

Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению

Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости псориатическим артритом (ПсА), увеличивается число случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов, потере трудоспособности и ранней инвалидизации.

ПсА характеризуется хроническим прогрессирующим течением, развитием деструкции и анкилозирования суставов, множественного внутрисуставного остеолита, спондилита, часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией. Важными аспектами профилактики функциональных нарушений и эрозирования суставов, успешной терапии являются ранняя диагностика ПсА у больных псориазом (Пс), а также своевременная консультация пациента ревматологом.

Раннее назначение патогенетически обоснованной терапии ПсА позволяет снизить вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов у таких пациентов. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, Пс), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности жизни и улучшение КЖ пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Данные рекомендации разработаны совместно ревматологами и дерматовенерологами с целью улучшения диагностики ПсА у больных Пс и своевременного назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: псориатический артрит; диагностика; лечение; клинические рекомендации.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22–35.

Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment
Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Chamurlieva M.N.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

In recent years, there has been a considerable rise in the incidence of psoriatic arthritis (PsA) and an increase in the number of cases of its severe course, which leads to the marked deterioration of quality of life (QL), to disability and early disability.

PsA is characterized by its chronic progressive course, the development of joint destruction and ankylosis, multiple intra-articular osteolysis, spondylitis and frequently accompanied by various comorbidities. The important aspects of the prevention of joint functional disorders and erosion and their successful therapy are early diagnosis of PsA in patients with psoriasis (Ps) and timely consultation with a rheumatologist.

The early use of pathogenetically sound therapy for PsA reduces the likelihood of irreversible damage to the joints, spine, and viscera in these patients. The main goal of PsA pharmacotherapy is to achieve remission or minimal activity of a disease (arthritis, spondylitis, enthesitis, dactylitis, and Ps), to slow or prevent radiological progression, to increase life expectancy, to improve QL for patients, and to lower the risk of comorbidities.

These guidelines have been worked out jointly by rheumatologists and dermatovenereologists in order to improve the diagnosis of PsA in patients with Ps and to timely initiate adequate therapy.

Keywords: psoriatic arthritis; diagnosis; treatment; clinical guidelines.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlemail.com

For reference: Korotaeva TV, Korsakova Yu.L., Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22–35.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35

Определение и эпидемиология

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание костно-суставной системы, которое часто развивается у пациентов с кожным псориазом (Пс).

ПсА относят к подгруппе периферических спондилоартритов (СПА), в клинической картине которых наблюдается

главным образом воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), часто в сочетании с поражением аксиального скелета (спондилит, сакроилиит) [1].

Согласно МКБ-10, заболевание обозначается следующими шифрами: М07* Псориатические и энтеропатические артропатии; М07.0* Дистальная межфаланговая псо-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 1. Клинические формы ПсА

Клинические формы ПсА	Основная характеристика
Дистальная	Преимущественное поражение ДМФС кистей и стоп. Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп наблюдается у 5% больных ПсА. Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто встречается при других клинических вариантах ПсА
Асимметричный моно-, олигоартрит	Отмечается у большинства больных ПсА (до 70%). Обычно поражаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые суставы, а также ПМФС кистей и стоп, ПлФС, ПяФС, при этом общее ЧПС ≤ 4
Ревматоидоподобная	Симметричный полиартрит. Наблюдается у 15–20% пациентов с ПсА. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при РА. Часто можно видеть асимметричный полиартрит ≥ 5 суставов
ПсСп изолированный или в сочетании с периферическим артритом	Характеризуется воспалительным поражением позвоночника, КПС, аналогичным таковому при АС, часто (около 50% случаев) сочетается с периферическим артритом, редко (2–4%) отмечается изолированный спондилит
Мутилирующий артрит	Редкая клиническая форма ПсА, выявляется у 5% больных, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической» деформации, укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПсА

Примечание. ДМФС – дистальные межфаланговые суставы; ПМФС – проксимальные межфаланговые суставы; ПлФС – плюснефаланговые суставы; ПяФС – пястно-фаланговые суставы; ЧПС – число припухших суставов; РА – ревматоидный артрит; ПсСп – псориазический спондилит; КПС – крестцово-подвздошные сочленения; АС – анкилозирующий спондилит.

риатическая артропатия (L40.5+); M07.2* Псориазический спондилит (L40.5+); M07.3* Другие псориазические артропатии (L40.5+).

ПсА выявляют у 6,25–48% больных Пс [2]. По данным популяционных исследований, в разных странах заболеваемость ПсА составляет 3–8/100 тыс., распространенность – 0,001–1,5%. В 2013 г. общая заболеваемость ПсА среди взрослого и детского населения Российской Федерации достигала 12,4 на 100 тыс., а показатель впервые выявленных случаев – 2,0 на 100 тыс [3]. По данным статистического учета, в госпитальной когорте больных с тяжелыми формами Пс (в анализ включено 890 пациентов) ПсА зарегистрирован в 34% случаев [4].

Учитывая наличие суставных жалоб у 30% больных Пс, а также трудности диагностики ПсА, особенно на ранней стадии, можно предположить, что истинная распространенность ПсА намного выше. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ПсА, при этом важное значение приобретает его ранняя диагностика и терапия, так как уже через 10 лет после установления диагноза социально-экономический статус пациентов значительно снижается, а расходы здравоохранения, связанные с их курацией, возрастают [5].

ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто, однако псориазический спондилит наблюдается в основном у мужчин. Корреляции между тяжестью Пс и ПсА не выявлено. У большинства пациентов (70%) Пс возникает раньше поражения суставов, у 20% одновременно с ним и у 15–20% ПсА опережает первые клинические проявления Пс [6].

Этиология и патогенез

Этиология ПсА неизвестна, первичная профилактика не разработана. Считают, что заболевание появляется в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию как Пс, так и ПсА: более 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих этими

заболеваниями. К внешним факторам относят травму, инфекции, нервные и физические перегрузки. Пс и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6, 12, 17, 23 и хемокины [7]. Ожирение и табакокурение расцениваются в качестве факторов, повышающих риск развития ПсА у больных Пс [8].

Классификация

В 1973 г. J. Moll и V. Wright [9] были предложены классические критерии ПсА, которые актуальны и в настоящее время. ПсА определен как воспалительный артрит, ассоциированный с Пс и негативный по ревматоидному фактору (РФ), выделено пять форм ПсА в зависимости от клинической картины (табл. 1).

Клиническая картина

К основным клиническим проявлениям ПсА относят периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит. Корреляция между тяжестью Пс и ПсА отсутствует, в отдельных исследованиях отмечено, что ПсА чаще наблюдается у пациентов с более распространенным Пс (>10% площади кожи).

