и псориазом. Выявлено, что отягощенный семейный анамнез по псориазу влияет на фенотип как псориаза, так и ПсА, что, вероятно, связано с влиянием генетических особенностей на патогенетические механизмы заболевания. Женщины с отягощенным семейным анамнезом по псориазу, более ранним началом псориаза, псориазической ониходистрофией, энтезитами, деформаций суставов

реже достигали МАЗ [48]. В то же время отмечено, что клинический вариант ПсА влиял на результаты лечения: у больных с моноартритом отмечалось более частое достижение МАЗ, а при наличии поражения дистальных межфаланговых суставов и энтезопатии МАЗ достигалась реже [49]. При проведении сравнительного анализа социодемографических данных пациентов из различных популяций, обнаружено, что к моменту включения в регистр больные из Канады были старше, чаще курили и имели больший индекс массы тела, чем пациенты из Турции. В Канаде у больных чаще развивались полиартрит, воспаление дистальных межфаланговых суставов, дактилиты, псориатическая ониходистрофия и деформация суставов. При этом в турецкой когорте чаще встречались олигоартрит и более тяжелый псориаз [50].

В 2000-х годах создан национальный регистр раннего ПсА в Швеции – SwePsA (The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry). При пятилетнем наблюдении выявлено, что наличие дактилитов во время стартового визита являлось предиктором рентгенологического прогрессирования заболевания. Число припухших суставов влияло на рентгенологический счет преимущественно у мужчин. Пациенты, достигшие МАЗ или ремиссии через 5 лет, имели менее выраженные рентгенологические изменения. В целом у мужчин заболевание протекало более благоприятно, чем у женщин. Через 5 лет пациенты были повторно обследованы теми же ревматологами, что и во время стартового визита. К моменту включения в регистр у 47% больных отмечался моно- или олигоартрит, у 42% – полиартрит, у 9% – спондилит, а у 2% больных отмечалась ремиссия. Треть больных с моно- или олигоартритом получали с-БПВП, и через 5 лет у 80% из них сохранялся моно- или олигоартрит, и только 18% достигли ремиссии. 55% больных с полиартритом получали с-БПВП или ингибиторы ФНО $\alpha$ , и через 5 лет у 40% из них был сохранен активный характер заболевания в виде моно- или олигоартрита, а 8% – достигали ремиссии. В данной когорте больные с моно- или олигоартритом достигали МАЗ значительно чаще, чем больные с полиартритом [51–53].

Испанский многоцентровой регистр REAPSER (Recent-onset Psoriatic Arthritis Registry of Spanish Society of Rheumatology) создан для изучения прогностических факторов клинического и рентгенологического прогрессирования ПсА у больных с диагнозом, установленным в течение первых 2 лет от появления первых симптомов заболевания. Анализ характеристик на момент включения в регистр 2015 больных со средним возрастом  $49,8 \pm 13,9$  года показал, что большинство из них имели незначительные проявления псориаза и олигоартрит. Деструкция суставов встречалась редко, а влияние заболевания на жизнь пациента невелико. У женщин чаще встречались пустулезный псориаз и дактилиты, отмечались более высокие показатели активности заболевания и признаки депрессии [54, 55].

Одноцентровой регистр COPPAR (Brigham Cohort for Psoriasis and Psoriatic Arthritis Registry) в Бостоне создан для изучения как псориаза, так и ПсА. Анализ данных 1694 пациентов с псориазом и 1028 с ПсА, набранных в 2013–2014 г., со средним возрастом 55 лет на момент включения показал наличие различных сопутствующих патологий, в том числе: у 17% больных – сахарного диабета, у 38% – гиперлипидемии и у 45% – артериальной гипертензии. При наличии ПсА чаще, чем при изолированном псориазе, проводилась терапия преднизолоном, МТ

и ингибиторами ФНО $\alpha$ . У 410 больных были собраны образцы крови и у 453 – образцы ДНК/РНК. Результаты их исследования на настоящий момент недоступны [56].

### Регистры генно-инженерных биологических препаратов

Расширение терапевтических возможностей в ревматологии и внедрение в практику ГИБП привели к необходимости их изучения не только в рамках рандомизированных клинических исследований, но и в реальной клинической практике.

