

Ранний псориатический артрит

Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Псориатический артрит (ПсА) – это воспалительное заболевание суставов, энтезисов и позвоночника, ассоциированное с псориазом [1]. Заболеваемость ПсА в различных популяциях составляет от 3 до 8 на 100000 населения [2-5], а распространенность – около 1% [6]. ПсА встречается у 5-42% пациентов с псориазом [7,8]. Среди ранних артритов ПсА диагностируется у 5-13% больных [9,10]. Первоначально ПсА считался заболеванием с благоприятным течением, особенно в сравнении с ревматоидным артритом (РА), и ранняя диагностика и лечение ПсА, не рассматривались ревматологами как приоритетная задача. В настоящее время стало очевидно, что ПсА – это хроническое, прогрессирующее заболевание, которое приводит к деструкции и деформации суставов, потере их функции, что негативно отражается на качестве жизни, работоспособности и продолжительности жизни больных [11,12,13,14]. Поэтому важной задачей ревматологов становится ранняя диагностика и более эффективная стратегия лечения больных ПсА.

ПсА входит в группу серонегативных спондилоартритов (ССА), к которым относят также анкилозирующий спондилит (АС), реактивный артрит (РеА) и артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Однако многие характерные для ПсА клинические проявления не присущи ССА. ПсА – это гетерогенное заболевание, которое классифицируется по количеству воспаленных суставов и характеру их вовлечения (симметричному или несимметричному), а также наличию специфичных признаков, таких как вовлечение позвоночника, дистальных межфаланговых суставов (ДМФС), энтезитов и дактилита.

В настоящее время нет единой общепринятой классификационной системы для раннего или установленного ПсА, как нет и диагностических критериев ПсА. Наиболее простыми и распространенными являются критерии J.M.H.Moll и V.Wright [1], в которых ПсА определен как воспалительный артрит, ассоциированный с псориазом и негативный по ревматоидному фактору (РФ), и выделено 5 форм ПсА в зависимости от клинической картины: 1- асимметричный олигоартрит, 2- мутилирующий артрит, 3- артрит дистальных межфаланговых суставов, 4- ревматоидоподобный полиартрит, 5- псориатический спондилит.

В 2006г. были опубликованы новые классифика-

ционные критерии ПсА – CASPAR (Табл.1), разработанные экспертами 30 ревматологических центров из 13 стран на популяции пациентов, длительно болеющих ПсА (средняя длительность болезни 12,5 лет) [15]. Ценность этих критериев заключается в том, что они позволяют классифицировать болезнь, несмотря на положительный РФ и отсутствие псориаза, при наличии типичных признаков ПсА. Недавно было проведено сравнительное исследование критериев CASPAR на 107 пациентах с ранним ПсА (длительность болезни 2,5 года) и 181 пациенте с длительностью болезни более 2,5 лет [16]. Оказалось, что 106 (99,1%) пациентов первой группы и 176 (97,2%) второй соответствовали этим критериям. Следовательно, критерии CASPAR могут быть использованы для классификации пациентов с ранним ПсА.

Таблица 1

КРИТЕРИИ ПСА CASPAR, 2006Г.
Чтобы соответствовать критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis), пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий:

	Баллы
1. Псориаз:	
псориаз в момент осмотра	2
псориаз в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс теста)	1
4. Дактилит - припухлость всего пальца в момент осмотра	1
дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагноз ПсА может быть трудным даже при длительном течении болезни, а в случае раннего артрита эта задача становится еще более сложной. Установлено, что у 60-70% больных псориаз предшествует артриту, у 10-20% – развивается одновременно с артритом и примерно у 20% псориаз может развиваться после возникновения болезни суставов. В случае отсутствия псориаза пациенты могут быть классифицированы как недифференцированный серонегативный артрит. Вызвать настороженность клинициста в плане поиска псориаза могут следующие признаки: артрит ДМФС, дактилит, асимметричное вовлечение суставов и поражение ногтей. С другой стороны, при относительно высокой распространенности псориаза в популяции (около 2%) пациентов с другими воспалительными заболе-

ваниями суставов, такими как РА, РеА, АС, саркоидоз, имеющих псориаз, могут неправильно отнести к ПсА.

Большинство клинических исследований по ПсА проведены на группах пациентов с установленным диагнозом ПсА, уже имеющих необратимые изменения суставов и разную степень прогрессии болезни. На основании полученных данных были определены клинические маркеры неблагоприятного прогноза болезни. Учитывая прогрессирующий, деструктивный характер ПсА, появилась необходимость в изучении маркеров тяжелого течения и неблагоприятных исходов на начальных стадиях болезни с целью раннего назначения активной терапии.

Хронологическое определение раннего ПсА было экстраполировано из исследований раннего РА. Ранний ПсА был определен как артрит длительностью менее 2-х лет, причем большинство пациентов никогда не принимали базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [9,10]. По мнению I.Olivieri с соавт. [17], диагноз раннего ПсА следует рассматривать, когда у пациента с псориазом или семейным анамнезом псориаза имеются периферический артрит (особенно олигоартрит и вовлечение ДМФС), периферический энтезит, теносиновит, дактилит и/или воспалительная боль в спине.