Периферический артрит – в большинстве случаев (до 85%) возникает позже Пс, в 20–15% – до первых признаков Пс, у части больных ПсА и Пс развиваются одновременно. Клинически проявляется болью, припуханием, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки – асимметричное поражение ограниченного числа суставов, часто нижних конечностей, которое со временем может трансформироваться в полиартрит; артрит ДМФС кистей и стоп и редискообразная деформация; осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца); дактилит и сосискообразная деформация пальцев кистей и стоп (рис. 1–7)¹.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Рис. 1. Дистальная форма ПсА. Артрит ДМФС кистей в сочетании с псориатической ониходистрофией (онихолизис) ногтей



Рис. 5. Ревматоидоподобная форма ПсА. Симметричный артрит ПМФС кистей



Рис. 8. Дактилит при ПсА. Равномерное утолщение IV пальца правой стопы с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов над пораженными суставами – сосискообразная деформация



Рис. 2. Осевое поражение суставов кистей при ПсА. Артрит ПяФС, ПМФС и ДМФС II пальца правой кисти



Рис. 6. Артрит ДМФС стоп, седловидная деформация II пальца правой стопы у больного ранним ПсА в сочетании с псориазом ногтей (онихолизис, онихомадез)



Рис. 9. Энтезит при ПсА. Ахиллобурсит левой стопы – припухание в области прикрепления ахиллова сухожилия к заднему краю пяточной кости



Рис. 3. Асимметричное поражение суставов стоп при ПсА. Артрит 2-го, 3-го ПлФС левой стопы, 3-го левого ПМФС левой стопы, дактилит V пальца правой стопы



Рис. 7. Мутилирующая форма ПсА. Разнонаправленные подвывихи суставов кистей, деформация по типу «шея лебедя» (II, III, IV пальцы правой кисти), укорочение III, V пальцев левой кисти в результате резорбции кости



Рис. 4. Моноартрит I-го межфалангового сустава кисти у больной с Пс ногтей (симптом «наперстка»)

Дактилит (син. – воспаление пальца) – острое или хроническое воспаление пальца, проявляющееся припуханием всего пальца с изменением цвета кожных покровов. Этот типичный признак ПсА в 30% случаев наблюдается на ранних этапах заболевания. Возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинические признаки: боль, цианотично-

багровое окрашивание кожных покровов, плотный отек всего пальца, болевое ограничение сгибания, характерная для ПсА сосискообразная деформация пальца. Дактилит – прогностически неблагоприятный фактор в отношении развития эрозий суставных поверхностей. Без своевременной терапии приводит к функциональным нарушениям кистей и стоп (рис. 8).

Энтезит – воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезис). По отдельным наблюдениям, энтезит выявляется у 50–60% пациентов. В ряде случаев энтезит – первый симптом заболевания, клинически проявляется болью, иногда припуханием в точках энтезисов. Типичная

локализация – место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости (рис. 9), латеральный надмышцелок плечевой кости, медиальный мышцелок бедренной кости, верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, остистые отростки тел позвонков. Энтезиты пяточных областей, особенно при упорном течении, часто являются причиной функциональных нарушений у больных.

¹На рис. 1–7 представлены собственные наблюдения авторов.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Теносиновит — воспаление сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев кистей и стоп. Клинически характеризуется болью, припуханием по ходу сухожилий, а также ограничением функции (сгибание пальцев).

При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета — спондилит и/или сакроилит. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27.

Спондилит — проявляется воспалительной болью в спине (ВБС; критерии ASAS, 2009) и ограничением подвижности в любом отделе позвоночника.

Критерии ASAS для ВБС (2009 г.) [10]

Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью длительностью >3 мес присутствуют 4 из 5 следующих признаков:

- 1) начало в возрасте до 40 лет;
- 2) постепенное начало;
- 3) ночная боль (с улучшением после пробуждения);
- 4) улучшение после физических упражнений;
- 5) отсутствие улучшения после отдыха.

ВБС при целенаправленном опросе выявляется у 65% больных ПсА, но, в отличие от АС, в 60% случаев имеет непостоянный, эпизодический характер.

При ПсА чаще, чем при АС, поражается шейный отдел позвоночника.

Ограничение подвижности позвоночника определяют с помощью измерения **позвоночных индексов**:

- в шейном отделе: расстояние «затылок — стена» или «козелок — стена» (норма <15 см), ротация в шейном отделе (норма >70°);
- в грудном отделе: экскурсия грудной клетки (в сравнении с показателями нормы для соответствующего пола и возраста);
- в поясничном отделе: модифицированный тест Шобера (норма >4 см), боковое сгибание (норма >10 см).

Сакроилит (воспаление КПС) — характеризуется воспалительной болью в нижней части спины и/или перемежающейся болью в ягодицах. Боль может иррадиировать по задней поверхности бедра, быть кратковременной, по типу «прострела» и «радикулита».

Аксиальное поражение при ПсА имеет ряд особенностей. В 25% случаев сакроилит и спондилит при ПсА протекают латентно (без боли). Сакроилит при ПсА, в отличие от АС, — часто асимметричный [11]. Для ПсА характерно медленное рентгенологическое прогрессирование сакроилита, полный анкилоз КПС на фоне длительного течения заболевания отмечается значительно реже, чем при АС (до 6% пациентов). При ПсА возможно поражение позвоночника (рентгенологические признаки спондилита) без сакроилита, чего не наблюдается при АС. При ПсА, в противоположность АС, синдесмофиты чаще малочисленны, расположены асимметрично, в случайном порядке, не вдоль «последовательно идущих» позвонков, имеют больший размер и объемную форму, встречаются паравертебральные синдесмофиты (ПВС) — особый вариант обызвествления передней продольной связки позвоночника. ПВС представляют собой широкие грубые оссификаты, которые отстоят от края тела позвонка. Также наблюдаются краевые синдесмофиты (КС) — вертебральные оссификаты, отходящие от края тела позвонка вверх. КС могут образовывать «мостики» между позвонками. КС и ПВС ориентированы вверх (сужения смежного межпозвонкового промежутка не наблюдается). Это отличает их от выявляемых при дегенеративных заболеваниях позвоночника остеофитов (или

спондилофитов), которые ориентированы горизонтально, около измененного диска (сужение межпозвонкового промежутка). Нередко, несмотря на существенные рентгенологические изменения, у больных отсутствуют заметные функциональные нарушения, что также отличает спондилит при ПсА от поражения позвоночника при АС.

Спондилит и сакроилит могут наблюдаться при любой клинической форме ПсА.

Спондилит при ПсА (син. — псориатический спондилит, ПсСп) диагностируют при выявлении либо клинических, либо рентгенологических признаков аксиального поражения или при соответствии симптомов заболевания классификационным критериям ASAS (2009 г.) для аксиального спондилоартрита (аксСпА):

- **клинические симптомы аксиального поражения:** ВБС (критерии ASAS) и ограничение подвижности в любом отделе позвоночника (определяется при измерении позвоночных индексов);

- **рентгенологические симптомы аксиального поражения** (сакроилит и/или спондилит):

- а) **сакроилит двусторонний** II стадии или односторонний III–IV стадии (по Kellgren) на обзорной рентгенограмме таза и/или

- б) наличие ≥ 1 синдесмофита или паравертебрального оссификата на рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции и/или поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях;

- **классификационные критерии ASAS (2009 г.) для аксСпА:** диагноз может быть установлен у пациента с хронической болью в спине (продолжительностью ≥ 3 мес и возрастом начала до 45 лет) на основании двух вариантов признаков:

- 1) по данным визуализации (рентгенография или магнитно-резонансная томография, МРТ) в сочетании с ≥ 1 другим признаком СпА

или

- 2) при наличии HLA-B27 в сочетании с ≥ 2 другими признаками СпА.

Признаки СпА:

- ВБС;
- артрит;
- энтезит (пяточной области);
- увеит;
- дактилит;
- псориаз;
- воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); болезнь Крона, язвенный колит;
- хороший эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- СпА у членов семьи;
- наличие HLA-B27;
- повышение уровня СРБ.