С 2000 г. в Дании функционирует один из самых крупных национальных регистров больных ревматическими заболеваниями, в том числе ПсА, получающих терапию ГИБП, – DANBIO (the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology) [57].

В регистре DANBIO впервые был выполнен анализ выживаемости и ответа на терапию ГИБП у 764 больных ПсА. Средняя «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  [адалимумабом (320 пациентов), ИНФ (260 пациентов) и этанерцептом (184 пациента)] составляла 2,9 года, а «выживаемость» через 1 и 2 года терапии составила 70 и 57% соответственно. Лучшая «выживаемость» терапии ассоциировалась с мужским полом, повышением уровня СРБ  $>10$  мг/л, сопутствующим приемом МТ, более низкими показателями боли, состояния здоровья по ВАШ. Улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) наблюдали у 59/45/24% и 54% больных соответственно. Повышение уровня СРБ  $>10$  мг/л значимо увеличивало шансы достичь указанных результатов у пациентов. Авторы делают вывод о возможности оптимального выбора пациентами терапии ГИБП с позиции достижения наилучшего результата [58].

Анализ большего количества больных показал, что у 548 из 1422 (39%) больных, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , в течение 10 лет один препарат заменялся на другой ГИБП. Причиной смены препарата в основном являлась недостаточная его эффективность. В период 2001–2006 гг. наиболее часто назначался ИНФ, в 2007–2011 гг. – адалимумаб. Этанерцепт чаще всего использовался как второй (49%) и третий (30%) препарат. Среди тех, кому пришлось «переключать» терапию, было больше женщин с небольшой длительностью заболевания, с большим числом припухших и болезненных суставов и более высокими значениями HAQ, DAS28, утомляемости и боли по ВАШ. «Выживаемость» терапии первым ингибитором ФНО $\alpha$  составила в среднем 2,2 года, «выживаемость» последующих препаратов была ниже. Медиана «выживаемости» первого после переключения ингибитора ФНО $\alpha$  была 0,7 года. Предикторами большей «выживаемости» ГИБП второй линии были принадлежность к мужскому полу, меньшее число болезненных суставов, меньшая утомляемость по ВАШ, меньший возраст. Длительность заболевания, значения СРБ, HAQ, DAS28, число припухших суставов, использование МТ, тип используемого ингибитора ФНО $\alpha$  не оказывали статистически значимого влияния на «выживаемость» ГИБП второй линии. Больные, сохранявшие и терявшие ответ по критериям ACR на первый и второй ГИБП, существенно не различались между собой. Потеря ответа на третий препарат чаще наблюдалась у мужчин с более длительным течением заболевания [59].

В дальнейшем показано отрицательное влияние курения на приверженность лечению и эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  [60], что имеет большое значение в терапии данной категории больных в клинической практике. Недавно выполнен анализ эффективности ГИБП (ингибиторов ФНО $\alpha$ ) в зависимости от пола (всего 1750 пациентов). Показано, что у мужчин средняя «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  оказалась равной 3,8 года, а у женщин значительно меньше – 1,8 года. При этом мужской пол ассоциировался с лучшим и более быстрым ответом на лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  по всем критериям. Женщины по сравнению с мужчинами были старше, чаще курили, имели более тяжелые характеристики заболевания по ВАШ, у них чаще выявляли тревогу/депрессию и хронические заболевания легких [61].

При ПсА часто встречается коморбидная патология, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и депрессию, наличие которых может повлиять на эффективность проводимого лечения. В клинические испытания такие больные обычно не включаются, и анализ влияния заболеваний на результат лечения возможен только в рамках наблюдательных исследований. На базе регистра DANBIO показано, что больные ПсА с индексом коморбидности Чарлсона  $\geq 2$  хуже отвечали на терапию ингибиторами ФНО $\alpha$ . При этом больные с высоким индексом Чарлсона имели большие показатели воспаления и повышенную частоту депрессии [62]. Интересно, что обхват талии, тесно связанный с наличием превышения индекса массы тела (ИМТ), у женщин с ПсА превышает таковой у больных РА. А учитывая распространенность метаболических заболеваний среди больных ПсА, немаловажно подчеркнуть ассоциацию ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) с более высокой активностью заболевания и уменьшением приверженности лечению и вероятности ответа на ингибиторы ФНО $\alpha$  в течение первых 6 мес терапии [63, 64]. Немаловажными для рутинной клинической практики являются данные об отсутствии увеличения риска развития онкологических заболеваний при использовании ингибиторов ФНО $\alpha$  [65].