В настоящее время опубликованы данные 4-х исследований больших когорт пациентов с ранним ПсА [9,10,18,19]. Во всех когортах для отбора больных использовались критерии J.M.H.Moll и V.Wright, хотя в клинике ранних артритов их применение часто увеличивает количество возникающих проблем. Однако в последней работе по раннему ПсА применялись также критерии CASPAR 2006г. [19].

Применение классификационных критериев с выделением вариантов течения при раннем ПсА осложняется тем, что в дальнейшем по мере прогрессирования болезни пациент может быть реклассифицирован: пациенты с моно-, олигоарткулярным началом болезни часто развивают полиартрит [20,21], а выявление рентгенологических признаков поражения позвоночника (сacroiliит или синдесмофиты) меняет диагноз в сторону спондилоартрита [22].

В исследовании V.J.Harrison с соавт. (Norfolk Arthritis Register – Норфолкская когорта) [9] при обследовании 51 пациента с ранним воспалительным полиартритом (средняя длительность болезни полгода) и псориазом было установлено, что 22% пациентов имели эрозии суставов через 1 год наблюдения. Функциональные ограничения в повседневной жизни, оцениваемые по опроснику HAQ, через 1 год соответствовали 0,44 (медиана). Пациенты с олигоартритом и спондилоартритом не анализировались. Наличие псориаза существенно не влияло на начальные проявления болезни и краткосрочные исходы у пациентов с ранним полиартритом.

В проспективном исследовании D.Kane с соавт. [10] было обследовано 129 пациентов с ранним ПсА с длительностью болезни в среднем 9,9 (0,3-48) месяцев (Дублинская когорта). Целью исследования было определить клинические особенности раннего ПсА и оценить его клинические и рентгенологические исходы через 1 и 2 года. При первичном осмотре 40% больных имели олигоартрит, 60% – полиартрит, пациентов с преобладанием в клинической картине спондилита/сacroiliита не было. Периферические энтезопатии имели 49 (38%) пациентов: 37 (29%) – дактилит, 15 (12%) – плантарный фасциит, 8 (6%) – тендинит ахиллова сухожилия и 2 (2%) – теносиновит запястий. Воспалительные боли в спине отмечались у 13 (10%) больных и артрит ДМФС – у 50 (39%). Клинические, рентгенологические и функциональные исходы болезни у 119 пациентов (92%) были оценены через 1 год, у 97 (75%) – через 2 года. Несмотря на прием БПВП (до 60% б-ных), у большинства пациентов с ранним артритом болезнь персистировала. Через 1 год отмечалось только 26% ремиссий, через 2 года – 21% ремиссий, спонтанные ремиссии (без приема БПВП) – только в 11-12% случаев. Рентгенологическая картина эрозивного артрита была выявлена у 27% больных при первом осмотре и у 47% – в среднем через 2 года наблюдения (11-56 мес.), несмотря на раннее применение БПВП. Оценка функционального класса по Штейнброкеру показала, что 35% пациентов имели серьезные функциональные ограничения при первом осмотре (ACR ФК III-IV), через 1 год их число сократилось до 19%, а через 2 года – до 16%. Медиана HAQ в начале была 0,71, через 1 год соответствовала 0,36, через 2 года – 0,42. По мнению авторов, ПсА имеет хроническое, прогрессирующее течение у большинства пациентов с развитием ранней деструкции суставов.

L.Punzi с соавт. [18] обследовали 66 больных ПсА (Итальянская когорта) с длительностью болезни до 1 года (50 пациентов с началом болезни в возрасте до 60 лет – раннее начало и 16 – с началом болезни после 60 лет – позднее начало). Всем применялась сцинтиграфия, у 34 пациентов исследовалась синовиальная жидкость на интерлейкины (ИЛ) ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ8. Через 2 года наблюдения в группе пациентов старше 60 лет отмечался худший рентгенологический исход (значимо большее число эрозий суставов), чем в группе до 60 лет. У больных с поздним началом ПсА отмечалось значимо большее число воспаленных суставов при первом осмотре и более высокий острофазовый ответ в начале наблюдения и через 2 года. Авторы считают, что ПсА имеет более тяжелое начало и более быстрые темпы рентгенологической деструкции суставов у пожилых людей старше 60 лет по сравнению с более молодыми. Это может быть связано с возрастными иммунологическими изменениями, что подтверждается высокой концентрацией ИЛ1 β и ИЛ6 в синовиальной жидкости больных с позд-

ним началом ПсА по сравнению с ранним началом ПсА.

В исследование Шведской когорты раннего ПсА [19], проведенного с целью изучения маркеров прогрессирования болезни и сравнения с ранним РА, было включено 135 пациентов с длительностью болезни до 2-х лет, соответствующих классификации Moll и Wright и CASPAR критериям. В начале наблюдения 44% имели моно-олигоартрит, 47% – полиартрит, 2 больных (1,5%) – артрит ДМФС, 7 больных (5%) – спондилит, у 1,5% была ремиссия. Через 2 года примерно у половины пациентов имелся полиартрит, у другой половины – моно-олигоартрит. Ремиссия была достигнута у 17% и ассоциировалась с небольшим количеством болезненных суставов в дебюте болезни. Рентгенологическая деструкция была выявлена у 31% больных. Пациенты с полиартритом составляли половину больных с ранним ПсА и имели высокую воспалительную активность. По показателям СОЭ, СРБ и числу воспаленных суставов между ними и пациентами с ранним РА не было выявлено значимых различий. Среди маркеров неблагоприятного прогноза раннего ПсА авторы выделяют полиартикулярное начало, число воспаленных суставов и острый дактилит, ассоциирующиеся с ранней рентгенологической деструкцией суставов.