Активный сакроилит при МРТ диагностируется в режиме T2 STIR. Сакроилит считается достоверным при наличии одной зоны остейта/отека костного мозга (ОКМ) в области КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии ≥ 2 зон ОКМ на одном срезе.

Факторы неблагоприятного прогноза при ПсА:

- полиартрит;
- эрозии суставов;
- потребность в активном лечении при первом визите к врачу;

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

- предшествующий прием глюкокортикоидов (ГК);
- увеличение СОЭ и уровня СРБ.

Критерии диагностики

Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), которые разработаны в 2006 г. W. Taylor и соавт. [12]. Критерии показали высокую чувствительность и специфичность (0,987 и 0,914) как на ранней, так и на продвинутой стадии ПсА. Эти критерии позволяют классифицировать болезнь, несмотря на положительный РФ и отсутствие Пс, при наличии типичных признаков ПсА.

Согласно критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ≥3 баллов из следующих пяти категорий, представленных в табл. 2.

Скрининг и ранняя диагностика

Скрининг ПсА осуществляют дерматолог, ревматолог, врач общей практики с использованием скрининговых опросников, путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических

Таблица 2. Критерии CASPAR

Признак	Балл
1. Псориаз: в момент осмотра	2
в анамнезе	1
в семейном анамнезе	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей (точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз)	1
3. Отрицательный РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит: припухание всего пальца на момент осмотра	1
в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

признаков поражения суставов, и/или позвоночника, и/или энтезисов.

В 2009 г. G.H. Ibrahim и соавт. разработали опросник PEST (чувствительность – 0,92, специфичность – 0,78), который рекомендуется использовать для выявления ПсА у больных Пс в дерматологических и ревматологических клиниках [13, 14]. В последнее время в Российской Федерации применяется модифицированный опросник mPEST, который отличается высокой чувствительностью и специфичностью (0,77 и 0,69). Для удобства пациентов в опросник PEST включены фотографии, демонстрирующие различные проявления ПсА и Пс.

Для ранней диагностики ПсА разработан алгоритм, который учитывает данные, полученные после заполнения больным опросника mPEST (рис. 10) [15].

ПсА должен быть заподозрен у больного Пс при наличии следующих симптомов:

- ВБС или припухание периферических суставов;
- воспалительная или ночная боль в позвоночнике;
- энтезит (главным образом пяточные области – ахил-

Вопросы mPEST

1) Было ли у вас когда-нибудь припухание сустава/ суставов (как показано на фото ниже)? Да Нет



2) Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас артрит? Да Нет

3) Отмечали ли вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног изменения в виде точечных углублений или неровностей (как показано на фото ниже)? Да Нет

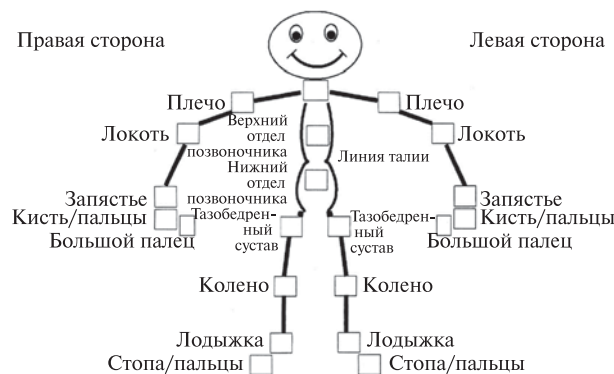


4) Отмечали ли вы когда-нибудь боль в области пятки? Да Нет

5) Были ли у вас когда-нибудь без видимых причин равномерно припухшие и болезненные пальцы рук или ног (как показано на фото ниже)? Да Нет



6) На рисунке отметьте суставы, которые вызывали у вас дискомфорт (скованность, припухание или болезненность).



Положительный ответ на каждый вопрос оценивается в 1 балл. Результат PEST ≥ 3 позволяет предположить наличие у больного ПсА.

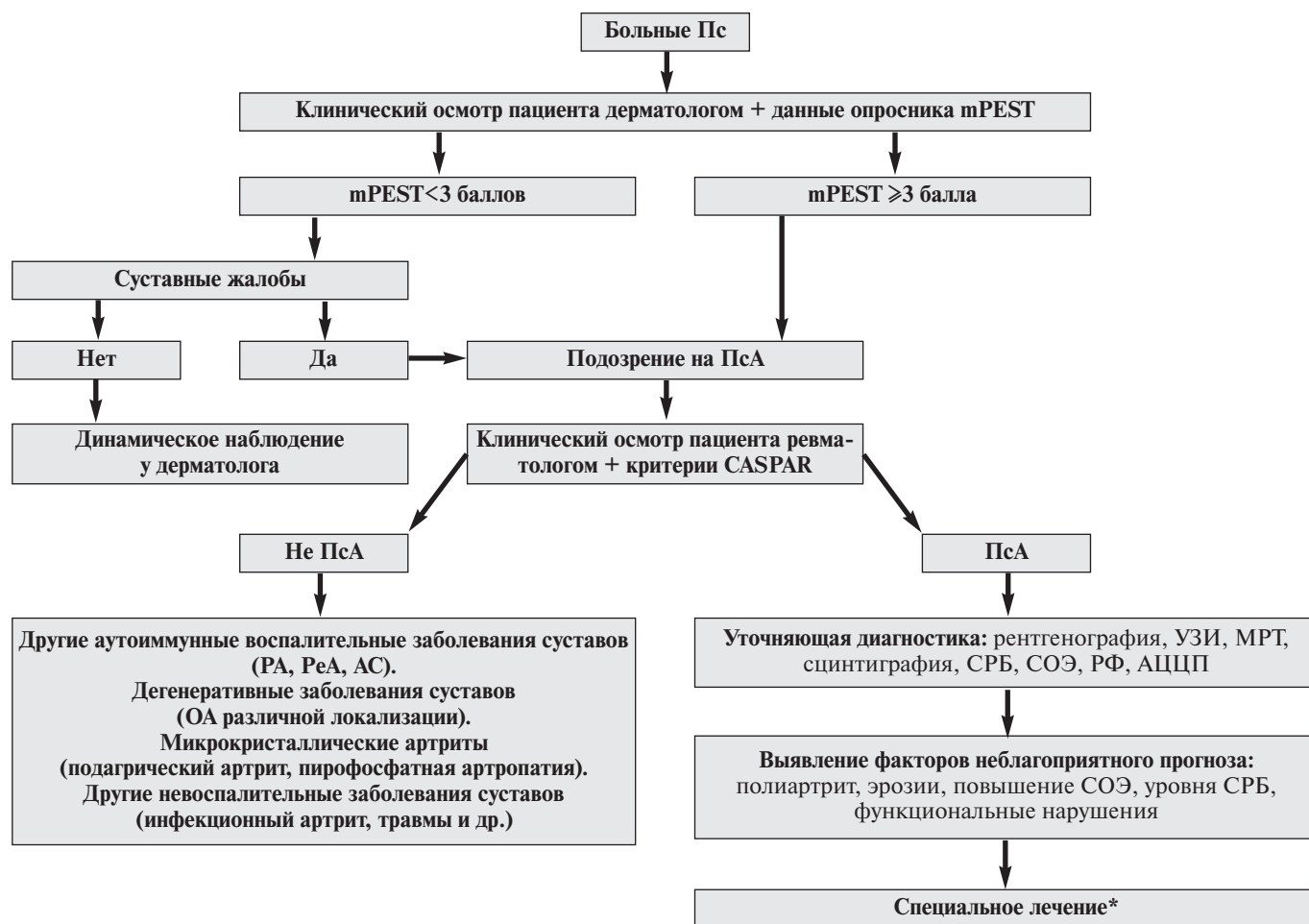
лово сухожилие или плантарная фасция);

- дактилит – припухание всего пальца в момент осмотра или дактилит в анамнезе, зафиксированный ревматологом.