На базе Датской юго-западной когорты раннего ПсА – DePAr (Dutch southwest early PsA cohort) – проведен анализ годовой динамики проявлений ПсА у 296 больных, получавших стандартную терапию, у которых один раз в 3 мес определялась активность заболевания и один раз в 12 мес проводилось рентгенологическое исследование. По результатам пациенты были разделены на три группы: те, кто достиг МАЗ в течение 3 мес (32%), те, кто достиг МАЗ в течение 6–12 мес (26%), те, кто не достиг МАЗ (33%). Выбыли из исследования 8% пациентов. Во всех группах отмечалось минимальное рентгенологическое прогрессирование заболевания [66].

В 2006 г. в Испании создан многоцентровой регистр пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП, – BIOBADASER (Spanish Society of Rheumatology Database on Biologic Products). Работа этого регистра сосредоточена на изучении безопасности длительного применения ГИБП и фиксации любых нежелательных явлений (НЯ), в том числе ведущих к уменьшению дозы препарата, необходимости назначения дополнительной терапии, к смерти, угрозе жизни, госпитализации, временной или постоянной нетрудоспособности. В дальнейшем также создан

регистр BIOBADAMERICA, объединяющий несколько стран Латинской Америки. А в 2008 г. на платформе BIOBADASER создан национальный испанский регистр BIOBADADERM, регистрирующий случаи системной терапии псориаза. BIOBADADERM является частью европейской сети Psonet, объединяющей данные регистров псориаза [67].

По данным BIOBADASER, отмена ингибиторов ФНО $\alpha$  по причине развития НЯ чаще наблюдалась у тех, кто начал терапию в возрасте старше 65 лет. В то же время у более молодых лиц чаще встречалась отмена терапии в связи с недостаточной эффективностью [68]. «Выживаемость» терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  оказалась выше при РА [69].

В рамках регистра BIOBADASER также оценивалась частота возникновения демиелинизирующих заболеваний у больных ревматическими заболеваниями, получающих ингибиторы ФНО $\alpha$ . На момент проведения анализа в регистре была собрана информация о 9256 пациентах, с общей длительностью терапии 21 425 пациенто-лет. Большинство из них были с РА (13 075 пациенто-лет), АС (2870 пациенто-лет) и ПсА (2873 пациенто-года). В этой группе было зафиксировано 9 случаев развития демиелинизирующих заболеваний, включая синдром Гийена–Барре, неврит зрительного нерва, рассеянный склероз. Еще у 22 пациентов были зафиксированы неспецифические неврологические симптомы, такие как парестезии, полинейропатия, гипостезия, паралич лицевого нерва и паралич голосовых связок, однако в этих случаях процесс демиелинизации не был доказан [70].

Серьезные НЯ со стороны кожи и ее придатков в когорте из 5437 пациентов с различными ревматическими заболеваниями зафиксированы в 920 случаях. Чаще всего это были инфекционные заболевания, включая опоясывающий герпес, инфузионные реакции, реже – аутоиммунные заболевания кожи (в том числе 19 случаев псориаза *de novo*) и злокачественные новообразования. Основными факторами риска развития подобных НЯ являлись женский пол, лечение инфликсимабом, лефлуномидом и ГК [71].

Среди 6969 пациентов зафиксировано 907 эпизодов инфекционных осложнений, что значительно превосходит общепопуляционную частоту. Чаще всего это были кожные инфекции, пневмонии, цистит, туберкулез, инфекционный артрит. При этом у лиц с пневмонией, сепсисом, туберкулезом, абдоминальными инфекциями и эндокардитом отмечалось увеличение смертности [72].