Длительные наблюдения пациентов с ПсА показали, что рентгенологическая деструкция встречается чаще, чем предполагалось ранее [23,24]. Больные ПсА и РА, сопоставимые по возрасту, полу и длительности болезни, имеют одинаковую степень рентгенологической деструкции [25]. Анализ всех пациентов со спондилоартропатиями, наблюдаемых в клинике ранних артритов Дублина, установил, что больные ПсА имели вдвое больше эрозий кистей и стоп, чем пациенты с РеА и недифференцированными спондилоартритами [14].

Количественная оценка рентгенологических изменений, проведенная в когортах раннего ПсА, выявила высокий процент деструкции суставов кистей и стоп: от 22% через 1 год наблюдения в Норфолкской когорте до 31% в Шведской когорте и 47% в Дублинской когорте через 2 года наблюдения. L.Punzi с соавт. [18] не представили данные о частоте поражения суставов при раннем ПсА, но отметили, что эрозии у этих больных чаще встречаются в стопах, чем в кистях.

В среднем темп развития рентгенологических изменений при раннем ПсА медленный. В Дублинской когорте средний показатель счета эрозий Шарпа (включая ДМФС) с 1,2 на первом визите возрос до 3 через 2 года. Число суставов с эрозиями немного увеличилось: с 2,1% до 3,9% в кистях и с 2,2% до 6,2% в стопах. В Итальянской когорте 50 пациентов с ранним ПсА (длительность болезни менее 1 года, возраст менее 60 лет) среднее значение и стандартное отклонение числа эрозий в кистях составило $2,2 \pm 2,2$ в начале и $2,7 \pm 2$ через 1

год [45]. В этом исследовании скорость прогрессирования эрозий была выше в стопах и более выражена в группе больных с ранним ПсА старше 60 лет: $2,7 \pm 1,2$ в начале и $4,7 \pm 2,2$ через 1 год. В Дублинской когорте не было выявлено каких-либо различий в счете Шарпа, связанных с возрастом, однако периостит наблюдался только у больных в возрасте до 60 лет.

Вопросы *патогенеза* раннего ПсА мало изучены. Исследования направлены в основном на поиск генетических и иммунологических маркеров ПсА. В связи с очевидной генетической предрасположенностью к псориазу и ПсА важным представляется поиск генетических маркеров с целью определения прогноза раннего ПсА. Установлена ассоциация ПсА с HLA Cw6, B13, B17 и HLA-DR7 α [26-30]. HLA-B27 тесно ассоциирован с рентгенологическими признаками сакроилиита [31-33], а HLA B38 и B39 – с периферическим артритом [32,34], HLA DR4 определяется при ревматоидоподобном заболевании, сопровождающимся тяжелым артритом [28,32], а HLA B27, B39 и DQw3 ассоциируются с прогрессированием ПсА [35].

Среди не HLA-ассоциированных генов важная роль отводится гену фактора некроза опухоли (ФНО). В исследовании J.Balding с соавт. [36] была выявлена достоверная связь аллелей ФНО- α -308 А и ФНО- β -252 с рентгенологической деструкцией и быстро прогрессирующим течением артрита при раннем ПсА. Возможное использование HLA и ФНО генов как прогностических маркеров в клинике раннего ПсА требует дальнейшей оценки и остается в круге активного исследовательского интереса.

Применение артроскопической биопсии синовиальной оболочки способствовало проведению морфологических исследований ранних стадий ПсА. Воспаление синовиальной оболочки при ПсА характеризуется такой же степенью лимфоцитарной инфильтрации, как и при РА, но меньшей инфильтрацией макрофагами и повышенной васкуляризацией и гиперплазией подлежащего слоя [37]. Синовит при раннем ПсА имеет похожие черты [38], которые подробно описаны при 2-х недельном сроке болезни [39], но нет исследований, в которых напрямую сравнивался бы синовит при раннем и установленном ПсА. Исследования синовиальной оболочки при раннем ПсА выявили повышенную васкуляризацию и морфологические изменения в синовиальных кровеносных сосудах по сравнению с синовиальной оболочкой при РА [40]. Эти изменения ассоциированы с увеличением сосудистого эндотелиального фактора роста и экспрессией матриксной металлопротеиназы-9, уменьшением эндотелиального апоптоза в синовии. Считается, что новые патогенетические данные могут быть получены в ходе исследования сосудистого эндотелия синовии при раннем ПсА.

При раннем ПсА в синовиальной жидкости

обнаружен высокий уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, особенно у пациентов с поздним началом ПсА (старше 60 лет) и посттравматическим ПсА [18,41], а также у больных с моноартритом с тенденцией к прогрессированию и вовлечению других суставов [42]. Цитокиновый профиль синовиальной оболочки при раннем ПсА специально пока не исследовался, хотя пациенты с ранним ПсА были включены в два широких исследования синовиит при ПсА. Эти исследования выявили экспрессию ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-15, хотя их уровень был ниже, чем при РА. ФНО- α также присутствовал в коже больных псориазом [43] и в синовиальной жидкости больных ПсА [44]. Центральная роль ФНО- α в поражении кожи и воспалении суставов была в дальнейшей подтверждена успехом ингибиторов ФНО при установленном ПсА [45]. В настоящее время ингибиторы ФНО применяются у пациентов с установленным ПсА, но обсуждается целесообразность их более раннего применения в будущем у больных с тяжелым ПсА и маркерами плохого прогноза.