Коморбидность

У больных ПсА отмечается повышенный риск развития таких коморбидных заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение, метаболический синдром, болезнь Крона, гипер-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И



*Специальное лечение основных проявлений ПсА проводится в соответствии с актуальными рекомендациями.

Рис. 10. Алгоритм ранней диагностики ПсА. ОА – остеоартрит; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; РеА – реактивный артрит

липидемия, ВЗК, ирит, увеит, эписклерит, депрессия, алкоголизм, лимфома, неалкогольное поражение печени (гепатоз).

Специалисты, осуществляющие лечение и наблюдение больных ПсА, должны помнить о возможности развития у них коморбидных заболеваний и при их возникновении своевременно направлять пациентов к профильным специалистам. Не реже раза в год пациентам рекомендуется контролировать уровень липидов и глюкозы в крови, артериальное давление, выполнять электрокардиографическое исследование. Целесообразно разъяснять пациентам необходимость придерживаться здорового образа жизни, который включает регулярные физические упражнения, контроль индекса массы тела (в пределах 18,5–24,5), снижение потребления алкоголя и отказ от курения. По современным представлениям, наличие сопутствующих заболеваний важно учитывать при назначении терапии больным ПсА.

Дифференциальная диагностика

ПсА необходимо дифференцировать с другими воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов: РА, РеА, АС, ОА, микрокристаллическими артритами (подагра, пирофосфатная артропатия; табл. 3). На этапе скрининга и диагностики в крови определяют СОЭ (в мм/ч), уровень

СРБ (в мг/л), наличие РФ высокочувствительным методом (кроме латекс-теста); РФ может выявляться у 10–13% пациентов с ПсА, в этом случае проводят тест на наличие АЦЦП.

При подозрении на микрокристаллический артрит исследуют уровень мочевой кислоты в крови и синовиальной жидкости (поиск кристаллов моноурата натрия и/или пирофосфата в поляризационном микроскопе), при подозрении на РеА – соскоб эпителия уретры на хламидии (методом посева на культуру клеток), кал на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы (посев), в случае наличия примеси крови в стуле проводят колоноскопию для исключения ВЗК.

Методы оценки активности заболевания и эффективности терапии

Разработаны различные методы оценки активности ПсА, которые необходимы как для наблюдения за течением болезни, так и для выбора тактики лечения. ПсА является гетерогенным заболеванием, поэтому у таких пациентов применяются методы, направленные на оценку активности артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза.

В клинической практике для определения активности и эффективности лечения ПсА применяются следующие показатели: ЧПС (из 66); число болезненных суставов (ЧБС,

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ПсА

Клинические проявления	ПсА	РА	АС	РеА
Пол	В одинаковом числе случаев у пациентов обоего пола	Чаще у женщин	Чаще у мужчин	Чаще у мужчин
ДМФС	Очень часто	Редко	Не наблюдается	Не наблюдается
Дактилит	Часто	Не наблюдается	Редко	Часто
Энтезит	Средняя частота	То же	Часто	Средняя частота
Спондилит	Средняя частота	–	Очень часто	То же
Сакроилит	Асимметричный	–	Симметричный	Асимметричный
Поражение глаз	Редко передний увеит	Редко	Часто передний увеит, иридоциклит	Часто острый конъюнктивит
Тип артрита	Асимметричный олиго-, полиартрит	Симметричный полиартрит	Артрит суставов нижних конечностей, спондилит	Олигоартрит суставов нижних конечностей
РФ	Обычно нет	Очень часто	Не наблюдается	Не наблюдается

из 68); оценка боли в суставах пациентом (ОБП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см или 0–100 мм); общая оценка активности заболевания пациентом – ОЗП (по ВАШ 0–10 см или 0–100 мм); общая оценка активности заболевания врачом – ОЗВ (по ВАШ 0–10 см или 0–100 мм); лабораторные показатели острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ); оценка нарушения функциональных способностей больного (Health Assessment Questionnaire, HAQ). Перечисленные выше клинические параметры входят в комбинированные индексы активности ПсА.

Для определения активности ПсА и контроля за результатами терапии применяется индекс активности DAS (Disease Activity Score), который рассчитывают по формуле:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{\text{МИР}} + 0,065 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \times (\text{ОЗП}),$$

где МИР – модифицированный суставной индекс Ричи; СОЭ определяется методом Вестергрена, ЧПС – из 66, ОЗП – по ВАШ (в мм).

Для оценки степени выраженности пальпаторной болезненности в 68 суставах используется МИР. В тазобедренных суставах боль определяется только при пассивных движениях. Выраженность болезненности оценивается по 4-балльной системе: 0 – отсутствие болезненности; 1 – слабая боль (пациент констатирует боль); 2 – умеренная боль (пациент констатирует боль и морщится); 3 – выраженная боль (пациент отдергивает конечность). Данный индекс не применяется самостоятельно, но входит в состав комплексного показателя активности заболевания DAS. Высокой активности заболевания соответствуют значения $DAS > 3,7$;

умеренной – $2,4 < DAS \leq 3,7$; низкой – $DAS < 2,4$; ремиссии – $DAS < 1,6$. ОЗП проводится по ВАШ (от 0 до 100 мм).

Индекс DAS28 включает упрощенный счет из 28 суставов. Данный индекс первоначально был разработан для РА, но широко используется для оценки активности и ответа на терапию при ПсА. Его ограничением является то, что в оценку не включаются суставы нижних конечностей, которые часто поражаются при ПсА [16].

Формулы DAS28-СОЭ/DAS28-СРБ:

$$DAS28\text{-СОЭ} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}28} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}28} + 0,70\ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \text{ ОЗП};$$

$$DAS28\text{-СРБ} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}28} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}28} + 0,36\ln(\text{СРБ}+1) + 0,014 \text{ ОСЗ}+0,96.$$

При расчете этих индексов СОЭ определяется методом Вестергрена. Высокой активности заболевания соответствуют значения $DAS28 > 5,1$; умеренной – $3,2 < DAS28 \leq 5,1$; низкой – $DAS28 \leq 3,2$; ремиссии – $DAS28 < 2,6$.

Динамика индекса DAS/DAS28 позволяет судить об эффективности лечения (табл. 4).

Показатели DAS, DAS28 влияют на выбор терапии. Наличие высокой активности в сочетании с эрозиями (например, на фоне терапии ингибиторами ФНО α отсутствие снижения индекса DAS28 более чем на 1,2 и/или значение $DAS28 > 3,2$ через 12–14 нед лечения) является одним из показаний к изменению назначенной терапии.