В данном регистре смертность от онкологической патологии при использовании ингибиторов ФНО $\alpha$  также достоверно не отличалась от общепопуляционных показателей в Испании [73].

HUR-BIO (Hacettepe University Biologic Registry) – одноцентровой регистр пациентов с РА и ПсА. У 70 пациентов с ПсА выполнена валидация нового опросника общего состояния здоровья, включая психологический статус, – PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12). Показана тесная связь параметров опросника с общей активностью ПсА, что позволило авторам предложить PsAID-12 в качестве простого, эффективно-го комплексного инструмента для контроля ответа на терапию ГИБП, который учитывает многие факторы негативного влияния заболевания на состояние здоровья пациента [74].

BSRBR (The British Society for Rheumatology Biologics Register) — национальный регистр Великобритании, включающий пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП. При оценке эффективности и безопасности длительного применения ингибиторов ФНО $\alpha$  (этанерцепт, ИНФ и адалимумаб) у 596 больных ПсА, 70,8% из них классифицировались как ответившие на терапию по критериям EULAR на 6-м месяце, 70% — на 12-м и 68,2% — на 18-м месяце терапии. Ответ по критериям EULAR не зависел от сопутствующей терапии МТ или другими с-БПВП; 27,5% больных достигли ремиссии на 6-м месяце, 36,1% — на 12-м и 35,2% — на 18-м месяце терапии. Вероятность возникновения НЯ не увеличивалась по сравнению с контрольной группой. Больные женского пола и более старшего возраста реже отвечали на терапию. Использование ингибиторов ФНО $\alpha$  в течение 6 мес обеспечивало значительное улучшение КЖ по всем показателям SF-36 и HAQ [75, 76].

При анализе длительности терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  выявлено, что через 5 лет 46,7% пациентов все еще получали первоначально назначенный препарат. Чаше длительная терапия одним препаратом проводилась у мужчин без сопутствующей патологии при использовании этанерцепта или адалимумаба, но не ИНФ. Переключение на второй или третий ГИБП ассоциировалось со снижением длительности проводимой терапии [77].

У 39% больных, не получавших ранее ГИБП, отмечались снижение работоспособности и ухудшение функционального статуса по HAQ. Терапия ингибиторами ФНО $\alpha$  в течение 6 мес приводила к повышению показателей работоспособности, что немаловажно, в том числе, с социально-экономической точки зрения [78].

### Заключение

Проведение продольных наблюдательных исследований ПсА привело к эволюции представлений о заболевании: от характеристики его как медленно прогрессиру-

ющего, «мягкого» поражения суставов до выделения тяжелых, инвалидизирующих клинических форм. Учитывая гетерогенность форм и тяжести течения ПсА, остается актуальным изучение предикторов тяжести его течения, формирования определенного фенотипа болезни, а также ответа на терапию. В связи с расширяющимися возможностями терапии, появлением новых инновационных таргетных препаратов очевидна необходимость оценки влияния терапии на больных в условиях реальной клинической практики, где приходится сталкиваться с коморбидной патологией, отягощающей течение основного заболевания и затрудняющей ведение больного. ПсА сопровождается снижением КЖ и работоспособности, что вкпе с затратами на лечение больного является причиной социально-экономических потерь и нагрузки на органы здравоохранения. Анализ этих факторов проводился в рамках некоторых регистров, в том числе британского регистра BSRBR, где показана зависимость «стоимости» лечения больного от тяжести ПсА и функциональной недостаточности, которые оценивались по PROs [79]. Учитывая тесную связь ПсА и псориаза, создание междисциплинарных регистров может способствовать идентификации предикторов развития ПсА у больных псориазом и более глубокому пониманию взаимосвязи этих двух заболеваний. Растущее число новых наблюдательных исследований позволяет надеяться, что полученная в них информация обеспечит возможность рационализации ведения пациентов с ПсА.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

- Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588
- Gladman DD, Farewell VT. Longitudinal cohort studies. *J Rheumatol Suppl*. 2005;72:30-2.
- Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2<sup>nd</sup> ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49444>
- Wolfé F, Michaud K, Dewitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:ii13-7.18.
- Zink A, Askling J, Dixon WG, et al. European biologics registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1240-6. doi: 10.1136/ard.2008.091926
- Gladman DD, Coates LC, Jadon DR, et al. The Benefits and Challenges of Setting Up a Longitudinal Psoriatic Arthritis Database. *J Rheumatol Suppl*. 2018;94:26-9. doi: 10.3899/jrheum.180132
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis - clinical and laboratory analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
- Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, et al. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis. Results from a single center. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:370-6. doi: 10.1136/ard.2006.056457
- Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, et al. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1045-8.
- Coates LC, Cook R, Lee KA, et al. Frequency, predictors and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res*. 2010;62:970-6. doi: 10.1002/acr.20162
- Brockbank J, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis (PsA): a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;62:188-90. doi: 10.1136/ard.2003.018184
- Hanly J, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:386-93. doi: 10.1136/ard.47.5.386
- Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36:2744-50. doi: 10.3899/jrheum.090412
- Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, et al. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059
- Long JA, Husted JA, Matthews DE, et al. The relationship between patient satisfaction with health and clinical measures of function and disease status in patients with PsA. *J Rheumatol*. 2000;27:958-66.
- Husted JA, Tom BD, Schentag CT, et al. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis (PsA). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1553-8. doi: 10.1136/ard.2008.098202

17. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1131-5. doi: 10.1136/ard.2008.094839
18. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1103-10. doi: 10.1002/1529-0131(199806)41:6<1103::AID-ART18>3.0.CO;2-N
19. Bruce IN, Schentag C, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000;6(1):6-9. doi: 10.1097/00124743-200002000-00001
20. Johnson SR, Schentag CT, Gladman DD. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):770-2. doi: 10.1136/ard.2004.031286
21. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol*. 1995;22(2):241-5.
22. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol*. 2008;35(3):469-71.
23. Chandran V, Siannis F, Rahman P, et al. Folate pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1508-12. doi: 10.3899/jrheum.091311
24. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, et al. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(11):1724-6.
25. Mader R, Gladman DD, Long J, et al. Does injectable gold retard radiologic evidence of joint damage in psoriatic arthritis? *Clin Invest Med*. 1995;18(2):139-43.
26. Rahman P, Gladman DD, Zhou Y, et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1957-61.
27. Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(3):160-5. doi: 10.1097/00124743-200106000-00005
28. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):156-61. doi: 10.1136/ard.2003.006775
29. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2010;49(7):1399-405. doi: 10.1093/rheumatology/keq105
30. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):25-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq262
31. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol*. 1994;33(9):834-9. doi: 10.1093/rheumatology/33.9.834
32. Korendowych E, Dixey J, Cox B, et al. The influence of the HLA-DRB1 rheumatoid arthritis shared epitope on the clinical characteristics and radiological outcome of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):96-101.
33. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778-83. doi: 10.1093/rheumatology/keg217
34. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2141-4. doi: 10.3899/jrheum.100034
35. 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;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
36. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1151-8. doi: 10.3899/jrheum.160963
37. Mease PJ, Palmer JB, Litman HJ, et al. Impact of Nail Psoriasis on Clinical Presentation of Psoriatic Arthritis – Descriptive Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis / Spondyloarthritis (PsA/SpA) Registry [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68.
38. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis / Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094
39. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Rates and Clustering of Abnormal Lipids, Obesity, and Diabetes in Psoriatic Arthritis Compared with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):600-7. doi: 10.1002/acr.22185
40. Shrestha A, Bahce-Altuntas A, Mowrey W, et al. Active peripheral inflammation is associated with pro-atherogenic lipid profile in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):286-90. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.011
41. Kremer JM. The Corrona US registry of rheumatic and autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S96-S99.
42. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated Liver Enzyme Tests Among Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Patients treated with Methotrexate and/or Leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):43-7. doi: 10.1136/ard.2008.101378
43. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;30;1(1):e000181. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000181
44. Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al. Impact of prior biologic use on persistence of treatment in patients with psoriatic arthritis enrolled in the US Corrona registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):895-901. doi: 10.1007/s10067-017-3593-x
45. Mease PJ, Karki C, Liu M, et al. Baseline patient characteristics associated with response to biologic therapy in patients with psoriatic arthritis enrolled in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *RMD Open*. 2018;4(1):e000638. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000638
46. Ogdie A, Palmer JL, Greenberg J, et al. Predictors of Achieving Remission among Patients with Psoriatic Arthritis Initiating a Tumor Necrosis Factor Inhibitor. *J Rheumatol*. 2019. doi: 10.3899/jrheum.171034
47. Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al. Rebound in Measures of Disease Activity and Symptoms in Corrona Registry Patients with Psoriatic Arthritis Who Discontinue Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy after Achieving Low Disease Activity. *J Rheumatol*. 2018;45(1):78-82. doi: 10.3899/jrheum.161567
48. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, et al. The impact of having family history of psoriasis or psoriatic arthritis on psoriatic disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. doi: 10.1002/acr.23836
49. Üreyen S, Solmaz D, Al Asoimi N, et al. Minimal disease activity in real life in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1600.
50. Üreyen S, Solmaz D, Kimyon G, et al. Geographical differences in psoriatic arthritis: a transatlantic comparison. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1042. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2728
51. 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;42(11):2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165
52. 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*. 2014;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972

