

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.М. Бабадаева

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Алеся Александровна Клименко alexales@gcnet.ru

Цель. Оценить эффективность и переносимость лефлуномида, назначаемого в дозе 100 мг/сут в течение 3 дней и 20 мг/сут в течение 6 мес, у больных с активной формой псориатического артрита (ПА).

Материалы и методы. Проведено открытое неконтролируемое исследование. Обследованы 15 пациентов в возрасте от 37 до 60 лет, длительность артрита составляла в среднем 7,4 года. Лефлуномид назначали по 100 мг/сут в первые 3 дня, а затем 20 мг/сут в течение 6 мес. Оценивали динамику числа болезненных и припухших суставов, выраженности боли и активности заболевания по визуально-аналоговой шкале, шкале Likert как по мнению врача, так и самого пациента.

Результаты. На фоне лечения лефлуномидом наблюдалось достоверное уменьшение числа болезненных и припухших суставов на 54,3 и 65,7% соответственно. Отмечена высокая эффективность лефлуномида по критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) и ACR 50 (American College of Rheumatology) в 86,7% случаев, что позволяет рекомендовать его больным с полиартикулярной формой заболевания. Переносимость лефлуномида оценена как удовлетворительная. У 3 больных терапия была отменена из-за развития лейкопении и крапивницы.

Заключение. Продемонстрирована высокая эффективность лефлуномида у больных с полиартикулярной формой ПА.

Ключевые слова: псориатический артрит, лефлуномид, псориаз

PSORIATIC ARTHRITIS: NEW APPROACHES TO THE TREATMENT

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.M. Babadaeva

Acad. A.I. Nesterov Department of faculty therapy, Russian state medical university,
Russian agency for health care, Moscow

Purpose: to estimate efficacy and portability of leflunomide, prescribed of 100 mg per 24 h during 3 days and 20 mg per 24 h during 6 months in patients with active psoriatic arthritis (PA).

Materials and methods. An overt uncontrolled study is performed. 15 patients at the age of 37 — 60 years are examined, arthritis duration averaged 7,4 years. Leflunomide was given in 100 mg per 24 h for the first 3 days, then 20 mg per 24 h during 6 months. Dynamics of amount of painful and swollen joints, pain intensity and disease activity according to visual-analogue scale, scale of Likert according to doctor and patients opinion were assessed.

Results. Against a background of leflunomide, a reliable decrease of the amount of painful and swollen joints by 54,3 and 65,7%, respectively was observed. A high efficacy of leflunomide according to PsARC and ACR 50 criteria in 86,7% of cases is observed, that allows to advise it to the patients with polyarticular form of the disease. Leflunomide portability is assessed as satisfactory. In 3 patients the therapy was abolished due to leukopenia and hives development.

Conclusion. A high efficacy of leflunomide in patients with polyarticular form of PA is demonstrated.

Key words: psoriatic arthritis, leflunomide, psoriasis

Введение

Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое системное прогрессирующее заболевание, обычно ассоциированное с псориазом, приводящее к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [1, 2].

Псориаз регистрируют приблизительно у 1—2% европейского и американского населения [3]. Частота развития клинических признаков ПА у больных псориазом сильно варьирует (от 6 до 39%) в зависимости от географических и генетических факторов [4]. По данным Института ревматологии РАМН, при эпидемиологическом обследовании 1 млн

взрослых жителей г. Москвы распространенность псориаза составила 0,72%, а количество случаев ПА среди больных псориазом — 13,5% [2].

В этиопатогенезе ПА обсуждается роль как генетических, так и внешних средовых факторов (травма, нервно-психический стресс, вирусная, стрептококковая инфекции), но ведущее значение отводят иммунологическим (гуморальным и клеточным) нарушениям.

Основными иммунологическими нарушениями при ПА являются: гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (IgA), поликлональная гипергаммаглобулинемия, преобладание Т-лимфоцитов CD4⁺ в клеточных инфильтратах синовио, депрессия ответа лимфоцитов на специфические и неспецифические антигены, повышенная экспрессия тромбоцитзависимого фактора роста [5, 6].

Инфильтрат кожи включает в себя активированные Т-клетки, локализующиеся в сосочковом слое дермы, которые находят также в субсиновиальной ткани и местах прикрепления связок, преимущественно периваскулярно [7]. При этом Т-лимфоциты CD4⁺ преобладают в тканях (соотношение CD4⁺/CD8⁺ равно 2:1), тогда как в синовиальной жидкости определяется обратная зависимость (CD8⁺/CD4⁺ — 2:1). Также ключевыми клетками являются дендритные клетки и макрофаги. Фибробласты в коже и синовиальной оболочке имеют повышенную пролиферативную активность. Все перечисленные клетки продуцируют большое число провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [8, 9]. Провоспалительные цитокины активируют в свою очередь эндотелиальные клетки, что приводит к экспрессии молекул адгезии, таких как внутриклеточные молекулы-1 адгезии (ICAM-1), сосудистые молекулы-1 адгезии (VCAM-1), Е-селектин, способствующие миграции лимфоцитов в область воспаления [10]. В коже отмечают пролиферацию кератиноцитов и удлинение их клеточной жизни опосредованно через ФНО- α , что приводит к утолщению кожи и образованию бляшки [10].