Индекс DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) в настоящее время широко внедряется в клиническую практику для оценки как активности ПсА, так и ответа на терапию [17]. В последних рекомендациях по лечению СпА, включая ПсА, по

Таблица 4. Оценка активности и эффективности лечения при ПсА, согласно рекомендациям EULAR

DAS	Активность DAS28	Улучшение по DAS или DAS28 по сравнению с исходным уровнем		
		>1,2	>1,6 и ≤1,2	≤0,6
Низкая ≤2,4	Низкая ≤3,2	Хороший эффект	Умеренный эффект	Отсутствует
Умеренная >2,4 и ≤3,7	Умеренная >3,2 и ≤5,1	Умеренный эффект	Умеренный эффект	То же
Высокая >3,7	Высокая >5,1	То же	Отсутствует	–

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 5. Комплексная оценка активности ПсА

Индекс	ОЗП	ОБП	ОЗВ	Суставы	Кожа	Энтезит	Дактилит	Позвоночник	КЖ	Функция	СРБ
CPDAI				+	+	+	+	+	+	+	
PASDAS	+		+	+		+	+		+		+
GRACE	+	+		+	+				+	+	

Примечание. CPDAI – Composite Psoriatic Disease Activity Index; PASDAS – Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; GRACE – GRAPPA Composite Exercise.

принципам Т2Т (treat-to-target) ремиссия по индексу DAPSA признана целью терапии наравне с достижением минимальной активности ПсА (Minimal Disease Activity, MDA). Продемонстрирована связь между достижением ремиссии по индексу DAPSA, улучшением функционального состояния больных по HAQ и задержкой структурного повреждения суставов.

Этот индекс включает в себя оценку ЧБС (из 68) и ЧПС (из 66), ОЗП (по ВАШ), общую ОБП (по ВАШ), СРБ (мг/дл):

DAPSA = ЧПС (из 66) + ЧБС (из 68) + ОЗП (0–10 см, ВАШ) + ОБП (0–10 см, ВАШ) + СРБ (мг/дл).

Градации активности: ремиссия ≤ 4 , низкая активность ≤ 14 , умеренная активность ≤ 28 , высокая активность > 28 .

Эффективность лечения при ПсА оценивается также по достижению минимальной активности заболевания (MDA) [18]. MDA ПсА признается при наличии любых 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 (из 68); ЧПС (из 66) ≤ 1 ; PASI ≤ 1 балла или BSA $\leq 3\%$ (PASI и BSA – индексы тяжести и распространенности псориаза); ОБП (по ВАШ) ≤ 15 мм; ОЗП (по ВАШ) ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$.

При ПсА оценка функциональных индексов качества жизни (КЖ) проводится с помощью опросников (заполняются пациентами письменно или на компьютере) либо даются устные ответы на вопросы. Наиболее часто применяется индекс HAQ, который имеет как самостоятельное значение при оценке результатов лечения, так и входит в ряд оценочных критериев [19].

HAQ предназначен для оценки функционального статуса больного. Тест включает 20 вопросов, относящихся к активности в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2–3 вопроса. Ответы кодируются от 0 до 3: 0 – выполнение пациентом действий в повседневной жизни осуществляется без труда; 1 – с небольшим затруднением; 2 – с большим трудом; 3 – пациент не может выполнить эти действия совсем. При подсчете индекса по каждой шкале выбирается максимальный ответ. Кроме основных шкал, в HAQ имеются дополнительные вопросы, касающиеся использования приспособлений, положительные ответы на которые увеличивают показатель данной шкалы на 1 балл. Дополнительный балл не прибавляется в случае присутствия максимального ответа, равного 3. Ответ «без труда», равный 0, при наличии положительного ответа на вопрос об использовании специальных приспособлений или помощи других лиц увеличивает счет шкалы до 2 баллов. Значение HAQ рассчитывают как среднее арифметическое сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальный показатель HAQ – 0, максимальный – 3. Значение от 0 до 1,0 указывает на минимальные нарушения жизнедеятельности, от 1,1 до 2,0 – на умеренные и от 2,1 до 3,0 – на выраженные.

В последние годы активно разрабатываются комбинированные индексы оценки активности ПсА с учетом клинической гетерогенности (табл. 5).

Кроме перечисленных выше методов, для оценки эффективности лечения, главным образом в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), используют следующие критерии, рекомендуемые Американской коллегией ревматологов (ACR) [20]:

- ЧБС (из 68);
- ЧПС (из 66);
- 3 из 5 следующих показателей:

- 1) общая оценка активности ПсА, по мнению врача (ВАШ, мм);
- 2) общая оценка активности ПсА, по мнению больного (ВАШ, мм);
- 3) оценка пациентом интенсивности боли в суставах (ВАШ, мм);
- 4) функциональные нарушения (HAQ);
- 5) острофазовые показатели (СОЭ или СРБ).

Критерий ACR20 означает улучшение на 20% по сравнению с исходным уровнем по крайней мере 5 из 7 перечисленных выше показателей (улучшение первых двух параметров является обязательным), что соответствует удовлетворительному эффекту терапии; ACR50 – улучшение на 50% (хороший эффект) и ACR70 – на 70% (отличный эффект). Если критерии оценки эффективности лечения EULAR применяются в ежедневной практике врача, то критерии ACR используются в основном в научных работах и клинических исследованиях. Индекс DAS позволяет установить степень активности заболевания, а его изменение в ходе лечения – выраженность эффекта, в то время как критерии ACR – только наличие или отсутствие положительной динамики на фоне лечения.

Пока для ПсА разработано ограниченное число критериев оценки эффективности лечения (большая их часть заимствована из используемых при РА). Критерии ответа на терапию PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) созданы специально для ПсА [21].

Ответ по критериям PsARC означает улучшение 2 из 4 следующих показателей, одним из которых должно быть ЧБС или ЧПС:

- 1) ОЗП (по шкале Likert): 0 – отлично, 1 – хорошо, 2 – удовлетворительно, 3 – плохо, 4 – очень плохо;
- 2) ОЗВ (по шкале Likert);
- 3) ЧБС (из 68; улучшение $> 30\%$);
- 4) ЧПС (из 66; улучшение $> 30\%$).

Обязательным является уменьшение ЧБС/ЧПС $\geq 30\%$, при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия.

Результаты терапии можно оценить и по динамике HAQ: эффект отсутствует при разнице значений индекса Δ HAQ $< -0,22$ балла; умеренное клиническое улучшение констатируют при $0,22 \leq \Delta$ HAQ $\leq -0,36$ балла; значительный эффект – при изменении индекса в пределах $-0,36 \leq \Delta$ HAQ $\leq -0,8$ балла, а выраженное клиническое улучшение – при Δ HAQ $\geq 0,8$ балла. Индекс HAQ является чув-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

ствительным тестом оценки состояния здоровья больных ПсА в динамике и коррелирует с активностью заболевания и стандартными клиническими измерениями.

Для оценки активности спондилита применяется индекс активности АС BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [22]. Этот параметр учитывается при выборе тактики лечения. Опросник для определения этого индекса содержит шесть вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на вопрос используется ВАШ (0–10 см) или числовая рейтинговая шкала (ЧРШ, 0–10 см).

BASDAI включает следующие вопросы:

При подсчете BASDAI сначала рассчитывают среднее значение для вопросов 5 и 6, а затем – сумму значений для вопросов 1–4, прибавляют к ней среднее значение для вопросов 5 и 6. Полученный результат делят на 5. Величина индекса колеблется от 0 до 10.

BASDAI <4 без нарушения функции соответствует низкой активности ПсСп; BASDAI >4 без нарушения функции и BASDAI <4 в сочетании с нарушением функции – умеренной активности ПсА; BASDAI >4 в сочетании с нарушением функции – высокой активности заболевания. Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI50) свидетельствует о наличии ответа на терапию.

