

# Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом?

Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>, Коротаева Т.В.<sup>1</sup>, Лила А.М.<sup>1</sup>, Кубанов А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБНУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; 107076, Москва, ул. Короленко, 6, стр. 6

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; <sup>3</sup>State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; \*8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991; \*6, Korolenko Str., Build. 6, Moscow, 107076

**Контакты:** Евгений Львович Насонов; [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Contact:** Evgeny Nasonov; [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

Поступила 09.06.19

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни», а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. Изучение эволюции псориаза в направлении развития ПсА является приоритетным направлением исследований в ревматологии и дерматологии, имеющим важное значение для расшифровки природы гетерогенности и механизмов иммунопатогенеза этих заболеваний и разработки новых методов персонализированной терапии на разных стадиях заболеваний.

**Ключевые слова:** псориаз; псориатический артрит; иммуногенетика; биомаркеры

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–254.

## CAN THE DEVELOPMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS BE PREVENTED IN PATIENTS WITH PSORIASIS?

Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>, Korotaeva T.V.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1</sup>, Kubanov A.A.

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immunoinflammatory disease that, on the one hand, is considered as the most common comorbidity in psoriasis as part of systemic psoriatic disease, and, on the other, is classified as a clinical form of spondyloarthritis and lies at the interface of the basic problems of rheumatology and dermatology. The study of the evolution of psoriasis in relation to the development of PsA is a research priority area in rheumatology and dermatology, which is important for deciphering the nature of heterogeneity and the immunopathogenesis mechanisms of these diseases and for developing novel methods of personalized therapy at different stages of diseases.

**Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; immunogenetics; biomarkers.

**For reference:** Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):250–254 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2019-250-254

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание (ИВЗ), которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни» [1], а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов (СпА) [2] и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. ПсА и псориаз – гетерогенные заболевания в отношении как патогенеза, характеризующегося комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [2–5], так и спектра клинических проявлений, вариантов течения и исходов, и фактически представляют собой клинко-иммунологические синдромы [2, 6]. Поскольку ПсА развивается у 30% пациентов с псориазом [7] (в среднем в пределах 7 лет от дебюта последнего), это создает уникальную возможность для предотвращения развития ПсА у пациентов с псориазом. Действительно, «поздняя» диагностика ПсА (в пределах 6 мес от момента развития артрита) ассоциируется с существенным ухудшением эффективности терапии [8], что соответствует общепринятой в ревматологии концепции «Окно возможности» (window of opportunity) [9, 10]. Очевидно, что расшифровка механизмов

и предикторов трансформации псориаза в ПсА имеет важное значение для улучшения прогноза у пациентов с псориазом и расширения представлений о природе иммунопатологических процессов, лежащих в основе не только псориаза и ПсА, но и других хронических ИВЗ на разных стадиях эволюции болезней [11].

В настоящее время в лечении псориаза и ПсА достигнут существенный прогресс, связанный с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «малых» молекул, модулирующих ключевые звенья иммунопатогенеза этих заболеваний [12–14]. Примечательно, что эффективность инновационной лекарственной терапии, включающей ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), моноклональные антитела, интерферирующие с патологической активацией оси интерлейкин 17 (ИЛ17)/ИЛ23, а также ингибиторы фосфодиэстеразы 4 и сигнального пути JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), в целом более выражена (вероятно, за исключением ингибиторов ФНО $\alpha$ ) в отношении кожных проявлений псориаза и ПсА, чем поражения суставов при ПсА [15–17]. Одним из наиболее рациональных подходов к улучшению исходов ПсА является раннее начало терапии у пациентов с псориазом, сдерживающей развитие воспаления периферических суставов и позвоноч-

ника. Однако для решения этой проблемы необходимы не только идентификация клинических и лабораторных «предикторов» риска развития ПсА у пациентов с псориазом [11], но и расширение взаимодействия дерматологов и ревматологов в рамках специализированных служб, а также широкое внедрение опросников, создающих предпосылки для раннего выявления мышечно-скелетной патологии у пациентов с псориазом [18]. Следует особо подчеркнуть, что у пациентов с псориазом субклиническое поражение «синовио-энтезиальных» тканей развивается задолго до появления первых клинических признаков артрита [19]. Поэтому выявление «преклинической» стадии ПсА у пациентов с псориазом и очень раннее начало терапии фактически можно рассматривать как «вторичную профилактику» ПсА. Этот подход хорошо соответствует основополагающим тенденциям современной ревматологии, направленным на предотвращение развития РА у пациентов с так называемыми «клинически подозрительными артралгиями» [20–22] анкилозирующего спондилита (АС) при нерентгенологическом аксиальном (или недифференцированном) СпА [23], «неполной» системной красной волчанке [22, 24], системной склеродермии у пациентов с изолированным феноменом Рейно [25] и тромбозов у пациентов, в сыворотках которых обнаруживаются антитела к фосфолипидам [25]. Следует подчеркнуть, что, поскольку годовая частота развития ПсА при псориазе составляет около 3% [26], для решения этой проблемы необходимо или включить в исследования очень большое число пациентов с псориазом, или идентифицировать клинические и лабораторные биомаркеры, позволяющие сформировать группы «высокого риска» развития ПсА при псориазе.