Клиническая картина раннего ПсА

Единого мнения о влиянии псориаза на тяжесть артрита пока нет. При анализе когорт пациентов с ранним ПсА [9,10,18] не было получено убедительных данных о взаимосвязи между тяжестью поражения кожи и суставов. Изменения ногтей в виде точечных вдавлений, поперечной (горизонтальной) исчерченности и онихолизиса являются характерными чертами псориаза, которые ассоциируются с развитием ПсА [46] и имеются примерно у двух третей пациентов с ранним ПсА. В.J.Harrison [9] заметил, что наличие псориаза не влияет на начальные проявления или исход через 1 год у пациентов с ранним воспалительным полиартритом, однако L.Stafford с соавт. [14] отметили, что у пациентов с ранним спондилоартритом, с преимущественным вовлечением суставов нижних конечностей, наличие псориаза ассоциировалось с возрастающим упорным течением болезни и рентгенологическим прогрессированием.

Периферический артрит – более частое проявление раннего ПсА, чем поражение позвоночника. Полиартрит встречается чаще, чем олигоартрит, при этом преимущественно – по сравнению с другими периферическими суставами – вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп [9,10]. Полиартикулярное начало ПсА ассоциируется с более агрессивным течением болезни и быстрым прогрессированием поражения суставов [10]. Установлено, что для лиц пожилого возраста характерно полиартикулярное начало болезни, что свидетельствует об ассоциации позднего начала ПсА с более тяжелым воспалительным процессом в суставах [18]. Вовлечение ДМФС является характерной чертой ПсА и встречается у 20-39% пациентов с ранним ПсА. В Дублинской когорте раннего ПсА вовлечение ДМФС ассоциировалось с клиническими проявлениями энтезо-

патий и поражением ногтей, но обычно не влияло на неблагоприятный клинический или рентгенологический исход болезни [10]. Преимущественное вовлечение ДМФС и грудинно-ключичных сочленений (как при SAPHO синдроме) редко встречается при раннем ПсА.

Дактилит пальцев кистей и стоп, или палец в виде «сосиски», – характерный признак раннего ПсА, встречающийся примерно у трети пациентов. Исследования по визуализации дактилита показали, что дактилит – это прежде всего теносиновит сгибателя пальца с отеком окружающих мягких тканей и различной степени выраженности синовитом мелких суставов [47-49]. Энтезит – это воспаление в месте прикрепления сухожилий и связок к кости – также является характерным признаком раннего ПсА. Энтезит при раннем ПсА чаще всего локализуется в месте прикрепления подошвенного апоневроза к пяточной кости, ахиллова сухожилия, а также связки надколенника и сухожилия четырехглавой мышцы бедра. Анализ 401 пациента итальянской когорты выявил 14 человек, имевших энтезит и дактилит как единственное проявление ПсА [50]. Исследователи считают, что это может быть неизвестной формой раннего ПсА, не учтенной в настоящей классификации и поэтому специально не представленной в когортах раннего ПсА. Характерные для серонегативного заболевания признаки, такие как дактилит, дистрофия ногтей, энтезопатия и рентгенологический сакроилиит, в равной мере распространены при раннем ПсА независимо от характера вовлечения суставов и возраста начала болезни [10,21,18].

Поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений – изолированный сакроилиит или спондилит – встречается только у 2 – 4% больных с установленным ПсА, но в сочетании с периферическим артритом выявляется у 33% пациентов с установленным ПсА [51] и у 20% с ранним ПсА [22]. Первоначально считалось, что вовлечение позвоночника редко встречается при раннем ПсА [52], однако два исследования из университета Торонто установили, что вовлечение позвоночника часто протекает бессимптомно, требуя плановой рентгенографии для выявления возникших изменений [22,53]. В другом исследовании рентгенологические признаки вовлечения шейного отдела позвоночника были обнаружены у 40 (70%) из 57 пациентов с ПсА, но только 40% имели симптомы воспалительного поражения шеи [54]. Рентгенологические признаки поражения позвоночника при ПсА такие же, как и при АС, однако у пациентов с АС имеются более выраженные изменения – синдесмофиты и IV стадия сакроилиита. При псориатическом спондилите мужчины имеют более тяжелое поражение позвоночника, чем женщины [11,55].

В недавнем исследовании R.Scarpa с соавт. [56] представлены клинические особенности раннего ПсА у 47 пациентов с длительностью болезни менее

3 месяцев. Диагноз основывался на определении Moll и Wrgith и на экспертном мнении, т.к. 18 больных не имели псориаза. Три четверти пациентов при клиническом осмотре имели олиго-энтезоартрит. Тотальная сцинтиграфия тела и УЗИ выявили в 3 раза более распространенное вовлечение суставов и энтезисов, чем клинический осмотр, подтвердив частое развитие полиартрита у пациентов с моно- и олигоартритом, наблюдаемое у многих больных ПсА. Другим важным выводом этого исследования является заключение, что структурные повреждения при ПсА могут быть очень ранними: 7 больных из 47 имели эрозии в суставах или местах прикрепления энтезисов, что подтверждается предыдущей работой С. Palazzi [57].