ренной кости. При пальпации указанных областей определяют наличие или отсутствие болезненности: «да» – 1 балл или «нет» – 0 баллов [23].

Максимальный счет для индекса LEI – 6 баллов. Дополнительно к LEI оценивается место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. В этом случае максимальный счет энтезита – 8 баллов. На фоне терапии оценивают изменение счета энтезита.

Знание и применение на практике и в клинических исследованиях представленных индексов, методов обследования больных ПсА позволяют оценить степень активности заболевания и эффективность проводимой терапии.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные методы диагностики

Специфические лабораторные тесты для диагностики ПсА отсутствуют, у 40–60% больных биомаркеры воспаления (СОЭ, СРБ) остаются нормальными. В отдельных исследованиях показано, что увеличение СОЭ указывает на неблагоприятный прогноз заболевания и ассоциируется с увеличением риска смерти, повышение содержания СРБ – на риск деструкции суставов, в некоторых случаях – на активность ПсА.

1. Как бы вы в целом оценили степень утомляемости/усталости, которую испытывали за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Как бы вы оценили интенсивность боли в шее, спине, тазобедренных суставах, которую испытывали за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Как бы вы оценили интенсивность боли/степень припухания суставов (помимо шеи, спины, тазобедренных суставов)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Как бы вы оценили степень дискомфорта, который испытывали в любой части тела, чувствительной к прикосновению или надавливанию?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Как бы вы в целом оценили выраженность скованности, которую испытывали по утрам с момента пробуждения за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Как долго продолжается у вас состояние скованности по утрам после пробуждения за последнюю неделю (от 0 до 2 ч)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Оценка дактилита

Оценку дактилита необходимо принимать во внимание при анализе эффективности лечения ПсА. Обычно в клинической практике и во многих исследованиях оценивается количество пальцев с дактилитом в интервале от 0 до 20. Существует также дополнительный метод оценки – тяжесть дактилита, однако его широкое применение ограничено в связи с трудоемкостью и необходимостью использования специальных инструментов (дактилометр).

Оценка энтезита

Для оценки энтезита при ПсА разработан индекс энтезита LEI (Leeds Enthesitis Index), с помощью которого определяется болезненность при пальпации следующих точек: место прикрепления ахиллова сухожилия, латеральный надмышелок плечевой кости, медиальный мышелок бед-

Как уже отмечалось, РФ обнаруживают редко (в среднем у 12% больных). Тестирование на РФ рекомендуется проводить иммунофелометрическим методом, в спорных случаях (для дифференциальной диагностики ПсА и РА) исследуют АЦЦП. Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, у некоторых пациентов выявляют высокий цитоз.

Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика ПсА включает стандартное рентгенологическое исследование кистей, стоп, таза (в прямой проекции) и переходного отдела позвоночника (нижнегрудной отдел с захватом поясничного) в боковой проекции. По показаниям следует выполнять рентгенографию других суставов и отделов позвоночника, вовлеченных в патологический процесс, в частности шейного отдела по-



Рис. 11. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Псориатический спондилит. Синдесмофиты (короткие стрелки) и обызвествление (длинная стрелка) передней продольной связки в шейном отделе



Рис. 12. Рентгенограмма таза. Двусторонний асимметричный сакроилит III стадии слева и I стадии справа (черная стрелка). Видны широкая зона остеосклероза (>3 мм), сужение и неровность щели КПС, частичный анкилоз (белая стрелка). Сакроилит считается асимметричным, когда между правым и левым КПС различия больше, чем на одну стадию



Рис. 13. Рентгенограммы нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. Спондилит, грубые синдесмофиты, уплотнение передней продольной связки (стрелки)



Рис. 14. Рентгенограмма стоп. ПсА. Асимметричный эрозивный артрит с остеолизом ПЛФС правой стопы и внесуставная эрозия I-го межфалангового сустава



Рис. 15. Рентгенограмма пяточных областей в боковой проекции. ПсА. Видны энтезофиты в области плантарной фасции, эрозия задней поверхности пяточного бугра (стрелки)

Типичные рентгенологические признаки спондилита при ПсА представлены на рис. 12, 13.

Типичные структурные изменения в суставах стоп (сужение щели, костные пролиферации, крупные эксцентрические эрозии) представлены на рис. 14. Эти процессы связаны с нарушением костеобразования при ПсА. Резорбция костной ткани вплоть до остеолиза является типичным проявлением ПсА.

При энтезопатиях обнаруживают признаки кальцифицирующего тендинита (энтезофит), эрозии в точке

прикрепления энтезиса (главным образом задний край пяточной кости; рис. 15).

Для точной оценки воспалительных изменений в суставах (синовит), сухожильно-связочном аппарате (энтезит, тендинит), позвоночнике (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сакроилит), особенно на ранних стадиях, используют МРТ, УЗИ высокого разрешения с энергетическим доплеровским картированием (ЭДК), скintiграфию.

УЗИ применяют для ранней диагностики ПсА и оценки эффективности терапии. Это исследование позволяет выявить изменения мягких тканей, сухожилий, энтезисов, а также периферических суставов, оценить наличие жидкости, утолщение, активную васкуляризацию, эхоплотность синовии. Оценку активности синовита проводят с помощью ЭДК. Данный метод используют как для диагностики, так и для оценки эффективности терапии. Рис. 16 демонстрирует использование УЗИ и ЭДК для диагностики артрита суставов нижних конечностей у больного ранним ПсА.

МРТ — современный неинвазивный метод визуализации, который позволяет получить в реальном времени изображение различных, особенно мягкотканых, структур суставов. При МРТ определяются выпот в полости суставов, изменения синовиальной оболочки, гиалинового и волок-

звоночника (рис. 11). Данные исследования проводятся не чаще 1 раза в год.

Рентгенография кистей и стоп (прямая проекция), позвоночника (шейный, поясничный отдел с захватом нижнегрудного, в прямой и боковой проекции), таза (прямая проекция) является стандартным методом диагностики ПсА, которая выявляет структурные изменения костной ткани, спондилит.

Рентгенологические изменения при ПсА часто наблюдаются в ДМФС и ПМФС, ПяФС, ПлФС, позвоночнике, КПС, энтезисах. К характерным рентгенологическим признакам поражения суставов относят костные пролиферации, периостальные наслоения, сужение суставной щели межфаланговых суставов, эксцентрические эрозии, костные анкилозы, вовлечение I-го межфалангового сустава стоп или кистей, остеолиз суставных поверхностей с формированием изменений по типу «карандаш в стакане», резорбция концевых фаланг пальцев; энтезисов — энтезофиты (костные обызвествления в местах прикрепления сухожилий), эрозии, как правило, пяточных областей; позвоночника — сакроилит, паравертебральные оссификаты, краевые синдесмофиты. Эти изменения имеют более 60% пациентов с ПсА.



Рис. 16. Активный синовит ПДФС правой стопы у больного ранним ПсА (длительность 3 мес, а). Видны воспалительная жидкость в полости суставов, утолщение синовию, активная васкуляризация при ЭДК (стрелка, б)



Рис. 17. Магнитно-резонансная томограмма крестцово-подвздошных сочленений. Активный МРТ-сacroиит у больного ранним ПсА (длительность 8 мес). Виден белый отек костного мозга (остеит, стрелка) в режиме STIR

нистого хряща, связок, отек кости (остеит). МРТ особенно часто используют для ранней диагностики воспалительных изменений в области тел позвонков (спондилит) или КПС (сacroиит) в режиме STIR (подавление жира). На рис. 17 представлен активный МРТ-сacroиит (остеит) в области правого КПС у больного ранним ПсА.