В настоящее время выявлено несколько клинических и иммунобиологических параметров, ассоциирующихся с риском развития ПсА при псориазе, которые суммированы в обзоре [11]. К ним относятся наличие коморбидных заболеваний (увеит, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, депрессия, заболевания щитовидной железы), избыточная масса тела, курение, травма, поражение ногтей (ониходистрофия), длительность предшествующего псориаза (>25 лет), локализация (волосистая часть головы), развитие неспецифических мышечно-скелетных симптомов. Особое внимание привлекает дистрофия ногтей, которая рассматривается как своеобразная форма энтезита [27]. Связь между тяжестью псориаза и риском развития ПсА может быть обусловлена неспецифическим действием генерализованного воспаления, индуцирующего и поддерживающего локальный воспалительный процесс в суставах. Действительно, у пациентов с тяжелым псориазом отмечено увеличение частоты не только ПсА, но и других коморбидных заболеваний, ассоциирующихся с хроническим воспалительным процессом [28]. Однако тяжелый псориаз имеет место только у 15% пациентов с ПсА, а следовательно, сам по себе является малочувствительным «предиктором» риска развития ПсА. Предполагается, что появление артралгии, скованности, недомогания у пациентов с псориазом следует рассматривать как «продромальные» симптомы ПсА [29]. Это совпадает с данными, касающимися развития РА у пациентов с неспецифическими мышечно-скелетными симптомами или «клинически подозрительной артралгией» [9, 20]. Полагают, что развитие псориаза и ПсА, как и других ИВЗ, связано с факторами внешней среды, к которым относятся курение, травма и стрептококковая инфекция (каплевидный псориаз). Физическая травма (феномен Кебнера) ассоциируется с риском развития ПсА [30], что соответствует концепции о роли микротравматизации

в патогенезе энтезита [31]. Определенное клиническое значение могут иметь данные об увеличении риска ПсА у пациентов с псориазом, леченных ретиноидами [26].

Широко обсуждается роль генетических факторов. Например, имеются данные, что у пациентов с псориазом, имеющих кровных родственников, страдающих ПсА, наблюдается выраженное увеличение риска (отношение шансов – 40) развития артрита [32]. В отличие от РА, ассоциирующегося с носительством антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II, псориаз и ПсА тесно связаны с HLA класса I. Примечательно, что аллель HLAB\*06 является фактором риска развития псориаза, но не ПсА, а частота носительства HLAB\*08, HLAB\*27, HLAB\*38 и HLAB\*39 выше при ПсА, чем при псориазе, и ассоциируется со специфическим субтипом поражения суставов: симметричное или несимметричное вовлечение аксиального скелета, энтезит, дактилит, синовит [32]. По данным полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS), полиморфизм генов, кодирующих рецептор ИЛ23 (*IL23R*), *TNFAIP3* (TNF-induced protein 3), *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), и регулятора активности NF-κB (nuclear factor kappa-B – light-chain-enhancer of activated B cells) [33], а также *B3GNT2* (UDP-GlcNAc: betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2 – фермента, участвующего в метаболизме гликозаминогликана) [34], более тесно ассоциируются с ПсА, чем с псориазом. Кардинальным иммуногенетическим биомаркером СпА в целом и ПсА в частности, не характерным для псориаза, является HLA-B27, частота которого при ПсА (20%) ниже, чем при СпА (80%). Примечательно, что носительство HLA-B27 коррелирует с тяжелым фенотипом ПсА, характеризующимся ранним началом артрита и тяжелым поражением периферических суставов [35]. Следует подчеркнуть, что поражение аксиального скелета наблюдается только у 5–28% пациентов на ранней стадии ПсА, изолированное вовлечение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений в отсутствие периферического артрита – у 2–5% пациентов с ПсА, частота воспалительных болей в спине имеет место у 60% пациентов с периферическим артритом. Поэтому клиническое значение обнаружения HLA-B27 и поражения аксиального скелета в контексте прогнозирования риска развития ПсА при псориазе требует дальнейшего изучения. Представляет интерес тот факт, что полиморфизм *KIR2DD52* (Killer cell immunoglobulin-like receptor) и *IL13* также ассоциируется с ПсА, но не псориаза [35].