53. Lindqvist U, Husmark T, Alenius G, et al. Treatment in mono-/oligo- and polyarthritic patients; a study on the swedish early psoriatic arthritis cohort (SWEPSA). *Ann Rheum Dis.* 2013;71:692-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.949
54. Queiro R, Laiz A, Montilla-Morales CA, et al. Baseline Data from the Recent-Onset Psoriatic Arthritis Registry of the Spanish Society of Rheumatology [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2017;69 Suppl 10.
55. Queiro R, Alonso AL, Park H, et al. Differences in the phenotypic expression of recent onset psoriatic arthritis among men and women: baseline data from the reapser study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1333.
56. Schneeweiss M, Merola JF, Karlson EW, et al. Rationale and Design of the Brigham Cohort for psoriasis and psoriatic arthritis registry (COPPAR). *BMC Dermatol.* 2017;17(1):11. doi: 10.1186/s12895-017-0063-8
57. Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S205-7.
58. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):382-90. doi: 10.1002/art.30117
59. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876
60. Hojgaard P, Glinborg B, Hetland ML, et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2130-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205389. Epub 2014 Jul 25.
61. Hojgaard P, Ballegaard C, Cordtz R, et al. Gender differences in biologic treatment outcomes – a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatology (Oxford).* 2018;17(9):1651-60. doi: 10.1093/rheumatology/key140
62. Ballegaard C, Hojgaard P, Dreyer L, et al. Impact of Comorbidities on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Psoriatic Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):592-9. doi: 10.1002/acr.23333
63. Hojgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(12):2191-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew326
64. Nissen CB, Horslev-Petersen K, Primdahl J. Cardiovascular risk profiles in a hospital-based population of patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):113-20. doi: 10.1007/s00296-016-3614-0
65. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO register. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):105-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209270
66. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):25. doi: 10.1186/s13075-019-1811-4
67. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5 Suppl 85):S-163-7.
68. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):1999-2004. doi: 10.1093/rheumatology/ker281
69. Carmona L, Gomez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72. doi: 10.1186/ar1941
70. Cruz Fernandez-Espartero M, Perez-Zafrilla B, Naranjo A, et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):524-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.003
71. Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(12):2024-31. doi: 10.1002/acr.22096
72. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafrilla B, et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc).* 2011;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032
73. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.005
74. Kalyoncu U, Kiraz S, Apras Bilgen S, et al. Psaid-12 can be used to determine the anti-TNF treatment decision in the psoriatic arthritis registry. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1601-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5155
75. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):697-705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423
76. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(3):345-53. doi: 10.1002/acr.20104
77. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Watson KD, et al. Long-term persistence of TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis. Data from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *RMD Open.* 2018;4(1):e000596. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000596
78. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1570-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq131
79. Poole CD, Lebmeier M, Ara R, et al. Estimation of health care costs as a function of disease severity in people with psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(10):1949-56. doi: 10.1093/rheumatology/keq182