Лечение

Цель терапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Выбор терапии осуществляется при тесном взаимодействии врача и пациента.

Для лечения ПсА используют следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), в основном внутрисуставное введение – ВСГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различным механизмом действия. Рекомендуется оценивать эффективность терапии каждые 3–6 мес и при необходимости изменять схему лечения в зависимости от достижения ремиссии или минимальной активности заболевания [24].

НПВП применяют для уменьшения симптомов артрита, спондилита, дактилита, энтезита. При назначении препаратов данной группы учитывают риск возникновения нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы в соответствии с рекомендациями по их использованию. НПВП не задерживают образования эрозий в суставах. Часто НПВП используют совместно с ВСГК, сБПВП, тсБПВП, ГИБП. При стойком снижении активности ПсА возможно уменьшение дозы НПВП. При неэффективности терапии НПВП и ВСГК необходимо назначение сБПВП.

ВСГК широко применяют для уменьшения симптомов артрита, дактилита, теносиновита, энтезита. Системное лечение ГК не проводится в связи с высоким риском обострения Пс вплоть до пустулезных форм.

сБПВП – метотрексат (МТ), сульфасалазин (СУЛЬФ), лефлуноמיד (ЛЕФ), циклоспорин (ЦсП) назначают пациентам при отсутствии эффекта на фоне лечения НПВП в сочетании с ВСГК, сохранении средней и высокой активности ПсА, при полиартрите, дактилите, тяжелом псориазе, увеличении уровня СРБ и СОЭ, наличии эрозий суставов и функциональных нарушений. сБПВП наиболее эффективны у пациентов с ранней стадией ПсА, однако они не оказывают действия на энтезит, спондилит. Влияние сБПВП на рентгенологическое прогрессирование в РКИ не доказано.

Среди сБПВП первым назначают МТ. Лечение МТ начинают с дозы 10 мг/нед с увеличением ее на 5 мг каждые 2–4 нед (до 25

мг/нед) в зависимости от эффективности и переносимости лечения. МТ уменьшает активность периферического артрита, дактилита. Целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы МТ в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения НР.

После приема (введения) МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/нед. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР, исследовать лабораторные параметры (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, альбумин, креатинин, глюкоза, липиды, клинический анализ крови, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В и С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки. Наиболее частые НР – лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота, афтозный стоматит. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для лечения МТ следует использовать другие сБПВП.

ЦсП назначают из расчета 2,5–5 мг на 1 кг массы тела в сутки. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. В случае постоянно рецидивирующего течения Пс и невозможности полной отмены препарата его назначают в минимально эффективной дозе на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможным нефротоксическим и гепатотоксическим действием, а также кардиоваскулярным риском. НР возникают у 58% больных: часто – повышение уровня креатинина в крови и артериального давления, дисфункция почек, что требует уменьшения дозы ЦсП на 25%. Комбинированное лечение МТ и ЦсП не рекомендуется в связи с высоким риском развития НР.

ЛЕФ используется в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение 3 дней. Показано положительное влияние ЛЕФ на симптомы и артрита, и Пс. В одном клиническом наблюдении отмечена способность ЛЕФ задерживать рентгенологическое прогрессирование после 1 года терапии. ЛЕФ характеризуется низким токсическим профилем. При лечении этим препаратом часто наблюдаются гепатотоксичность (увеличение уровня АЛТ и/или АСТ), повышение артериального давления, реже – диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз.

СУЛЬФ применяют в нарастающей дозе. Лечение начинают с 500 мг/сут, еженедельно прибавляя по 500 мг до лечебной дозы 2 г/сут. Препарат не назначают больным с мочекаменной болезнью. При приеме СУЛЬФ рекомендуется сохранять достаточный питьевой режим. Действие препарата начинается через 6–8 нед, максимальный эффект наступает через 12–16 нед. При отсутствии эффекта целесообразно увеличить дозу препарата до 3 г/сут. Показаны умеренное влияние СУЛЬФ в дозе 2 г/сут на боль, ЧБС и ЧПС, препарат не сдерживает рентгенологическое прогрессирование. Токсический профиль СУЛЬФ низкий. Часто на фоне его приема отмеча-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ются повышение уровня трансаминаз крови (АСТ, АЛТ), креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

тСБПВП — для лечения ПсА в нашей стране зарегистрированы лекарственные средства апремиласт и тофацитиниб (ТОФА).

Апремиласт, пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), представитель нового класса малых молекул (блокаторы сигнальных путей). Апремиласт рекомендуется для лечения пациентов с активным ПсА при отсутствии ремиссии или невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне терапии сБПВП; пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначено лечение сБПВП, ГИБП, или при «ускользании» эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний (например, инфекции, гепатотоксичность). Данных о способности апремиласта задерживать рентгенологическое прогрессирование пока не получено. Апремиласт может назначаться как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [25, 26].

Апремиласт применяют по 30 мг 2 раза в день (утром и вечером) с интервалом примерно в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы (табл. 6).

Наиболее часто встречающаяся НР на фоне терапии апремиластом — диарея в первые 2–4 нед применения (по данным РКИ, до 19% больных), которая обычно проходит самостоятельно и в большинстве случаев не требует отмены препарата. Для снижения риска возникновения диареи пациентам рекомендуют воздерживаться от употребления газированных напитков, чая и кофе. При лечении также необходимо обращать внимание на возможное появление депрессии, если она выявлена, апремиласт не назначают. У некоторых пациентов было отмечено нарушение сна. После первичного титрования дозы в случае перерыва в лечении повторного титрования не требуется. При использовании апремиласта необязательно постоянный мониторинг лабораторных показателей или скрининг на туберкулез до начала и на фоне лечения. В то же время в эндемичных районах эксперты рекомендуют однократное обследование на наличие туберкулеза до начала терапии в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

ТОФА — ингибитор янус-киназ, разрешен в Российской Федерации для применения у больных с РА (с 2013 г.) и Пс (с 2015 г.). В апреле 2018 г. этот препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПсА с неадекватным ответом на один или несколько сБПВП.

Эффективность и безопасность ТОФА при ПсА были подтверждены в трех многоцентровых РКИ III фазы серии OPAL (Oral Psoriatic Arthritis TrialL). В данной программе участвовали более 1500 пациентов, в том числе 165 из России [27, 28].

Результаты исследований OPAL BROADEN (A3921091): рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности двух доз ТОФА (СР-690,550) или адалимумаба (АДА) в рамках терапии пациентов с активным ПсА и OPAL BEYOND (A3921125): рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности двух доз ТОФА (СР 690,550) у пациентов с активной формой ПсА и недостаточным ответом на по меньшей мере один ингибитор ФНО показали высокую эффективность ТОФА по сравнению с плацебо как в дозе 5 мг 2 раза в сутки, так и 10 мг 2 раза в сутки уже ко 2-й неделе терапии по критерию ACR20 и PASI75. В дальнейшем, через 3, 6 и 12 мес терапии, эффективность ТОФА нарастала по всем оцениваемым показателям, включая влияние на дактилит, энтезит, псориаз и функциональное состояние больных. Показана способность ТОФА замедлять рентгенологическое прогрессирование костной деструкции. Отмечена сопоставимая эффективность ТОФА и АДА. Не вы-

явлено снижения эффективности ТОФА в группе больных с предшествующим использованием ингибиторов ФНОα. В РКИ ТОФА применялся в режиме комбинированной терапии с сБПВП, главным образом с МТ (более 80% больных).