Исследование R. Scarpa с соавт. показало существенное расхождение между клиническими результатами и данными инструментального обследования. Клинические проявления раннего ПсА могут быть недостаточно явными. Полученные данные убедительно доказали, что под маской олиго-энтезоартрита при ПсА на самом деле может скрываться полиартрит, что увеличивает риск клинической прогрессии болезни. Авторы пришли к заключению, что ранний ПсА является энтезоартикулярным синдромом с постоянным риском клинической прогрессии. Обнаружение воспаленных энтезисов – это отличительный клинический признак, который помогает дифференцировать ПсА на ранней стадии от других заболеваний суставов, таких как РА, особенно ранний.

Диагноз раннего ПсА обычно основывается на клиническом определении раннего ПсА, данного выше, лабораторных анализах и методах визуализации, обеспечивающих врачей объективными способами диагностики и мониторинга за активностью болезни.

СОЭ и СРБ обычно повышены у больных ранним ПсА и могут использоваться для подтверждения воспаления суставов и мониторинга активности болезни [10,58], хотя они менее показательны по сравнению с клиническим счетом суставов. По данным R. Scarpa с соавт. [56], СОЭ и СРБ, а также PASI и/или PSARC не очень подходят для оценки исходов ПсА, для мониторинга этого заболевания нужны более адекватные клинические или биологические показатели. Однако установлено, что высокий уровень СРБ ассоциируется с деструкцией суставов [58], а низкий уровень СОЭ напротив – с отсутствием прогрессирования болезни [59].

В настоящее время *рентгенография* является стандартным методом визуализации при длительном и среднесрочном наблюдении для оценки прогрессирования болезни. Более 67% пациентов с установленным ПсА имеют рентгенологические признаки болезни суставов [51], которые могут включать в себя отек мягких тканей, эрозии, сужение суставной щели, периостит, костную пролиферацию, формирование энтезофитов, околосустав-

ной остеопороз, анкилоз, остеолит и расширение суставной щели. При раннем ПсА самыми частыми изменениями являются отек мягких тканей, эрозии суставов, сужение суставной щели и периостит [10]. Эрозии суставов кистей и стоп при раннем ПсА морфологически сходны с эрозиями при раннем РА, хотя они имеют тенденцию к более асимметричному расположению и могут встречаться в ДМФС [10]. Периостит – более характерная черта ПсА по сравнению с РА, встречается в метафизах и диафизах костей при раннем ПсА, тогда как околосуставной остеопороз считается более типичным проявлением раннего РА. Прогрессирование эрозий, костной пролиферации, расширение суставной щели и остеолит ассоциируются с поздним и более деструктивным ПсА. Главная роль рентгенографии при раннем ПсА – исключить другую структурную патологию, определить более агрессивное суставное заболевание и создать основу для сравнения будущих рентгенограмм для оценки прогрессирования болезни суставов.

Высокоразрешающее ультразвуковое исследование (УЗИ) является чувствительным методом для определения синовита и энтезитов при установленном ПсА [60,62,63], превосходящее даже, по мнению некоторых авторов, МРТ [61]. УЗИ обеспечивает более высокое разрешение при исследовании инфраструктуры сухожилий и связок, чем МРТ, и позволяет в реальном времени клинически оценить каждую обнаруженную патологию. При УЗИ энтезитов установлено, что образование новой костной ткани присуще только ПсА и отсутствует при РА [64]. При раннем ПсА, как и при раннем РА, УЗИ оказалось более чувствительным, чем клиническое обследование, в определении синовита и выпота в суставах, а также при диагностике энтезитов, обнаруживая эрозивный процесс в суставах и местах прикрепления энтезисов при длительности болезни менее 12 недель [56]. Недавно опубликованы данные контролируемого исследования, свидетельствующие о выявлении при УЗИ энтезитов нижних конечностей у пациентов с псориазом без клинических признаков артропатии [65]. По мнению авторов, это свидетельствует о субклиническом, бессимптомном воспалении энтезисов у больных с псориазом и может способствовать ранней диагностике ПсА, что требует подтверждения при динамическом наблюдении за этой группой пациентов.

Энергетический Допплер – это метод, который позволяет определить низкую скорость кровотока, возникающую в воспаленной синовиальной оболочке и энтезисах. Он валидирован для диагностики синовита [60] и энтезита [63,66] при установленном ПсА, но специальных исследований при раннем ПсА не проводилось. Только в одном исследовании было отмечено, что Допплер сигнал наблюдали при энтезитах, ассоциированных со спондилоартритами, такими как ПсА, но не при РА, что может помочь в диагнозе ранней стадии ПсА [63].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет получить четкое изображение мягких тканей хряща и кости с более широким полем зрения, чем стандартное УЗИ. МРТ и УЗИ имеют сходные показания для определения синовита, энтезита и эрозий при раннем ПсА, хотя применение МРТ ограничено из-за его отсутствия во многих клиниках и дороговизны. МРТ исследования при спондилоартропатиях выявили воспалительные изменения в энтезисах на ранней стадии болезни, что позволило предложить основанную на МРТ-изображениях классификацию раннего ПсА, сосредоточенную на анатомической локализации болезни, что требует проспективного анализа [67]. У пациентов с ранним спондилоартритом, включая пациентов с ранним ПсА с воспалением кистей и коленей, МРТ выявил выступающие экстракапсулярные энтезо-ассоциированные изменения, которые крайне редки при РА [68], что подтверждает роль МРТ в дифференциальном диагнозе между ранним ПсА и ранним РА. Экстраполяция опыта с ранним РА показывает, что МРТ был бы желателен как чувствительный и специфичный метод при диагностике синовита суставов и костных эрозий при раннем ПсА. Этот метод может быть использован в клинических исследованиях, где разница в темпах прогрессирования деструкции при активной терапии может быть очень небольшой [45].