Для объяснения причин трансформации псориаза в ПсА предложено несколько взаимодополняющих моделей, предполагающих роль хронического воспаления кожи, системной патологии (кишечник, энтезисы), не связанной с псориазом, или развитие дефектов супрессорных механизмов (в том числе иммунологической толерантности), сдерживающих развитие воспаления суставов у пациентов с псориазом. Общие патогенетические механизмы псориаза и ПсА ассоциируются с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, проявляющейся гиперпродукцией «провоспалительного» цитокина ФНОα, и активацией оси ИЛ23/ИЛ17 (табл. 1). Важное значение CD8+T-клеток подчеркивается связью между развитием ПсА и носительством HLA класса I. Плейотропный цитокин ИЛ17А обладает мощной активностью в отношении развития воспаления суставов (деструкция и нарушение формирования костной ткани) и кожи [13, 36, 37]. О роли ФНОα и цитокинов оси ИЛ17/ИЛ23 в иммунопатогенезе

псориаза и ПсА убедительно свидетельствуют данные о высокой эффективности ГИБП, блокирующих активность этих цитокинов при обоих заболеваниях [13, 17, 38].

Хотя данные о дефекте супрессорных механизмов, в частности Т-регуляторных клеток ( $T_{reg}$ ) при псориазе и ПсА, противоречивы, установлено нарушение их активности в отношении подавления эффекторной функции Т-клеток [39]. Сходные результаты получены ранее при изучении характеристик  $T_{reg}$  у пациентов с РА и другими ИВРЗ [40–42]. Связь между нарушением функциональной активности  $T_{reg}$ , а также мезенхимальных миелоидных супрессорных клеток и риском развития ПсА у пациентов с псориазом является предметом дальнейших исследований.

Как и при других ИВЗ, важное место в иммунопатогенезе псориаза и ПсА играет патология микробиома кишечника (дисбиоз), проявляющаяся в преобладании экспансии кишечных бактерий, которые активируют «иммунные» клетки, синтезирующие ИЛ17 и усиливающие образование ФНО $\alpha$  и ИЛ22 [43]. Нарушение кишечного иммунитета и субклиническое воспаление кишечника – характерная патология при ПсА, выраженная в большей степени, чем при псориазе [44, 45], что может иметь значение в развитии воспаления суставов при псориазе.

Изучение лабораторных биомаркеров для прогнозирования риска развития ПсА при псориазе только начинается. В недавних исследованиях было показано, что увеличение базального уровня лиганда хемокинов CXCL10 (CXCL chemokine ligand 10) [46] в сыворотках пациентов с псориазом ассоциируется с развитием ПсА [47]. В другом исследовании было обнаружено, что увеличение концентрации ITG $\beta$ 5 (integrin  $\beta$ 5) и M2BP (Mac-2-binding protein), а также С-реактивного белка (СРБ) характерно для ПсА, но не для псориаза

[48]. При этом комбинация трех биомаркеров лучше дифференцировала пациентов с ПсА и псориазом, чем изолированное увеличение концентрации СРБ. Предварительные данные протеомных исследований кожных биоптатов с использованием масс-спектрометрии и сывороток пациентов позволили идентифицировать несколько биомаркеров (ITG $\beta$ 5, периостин), содержание которых выше при ПсА, чем при псориазе [49]. Совсем недавно было показано, что в сыворотках пациентов с ПсА обнаруживаются аутоантитела к антимикробному пептиду кателицидину LL37 (связывает нуклеиновые кислоты и стимулирует плазматитоидные и миелоидные дендритные клетки в отношении синтеза интерферона типа I и других «провоспалительных» факторов) [50], а также ADAMTS-5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5) [51], однако значение этих аутоантител для прогнозирования риска развития ПсА при псориазе не ясно.

Широкое внедрение методов визуализации (магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование) позволило выявить «бессимптомные» признаки «синовиально-энтезального» воспаления у пациентов с псориазом [52, 53], однако связаны ли эти изменения с риском развития ПсА, неизвестно. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у трети пациентов с псориазом, имеющих субклинический энтезит, наблюдается развитие ПсА [54]. Лечение моноклональными антителами к ИЛ12/ИЛ23 (устекинумаб) и ингибиторами ФНО $\alpha$  приводит к исчезновению признаков субклинического энтезита у пациентов с ПсА [55].