Роль В-лимфоцитов изучена недостаточно, хотя выявлены активация и значительный выход их из первичных центров генерации (селезенка, лимфатические узлы) [9].

Одно из наиболее ранних и отличительных звеньев патогенеза ПА — ангиогенез как в коже, так и в синовио [11]. Неоваскуляризацию рассматривают как важный компонент не только воспалительной природы данного заболевания, но и эрозивной костной деструкции.

Патологическое костное ремоделирование является ключевым признаком ПА и регулируется дина-

мическим равновесием между остеокластами и остеобластами. Остеобласты мезенхимального происхождения участвуют в продуцировании костного матрикса [12]. Околосуставной остеопороз и эрозивное поражение суставов приводят к дигитальному остеолиту. Исследователи отмечают значительное усиление перехода как дифференцированных, так и недифференцированных моноцитов в клетки-предшественницы остеокластов, а в дальнейшем — в зрелые остеокласты под воздействием активированных ФНО- α , рецепторов NF- κ B лиганда (RANKL) и ИЛ-1 [13]. RANKL экспрессируется на поверхности остеобластов и стромальных клеток в костном мозге, Т-лимфоцитов и синовиоцитов — в пораженных суставах, взаимодействует с RANK, что в присутствии макрофаг-колониестимулирующего фактора (M-CSF) определяет процесс костной резорбции.

ПА следует рассматривать как одно из социально значимых заболеваний опорно-двигательного аппарата в связи с существенным снижением качества жизни и ранней инвалидизацией больных. Таким образом, целью лечебных мероприятий является не только уменьшение активности заболевания в каждый конкретный момент, но и предупреждение дальнейшего его прогрессирования, нарастания функциональной недостаточности суставов и позвоночника.

Медикаментозная терапия ПА включает в себя 2 направления: использование симптоммодифицирующих (СМП) и болезньюмодифицирующих (БМП) препаратов.

Для лечения ПА в качестве БМП используют относительно новый препарат — лефлуномид (Арава, «Sanofi Aventis») — ингибитор синтеза пиримидинов, эффективность которого показана в отношении как поражения кожи, так и суставного синдрома при ПА [14, 15].

Как и при ревматоидном артрите, развитие ПА ассоциируется с тяжелой инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни пациентов. Для лечения ПА применяют те же препараты, что и для лечения ревматоидного артрита, причем более чем у трети пациентов терапия недостаточно эффективна [2, 5, 6]. Эти данные, а также доказательства важной роли активации Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе ПА послужили основанием для изучения эффективности лефлуномида при этом заболевании.

Особый интерес представляют результаты исследования TOPAS (Treatment of Psoriatic Arthritis Study) [14, 16], в которое вошли 190 пациентов с активным ПА и поражением кожи (не менее 3%), из них 98 получали лефлуномид и 92 — плацебо. Продолжительность исследования составила 24 нед. Эффективность лефлуномида согласно модифицированным критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) у получавших его пациентов была достоверно выше, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$), препарат

также обеспечивал значительное уменьшение кожных изменений.

В 2007 г. опубликованы результаты 24-месячного ретроспективного анализа эффективности и переносимости лефлуномида по сравнению с метотрексатом у больных ПА [17]. Показано, что эффективность лефлуномида была несколько выше, чем у метотрексата, однако не достигала статистически значимых различий ($p=0,056$). Частота же побочных эффектов была достоверно выше при лечении лефлуномидом (38,7 случая на 100 пациентов в год), чем при терапии метотрексатом (14,3 случая на 100 пациентов в год), $p<0,001$.

Следовательно, остается актуальной проблема лечения ПА, в том числе оценка эффективности и безопасности применения лефлуномида у данной категории больных.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость лефлуномида, назначаемого в дозе 100 мг/сут в течение 3 дней и 20 мг/сут в течение 6 мес, у больных с активной формой ПА.

Материалы и методы

Открытое неконтролируемое исследование эффективности и переносимости лефлуномида IV фазы у пациентов с ПА проведено на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Критериями включения в исследование были:

- подтвержденный диагноз ПА;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- использование надежных мер контрацепции для женщин детородного возраста;
- наличие не менее 5 болезненных и 5 припухших суставов;
- стабильная доза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС) не более чем 10 мг в сутки или эквивалентные дозы других ГКС на протяжении всего исследования и за 28 дней до включения в него;
- отсутствие базисной терапии ПА в течение 28 дней до включения;
- топическое лечение псориаза только волосистой части головы и области гениталий.