Компьютерная томография (КТ) является более информативным методом по сравнению с рентгенографией, но уступает УЗИ и МРТ в выявлении ранних костных эрозий в головке бедра при РА и в диагностике синовита [69]. В связи с тем, что КТ является радиоактивным методом, УЗИ и МРТ предпочтительнее для оценки суставов при раннем воспалительном артрите. КТ и МРТ сравнимы при визуализации хронического сакроилиита, однако МРТ предпочтительнее при раннем сакроилиите и спондилите, т.к. способна выявить субхондральный и костный отек – ранний признак активного сакроилиита и спондилита.

Радиоизотопная сцинтиграфия применяется при диагностике синовита [61] и сакроилиита [18] при раннем ПсА, хотя использование УЗИ и МРТ для этих целей обычно предпочтительнее. Однако в последнее время в связи с изучением раннего ПсА интерес к сцинтиграфии возрос, т.к. она позволяет на ранних стадиях болезни выявить клинически скрытое воспаление сразу во всех областях скелета и более доступна экономически, чем МРТ. Применение тотальной сцинтиграфии у пациентов с ранним ПсА позволило обнаружить в 3 раза больше воспаленных суставов и энтезисов, чем клинический осмотр [56]. В другом исследовании при помощи сцинтиграфии в 70% случаев было выявлено субклиническое вовлечение суставов у пациентов с псориазом без клинических признаков артропатии [70].

Лечение раннего ПсА

Опыт изучения раннего РА показывает, что ранняя диагностика и лечение воспалительного артрита может привести к лучшему исходу в отношении деструкции и функции суставов [71]. С накоплением сведений об исходах раннего ПсА были разработаны подходы к ранней диагностике и лечению этих пациентов. Существует небольшое число наблюдений о преимуществе этой стратегии и эффективности большинства БПВП при ПсА. Необходимы сравнительные исследования БПВП при раннем и установленном ПсА, чтобы восполнить дефицит информации [72].

Выбор терапии ПсА тесно связан с тяжестью болезни. На ранних стадиях при моно-олигоартрите обычно применяются локальная терапия глюкокортикоидами (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые используются в основном для симптоматического лечения. «Не-ответчики» и пациенты с полиартикулярным началом болезни требуют более активной терапии препаратами второго ряда – традиционными БПВП и ингибиторами ФНО- α . Двумя самыми распространенными БПВП, применяемыми при раннем ПсА, являются сульфасалазин и метотрексат [10]. Оба эффективны при периферической форме болезни, но сульфасалазин не влияет на спондилит и на поражение кожи [73-76]. Метотрексат, лефлуноmid и циклоспорин эффективны в отношении кожных проявлений и поражения периферических суставов, но не оказывают эффекта на воспаление позвоночника [77,78]. Комбинированная терапия метотрексатом и циклоспорином более эффективна, чем монотерапия [79]. Что касается других БПВП, то азатиоприн оказывает улучшение при лечении периферического синовита при отсутствии эффекта на кожу и позвоночник [80]. Внутрисуставное введение ГК эффективно, тогда как перорального приема ГК стараются избегать из-за риска рикошетной вспышки псориаза при их отмене.

Ингибиторы ФНО – этанерцепт [45] или инфликсимаб [81] эффективно воздействуют на все проявления ПсА: вызывают улучшение как при лечении периферического артрита и псориаза, так и спондилита [82].

Таким образом, исследования раннего и установленного ПсА показывают, что большинство пациентов с ПсА имеют персистирующее воспаление, приводящее к деструкции суставов, инвалидизации и сокращению продолжительности жизни [10,12,23]. Пациенты с РА и ПсА, сопоставимые по возрасту, полу и длительности болезни, имеют одинаково тяжелые рентгенологические изменения [25]. Только 12% пациентов с ранним ПсА развивают ремиссию в отсутствии лечения БПВП через 2 года [21]. Эти данные говорят о необходимости акцентирования внимания на раннюю диагностику и более интенсивное лечение пациентов с

ПсА. Внедрение в дебюте болезни генно-синтезированных биологических препаратов подводит клиницистов к лечению, конечной целью которого являются все три органа-мишени ПсА: кожа, синовия и энтезисы. Длительное наблюдение за когортами больных, которым был поставлен ранний диагноз и назначено интенсивное лечение, позволит доказать, что такой подход приведет к улучшению исходов у пациентов с ПсА. По мнению D.Kap и S.Pathare [72], необходимы дальнейшие контролируемые исследования для выявления пациентов с тяжелым, прогрессирующим ПсА и оценки более агрессивной терапевтической стратегии, такой как комбинированная терапия БПВП или биологические агенты.