ТОФА в целом хорошо переносится. Среди НР на фоне терапии ТОФА зарегистрировано повышение частоты возникновения опоясывающего герпеса, у 1 пациента отмечалась перфорация кишечника. Важно, что до начала лечения и каждые 6 мес все пациенты обязательно должны проходить обследование на латентный туберкулез, выполнять рентгенографию органов грудной клетки.

ГИБП — в настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНОα — инфликсимаб (ИНФ), АДА, этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), а также моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23 — устекинумаб (УСТ), к ИЛ17 — секукинумаб (СКМ).

ГИБП уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита, псориаза, задерживают рентгенологическое прогрессирование в суставах и улучшают функциональное состояние больных. ГИБП назначают пациентам с активным полиартритом, спондилитом, энтезитом, дактилитом, псориазом, функциональными нарушениями, наличием эрозий в суставах при неэффективности предшествующего лечения. Перед началом терапии ГИБП обязательен скрининг на наличие серьезных инфекций, включая вирусный гепатит, ВИЧ, туберкулез (проба Манту или диаскинтест/квантифероновый тест, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости — компьютерная томография легких, консультация фтизиатра), который повторяют через каждые 6 мес лечения. ГИБП используют как в режиме монотерапии, так и в сочетании с МТ [29].

ИНФ вводят в дозе 3–5 мг/кг внутривенно. АДА пациенты вводят самостоятельно подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. ЭТЦ вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю. ГЛМ вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 28 дней. ЦЗП сначала вводят в индукционной дозе по 400 мг подкожно на 0–2–4-й неделе, далее по 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед и по 400 мг подкожно 1 раз в 4 нед. УСТ вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 45 мг по схеме: 0–4-я неделя, далее каждые 12 нед. У пациентов с недостаточным эффектом и ожирением возможно повышение дозы до 90 мг. СКМ вводится в дозе 150 мг подкожно на 0-й, 1-й, 2-й и 3-й неделях, начиная с 4-й недели — каждый месяц. У больных с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНОα, Пс средней и тяжелой степени СКМ назначают по 300 мг в качестве начальной дозы на 0-й, 1-й, 2-й и 3-й неделях подкожно, начиная с 4-й недели — каждый месяц. Для загрузочного периода требуется 5 инъекций СКМ 1 раз в неделю [30]. Длительность лечения для всех перечисленных ГИБП составляет от 12 нед до 1 года.

При выборе ГИБП учитывают клиническую форму, активность ПсА, наличие коморбидной патологии, доступность, быстроту наступления клинического эффекта. При применении ГИБП, чаще ИНФ и АДА, у некоторых больных возможно развитие вторичной неэффективности лечения, что связано главным образом с появлением нейтрализующих антител (НАТ) к препарату. Наименьший риск образования НАТ отмечен у ЭТЦ, УСТ и СКМ. Ожирение, атеросклероз, депрессия, поражения печени снижают вероятность достижения ремиссии. Первичная или вторичная неэффективность («ускользание эффекта») возникает в любые сроки терапии, риск ее появления может быть снижен сопутствующим приемом МТ. При отсутствии эффекта на фоне лечения одним ГИБП требуется его замена на другой ГИБП или на тСБПВП.

Общие рекомендации по лечению различных форм ПсА представлены в табл. 7–10.

Таблица 6. Схема дозирования апремиласта у больных ПсА

День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
Утро	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро
10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг	30 мг

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 7. Лечение периферического артрита при ПсА

Активность периферического артрита	Лечение
Низкая, без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП, ВСГК
Умеренная или высокая + факторы неблагоприятного прогноза	сБПВП, тсБПВП (апремиласт)
Умеренная или высокая + факторы неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНОα, УСТ, СКМ

Таблица 9. Общие рекомендации по лечению энтезита при ПсА

Активность энтезита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, ВСГК, физиотерапия
Умеренная или высокая + функциональные нарушения	НПВП, сБПВП, тсБПВП (апремиласт), ингибиторы ФНОα, УСТ, СКМ

Заключение

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному снижению КЖ, потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. ПсА характеризуется хроническим прогрессирующим течением, развитием деструкции и анкилозирования суставов, множественного внутрисуставного остеолита, спондилита, часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией. Важными аспектами профилактики функциональных нарушений и эрозирования суставов, успешной терапии являются ранняя диагностика ПсА у больных Пс и своевременная консультация пациента ревматологом.

Таблица 8. Общие рекомендации по лечению спондилита при ПсА

Активность спондилита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, физиотерапия, образование пациентов, простое обезболивание, ЛФК
Умеренная или высокая + функциональные нарушения	Ингибиторы ФНОα, СКМ УСТ

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура.

Таблица 10. Общие рекомендации по лечению дактилита при ПсА

Активность дактилита	Лечение
Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, ВСГК
Поражение многих пальцев, эрозии суставов и выраженные функциональные нарушения	НПВП, ВСГК, сБПВП, тсБПВП (апремиласт), ингибиторы ФНОα, УСТ, СКМ

Крайне актуальным представляется раннее назначение патогенетически обоснованной терапии ПсА, позволяющей снизить вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов у таких пациентов. Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, Пс), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности жизни и улучшение КЖ пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Данные рекомендации разработаны совместно дерматологами и ревматологами с целью улучшения диагностики ПсА у больных Пс и своевременного назначения адекватной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650-9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):650-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-650-659

2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.

3. Мишина ОС, Коротаева ТВ. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;(53)3: 251-7. [Mishina OS, Korotaeva TV. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;(53)3: 251-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-251-257

4. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):493-9. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: data of retrospective analysis of a hospital cohort. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):493-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-493-499

5. Kristensen LE, Jorgensen TD, Christensen R, et al Societal costs and patients' experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1495-1501. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210579. Epub 2017 Jan 30.

6. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, et al. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:28-9. doi: 10.3899/jrheum.090218.

7. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assesment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70 Suppl 1:i77-84. doi: 10.1136/ard.2010.140582..

8. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug; 71(8):1273-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299. Epub 2012 May 14.

9. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.

10. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501.

Epub 2009 Jan 15.

11. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):977-80.
12. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
13. 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 Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun;27(3):469-74.
14. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Особенности поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). Вестник последипломного медицинского образования. 2014;(2):16-20. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Features of lesions of the musculoskeletal system in patients with psoriasis according to the screening questionnaire PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2014;(2):16-20. (In Russ.)].
15. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4):47-50. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50
16. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):24-35.
17. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
18. Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350. Epub 2011 Sep 27.
19. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
20. Felson DT, Andersen JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727-35.
21. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2013-20.
22. Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
23. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):686-91. doi: 10.1002/art.23568.
24. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
25. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
26. Корсакова ЮЛ, Денисов ЛН. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита — апремиласта. Научно-практическая ревматология. 2016;(54)5:572-8. [Korsakova YuL, Denisov LN. The efficacy and safety of the new drug apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;(54)5:572-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-572-577
27. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
28. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-1536.
29. Mease PJ. Biologic therapy for psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):723-38. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.010. Epub 2015 Sep 7.
30. 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 Feb;73(2):349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.

Поступила 20.03.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.