Недавно разработана рабочая классификация фаз прогрессирования псориаза в ПсА, которая позволит спланировать дальнейшие исследования в этом направлении (табл. 2). Однако уже сейчас очевидно, что модификация образа жизни (снижение массы тела, отказ от курения и др.) имеют пер-

Таблица 1 Основные механизмы развития ПсА

Цитокины	Гиперпродукция или экспрессия	Клетки	Значение	Эффективность «таргетной» терапии
ФНО $\alpha$	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, Т-клетки, ФПС, В-клетки	Активация циркулирующих и резидентных клеток в отношении синтеза цитокинов, молекул адгезии, хемокинов, матриксных металлопротеиназ; активация остеокластов, костная резорбция	Ингибиторы ФНО $\alpha$ : высокоэффективны
ИЛ23	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость, энтезисы	Макрофаги, дендритные клетки	Способствуют дифференцировке Th17-клеток, стимулируют синтез ГМ-КСФ	Моноклональные антитела к ИЛ23: высокоэффективны
ИЛ17A/F	То же	Т-клетки, врожденные иммунные клетки, тучные клетки	Активация ФПС, хондроцитов, остеокластов; стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ; рекрутирование нейтрофилов	Моноклональные антитела к ИЛ17: высокоэффективны
ИЛ22	То же	Т-клетки, врожденные иммунные клетки	Активация ФПС, индукция остеокластогенеза и костной резорбции	Нет данных
ИЛ9	Синовиальная ткань	Th9-клетки	Активация периферических мононуклеарных клеток, стимуляции пролиферации патогенных Т-клеток	« «
ИЛ6	Синовиальная ткань, сыворотка	Макрофаги, активированные ФПС, В-клетки	Усиление синтеза провоспалительных цитокинов	Моноклональные антитела к ИЛ6: умеренно эффективны
ИЛ15	Синовиальная ткань	Макрофаги	Стимуляция и поддержка Т-клеток и активация ЕК-клеток	Нет данных
ИЛ12	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, дендритные клетки	Стимуляция Th1-клеток	Моноклональные антитела к ИЛ12/23: высокоэффективны
ИЛ1	Синовиальная ткань	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки	Провоспалительные сигналы	Данные противоречивы
ГМ-КСФ	То же	Т-клетки, макрофаги, ФПС	Рекрутирование и активация иммунных клеток	Нет данных
ИФН $\gamma$	« «	Т-клетки	Стимуляция фагоцитоза макрофагов, активация Т-клеток	« «



**Таблица 2** Рабочая классификация фаз прогрессирования псориаза в ПсА [11]

Фаза	Определение
Псориаз с риском развития ПсА	Пациенты с псориазом, имеющие факторы риска прогрессирования «синовиально-энтезиального» поражения мышечно-скелетной системы
Преклинический ПсА	Пациенты с псориазом, имеющие признаки активации иммунной системы, проявляющейся гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов и накоплением иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника и коже, в отсутствие мышечно-скелетных симптомов или инструментальных признаков поражения мышечно-скелетной системы
Субклинический ПсА	Пациенты с псориазом, имеющие признаки «синовиально-энтезиального» воспаления по данным инструментальных исследований, но не соответствующие диагностическим критериям ПсА (CASPAR)
Продромальный ПсА	Пациенты с псориазом, соответствующие критериям CASPAR в течение предыдущих 6 мес и получающие лечение БПВП и/или ГИБП
Ранний ПсА	Пациенты с псориазом, соответствующие критериям CASPAR в течение предыдущих 12 мес

востепенное значение для профилактики развития ПсА у пациентов с псориазом. «Фармакологическая профилактика» развития ПсА у пациентов с псориазом не разработана, что диктует необходимость проведения специальных проспек-

тивных исследований [11] и более детального анализа данных международных и национальных регистров пациентов с псориазом и ПсА [56]. В настоящее время несколько международных и национальных ассоциаций, в том числе GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), PPACMAN (Psoriasis and Psoriatic Arthritis Clinics Multicentre Advancement Network Consortium), IPART (International Psoriasis and Arthritis Research Team) и Национальный фонд псориаза (National Psoriasis Foundation), инициировали программы, посвященные «преклинической» стадии ПсА. Таким образом, изучение эволюции псориаза в направлении развития ПсА является приоритетным направлением исследований в ревматологии и дерматологии, имеющим важное значение для расшифровки природы гетерогенности и механизмов иммунопатогенеза этих заболеваний и разработки новых методов персонализированной терапии на разных стадиях заболеваний.