По мнению I.Oliveri и соавт. [17], исследования раннего ПсА должны вестись в трех направлениях:

1) изучение пациентов с ранним ПсА для лучшего представления о развитии болезни и выявления факторов риска вовлечения позвоночника и периферических энтезисов; 2) проспективные контролируемые исследования для оценки способности критериев CASPAR идентифицировать пациентов с очень малой длительностью болезни (меньше 12 месяцев); 3) клинические исследования с целью выяснения того, имеется ли у пациентов с ПсА, как и у пациентов с РА, «окно возможности» для лечебного вмешательства на стадии, когда поврежденная ткань может еще быть восстановлена. Эти исследования следует выполнять с применением как биологических агентов, так и традиционных БПВП, при которых быстрый эффект отсутствует, но нет и данных о неэффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moll J.M.H., Wright V. *Psoriatic arthritis. Semin. Arthr. Rheum.*, 1973,3,55–78.
2. Kaipiainen-Seppanen O. *Incidence of psoriatic arthritis in Finland. Br. J. Rheumatol.*, 1996,35(12),1289–91.
3. Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al. *The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. J. Rheumatol.*, 2000,27(5),1247–50.
4. Soderlin M.K., Borjesson O., Kautiainen H. et al. *Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. Ann. Rheum. Dis.*, 2002,61(10),911–5.
5. Alamanos Y., Papadopoulos N.G., Voulgari P.V. et al. *Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982–2001. J. Rheumatol.*, 2003,30(12),2641–4.
6. Gladman D., Espinoza L. *International symposium on psoriatic arthritis. J. Rheumatol.*, 1992,19,290–1.
7. O'Neill T., Silman A.J.. *Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1994,8(2),245–61.
8. Salvarani C., Lo Scocco G., Macchioni P. et al. *Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. J. Rheumatol.*, 1995,22,1499–503.
9. Harrison B.J., Silman A.J., Barrett E.M. et al. *Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. J. Rheumatol.*, 1997,24(9),1744–9.
10. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. *A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford)*, 2003,42(12),1460–8.
11. Gladman D.D. *Natural history of psoriatic arthritis. Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1994,8(2),379–94.
12. Gladman D.D., Farewell V.T., Wong K., Husted J. *Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthr. Rheum.*, 1998,41(6),1103–10.
13. McHugh N., Balachrishnan C., Jones S. *Progression of peripheral joint disease in PsA: a 5 year prospective study. Rheumatology*, 2003,42,778–83.
14. Stafford L., Kane D., Murphy E. et al. *Psoriasis predicts a poor short-term outcome in patients with spondylarthropathy. Arthr. Rheum.*, 2001,45,485–93.
15. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthr. Rheum.*, 2006,54,2665–73.
16. Chandran V., Schentag C.T., Gladman D. *CASPAR criteria are sensitive in early psoriatic arthritis (PsA) and are accurate when applied to patients attending a family practice clinic [abstract]. Ann. Rheum. Dis.*, 2007,66, suppl II,415.
17. Olivieri I., D'Angelo S., Padula A., Palazzi C. *The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. J. Rheumatol.*, 2008,35(1),3–5.
18. Punzi L., Pianon M., Rossini P. et al. *Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. Ann. Rheum. Dis.*, 1999,58(4),226–9.
19. Lindqvist U., Alenius G-M., Husmark T. et al. *The swedish early psoriatic arthritis register – 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. J. Rheumatol.*, 2008,35(4),668–73.
20. Jones S.M., Armas J.B., Cohen M.G. et al. *Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. Br. J. Rheumatol.*, 1994,33(9),834–9.
21. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. *A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis—'DIP or not DIP revisited'. Rheumatology (Oxford)*, 2003,42(12),1469–76.
22. Khan M., Schentag C., Gladman D.D. *Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. J. Rheumatol.*, 2003,30(5),1022–6.
23. Gladman D., Stafford-Brady F., Chang C. et al. *Longitudinal study of clinical and radiological progres-*

- tion in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 1990,17,809–12.
24. Torre Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Arribas Castrillo J.M. et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1991,30,245–50.
 25. Rahman P., Nguyen E., Cheung C. et al. Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001,28,1041–4.
 26. Armstrong R.D., Panayi G.S., Welsh K.I. Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy, and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1983,42(2),142–6.
 27. Woodrow J.C., Ilchysyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Med. Genet.*, 1985,22(6),492–5.
 28. Gladman D.D., Anhorn K.A., Schachter R.K., Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 1986,13(3),586–92.
 29. Murray C., Mann D.L., Gerber L.N. et al. Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. Evidence for the influence of multiple genes in the major histocompatibility complex. *J. Clin. Invest.*, 1980,66(4),670–5.
 30. Espinoza L.R., Vasey F.B., Oh J.H. et al. Association between HLA-BW38 and peripheral psoriatic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1978,21(1),72–5.
 31. Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A. et al. HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet*, 1974,1(7864),956–8.
 32. Gerber L.H., Murray C.L., Perlman S.G. et al. Human lymphocyte antigens characterizing psoriatic arthritis and its subtypes. *J. Rheumatol.*, 1982,9(5),703–7.
 33. Marsal S., Armadans-Gil L., Martinez M. et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999,38(4),332–7.
 34. Beaulieu A.D., Roy R., Mathon G. et al. Psoriatic arthritis: risk factors for patients with psoriasis – a study based on histocompatibility antigen frequencies. *J. Rheumatol.*, 1983,10(4),633–6.
 35. Gladman D.D., Farewell V.T. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthr. Rheum.*, 1995,38(6),845–50.
 36. Balding J., Kane D., Livingstone W. et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthr. Rheum.*, 2003,48(5),1408–13.
 37. Veale D., Yanni G., Rogers S. et al. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1993,36(7),893–900.
 38. Reece R.J., Canete J.D., Parsons W.J. et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999,42(7),1481–4.
 39. Kane D., Gogarty M., O’Leary J. et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Arthr. Rheum.*, 2004,50(10),3286–95.
 40. Fraser A., Fearon U., Reece R. et al. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001,44(9),2024–8.
 41. Punzi L., Pianon M., Bertazzolo N. et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998,16(3),277–81.
 42. Punzi L., Bertazzolo N., Pianon M. et al. Value of synovial fluid interleukin-1 beta determination in predicting the outcome of psoriatic monoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996,55(9),642–4.
 43. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D. et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J. Rheumatol.*, 1998,25(8),1544–52.
 44. Partsch G., Wagner E., Leeb B.F. et al. T cell derived cytokines in psoriatic arthritis synovial fluids. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998,57(11),691–3.
 45. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 2000,356(9227),385–90.
 46. Scarpa R., Oriente P., Pucino A. et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1984,23(4),246–50.
 47. Olivieri I., Barozzi L., Favaro L. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthr. Rheum.*, 1996,39(9),1524–8.
 48. Olivieri I., Barozzi L., Pierro A. et al. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.*, 1997,24(5),926–30.
 49. Kane D., Greaney T., Bresnihan B. et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J. Rheumatol.*, 1999,26(8),1746–51.
 50. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 1997,24(6),1106–10.
 51. Gladman D., Shuckett R., Russell M. et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q. J. Med.*, 1987,62(238),127–41.
 52. Lambert J.R., Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q. J. Med.*, 1977,46(184),411–25.
 53. Hanly J.G., Russell M.L., Gladman D.D. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988,47(5),386–93.
 54. Salvarani C., Macchioni P., Cremonesi T. et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992,51(1),73–7.
 55. Gladman D.D., Brubacher B., Buskila D. et al. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin. Invest. Med.*, 1992,15(4),371–5.

56. Scarpa R., Cuocolo A., Peluso R. et al. Early psoriatic arthritis: the clinical spectrum. *J. Rheumatol.*, 2008,35,137-41.
57. Palazzi C., D'Agostino L., D'Amico E. et al. Asymptomatic erosive peripheral psoriatic arthritis: a frequent finding in Italian patients. *Rheumatology Oxford*, 2003,42,909-11.
58. Helliwell P.S., Marchesoni A., Peters M. et al. Cytidine deaminase activity, C reactive protein, histidine, and erythrocyte sedimentation rate as measures of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991,50(6),362-5.
59. Gladman D.D., Farewell V.T., Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J. Rheumatol.*, 1995,22(4),675-9.
60. Fiocco U., Cozzi L., Rubaltelli L. et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br. J. Rheumatol.*, 1996,35(2),155-63.
61. Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthr. Rheum.*, 1999,42(6),1232-45.
62. Balint P.V., Kane D., Wilson H. et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002,61(10),905-10.
63. D'Agostino M.A., Said-Nahal R., Hacquard-Bouder C. et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthr. Rheum.*, 2003,48(2),523-33.
64. Frediani B., Falsetti P., Storri L. et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadriceps tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2002,21(4),294-8.
65. Gisondi P., Tinazzi I., El-Dalati 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(1),26-30.
66. Balint P.V., Sturrock R.D. Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000,59(12),931-3.
67. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthr. Rheum.*, 1999,42(6),1080-6.
68. McGonagle D., Gibbon W., O'Connor P. et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthropathy. *Arthr. Rheum.*, 1998,41(4),694-700.
69. Alasaarela E., Suramo I., Tervonen O. et al. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br. J. Rheumatol.*, 1998,37(11),1152-6.
70. Raza N., Hameed A., Ali M.K. Detection of subclinical joint involvement in psoriasis with bone scintigraphy and its response to oral methotrexate. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2007, Dec 10.
71. Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br. J. Rheumatol.*, 1994,33(8),765-8.
72. Kane D., Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2005,31,641-57.
73. Fraser S.M., Hopkins R., Hunter J.A. et al. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1993,32(10),923-5.
74. Combe B., Goupille P., Kuntz J.L. et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br. J. Rheumatol.*, 1996,35(7),664-8.
75. Farr M., Kitas G.D., Waterhouse L. et al. Treatment of psoriatic arthritis with sulphasalazine: a one year open study. *Clin. Rheumatol.*, 1988,7(3),372-7.
76. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthr. Rheum.*, 1996,39(12),2013-20.
77. Cuellar M.L., Espinoza L.R. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1997,23(4),797-809.
78. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthr. Rheum.*, 2004,50(6),1939-50.
79. Fraser A.D., van Kuijk A.W., Westhovens R. et al. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005,64(6),859-64 [2004].
80. Jones G., Crotty M., Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. *Br. J. Rheumatol.*, 1997,36(1),95-9.
81. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005,64(8),1150-7.
82. Braun J., Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides—the current state. *Rheumatology (Oxford)*, 2004,43(9),1072-84.