**Прозрачность исследования**

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):210-2.
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
- Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
- Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(6):565-75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
- Christophers E, van de Kerkhof PCM. Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):643-7. doi: 10.1111/jdv.15339
- Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(12):2109-13. doi: 10.1093/rheumatology/kex323
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
- Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open.* 2019;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870
- Van Steenberg HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(1):32-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.185
- Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):153-66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
- Scher JU. The 2018 landscape of RA, PsA, and SpA pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:57-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000461
- 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
- Kim HJ, Lebwohl MG. Biologics and Psoriasis: The Beat Goes On. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):29-36. doi: 10.1016/j.det.2018.07.004
- FitzGerald O, Ritchlin C. Opportunities and challenges in the treatment of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):440-52. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.001
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
- Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2285-94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
- Okhovat JP, Ogdie A, Reddy SM, et al. Psoriasis and Psoriatic Arthritis Clinics Multicenter Advancement Network Consortium (PPACMAN) Survey: benefits and challenges of combined rheumatology-dermatology clinics. *J Rheumatol.* 2017;44(5):693-4. doi: 10.3899/jrheum.170148
- Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:111-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000155
- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294

21. Boeters DM, Raza K, van der Helm-van Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD Open*. 2017;3(2):e000479. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000479. eCollection 2017.
22. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:212-28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6
23. Wätad A, Bridgwood C, Russell T, et al. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol*. 2018;9:2668. doi: 10.3389/fimmu.2018.02668
24. Olsen NJ, Karp DR. Autoantibodies and SLE: the threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:181-6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.184
25. Winthrop KL, Weinblatt ME, Crow MK, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2018. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb 2. pii: annrheumdis-2018-214280. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214280
26. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2016;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494
27. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2012;225(3):231-5. doi: 10.1159/000343607
28. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
29. Eder L, Polachek A, Rosen CF, et al. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):622-9. doi: 10.1002/art.39973. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2019;71(4):625. doi: 10.1002/art.40887
30. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:521-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209334
31. Van Mechelen M, Lories RJ. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:176-80. doi: 10.1097/BOR.0000000000000254
32. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
33. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816-36. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.019
34. Aterido A, Canete JD, Tornero J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3). pii: e214158. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214158. Epub 2018 Dec 14.
35. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-71. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
36. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-90. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
37. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
38. Mylle S, Grine L, Speckaert R, et al. Targeting the IL-23/IL-17 Pathway in Psoriasis: the Search for the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):625-37. doi: 10.1007/s40257-018-0366-5
39. Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S, et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2013;227(2):134-45. doi: 10.1159/000353398
40. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
41. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-55 [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):442-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-442-455
42. Pereira LMS, Gomes STM, Ishak R, Vallinoto ACR. Regulatory T Cell and Forkhead Box Protein 3 as Modulators of Immune Homeostasis. *Front Immunol*. 2017;8:605. doi: 10.3389/fimmu.2017.00605
43. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2016;68:35-45. doi: 10.1002/art.39259
44. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1200-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202143
45. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892
46. Авдеева АС. ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):655-61 [Avdeeva AS. IFN- $\gamma$ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-661 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661
47. Abji F, Pollock RA, Liang K, et al. Brief report: CXCL10 is a possible biomarker for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2911-6. doi: 10.1002/art.39800
48. Cretu D, Gao L, Liang K, et al. Differentiating psoriatic arthritis from psoriasis without psoriatic arthritis using novel serum biomarkers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):454-61. doi: 10.1002/acr.23298
49. Cretu D, Liang K, Saraon P, et al. Quantitative tandem mass spectrometry of skin tissue reveals putative psoriatic arthritis biomarkers. *Clin Proteomics*. 2015;12(1):1. doi: 10.1186/1559-0275-12-1
50. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, et al. Anti-LL37 Antibodies Are Present in Psoriatic Arthritis (PsA) Patients: New Biomarkers in PsA. *Front Immunol*. 2018;9:1936. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
51. Yuan Y, Qiu J, Lin ZT, et al. Identification of Novel Autoantibodies Associated With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):941-51. doi: 10.1002/art.40830
52. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:26-30. doi: 10.1136/ard.2007.075101
53. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):660-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206347
54. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2691-2. doi: 10.3899/jrheum.110505
55. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):632-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.011
56. Колтакова АД. Регистры псориатического артрита. Обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):210-7 [Koltakova AD. Registers of psoriatic arthritis. Literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):210-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-210-217