Критериями исключения служили:

- атипичные формы или прогрессирующее течение вульгарного псориаза;
- предшествующее применение лефлуномида;
- алкогольная или лекарственная зависимость;
- злокачественные опухоли или лимфопролиферативные заболевания в анамнезе;
- клинически значимые заболевания (по мнению исследователя), не дающие возможности принимать участие в исследовании;

- инфекционные заболевания в течение 3 мес до рандомизации;
- положительные маркеры вирусного гепатита В или С;
- нарушение функции печени или почек (уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и креатинина плазмы крови более чем в 1,5 раза превышают верхнюю границу нормы, общего билирубина — более 30 мкмоль/л);
- нарушение функции органов кроветворения: уровень гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$ и менее, лейкоцитов — $3 \times 10^{12}/\text{л}$ и менее;
- ВИЧ-инфекция;
- непереносимость сульфосодержащих препаратов;
- наличие другой формы артрита;
- системная терапия псориаза во время исследования, фототерапия, внутрисуставные, периартикулярные инъекции ГКС за 28 дней и на протяжении всего исследования, физиотерапевтическое лечение, массаж;
- планирование хирургических операций на суставах во время исследования;
- нежелание использовать эффективные методы контрацепции.

Диагноз ПА устанавливали при наличии основного и любых 3 дополнительных критериев.

1. Основной критерий — анамнез клинически очевидного псориаза кожи или ногтей, подтвержденный врачом, в сочетании с болью и припуханием и/или ограничением движений по крайней мере в одном суставе, длительностью не менее 6 нед.

2. Дополнительные критерии:

- артрит дистальных межфаланговых суставов (специфическое исключение — узелки Гебердена или Бушара);
- сосискообразная деформация пальцев кистей или стоп;
- асимметричное вовлечение суставов рук и ног;
- отсутствие подкожных узелков;
- отрицательный ревматоидный фактор в сыворотке крови;
- рентгенограмма периферических суставов, демонстрирующая эрозивный артрит мелких суставов и относительно слабо выраженный остеопороз (специфическое исключение — эрозивный остеоартроз суставов кистей);
- рентгенограмма осевого скелета, отражающая один (или более) из следующих признаков: сакроилеит, синдесмофиты, иногда атипичные, паравертебральные оссификаты.

Обследованы 15 пациентов с ПА в возрасте от 37 до 60 лет (средний возраст — $50,5 \pm 6,4$ года), среди которых 9 женщин и 6 мужчин (рис. 1).

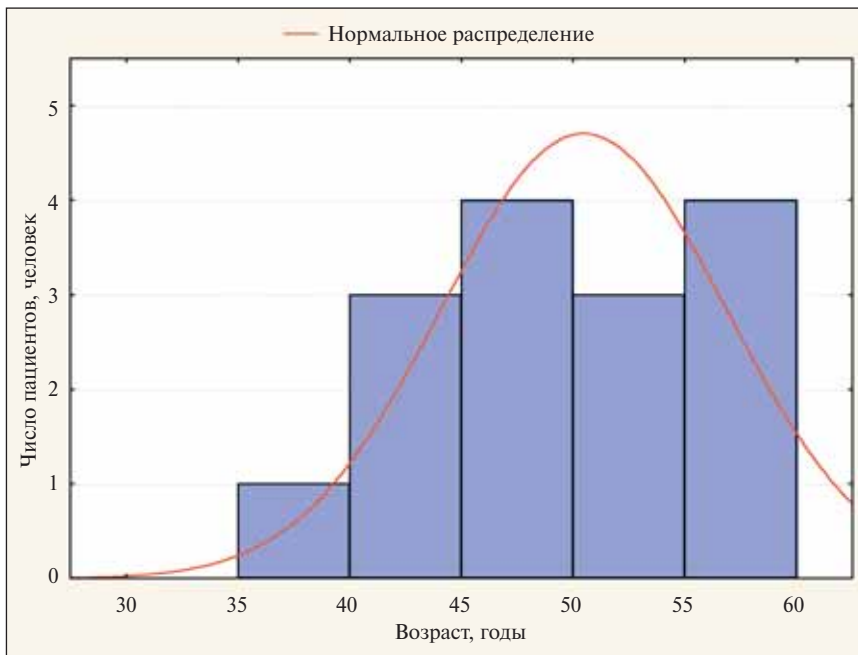


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Длительность заболевания составила от 3 до 10 лет, в среднем — 7,4 года. Все пациенты, включенные в исследование, имели II степень активности заболевания. Подавляющее большинство больных (87%) соответствовали II классу функциональной недостаточности по ACR. Большая часть пациентов ($n=14$, или 93%) до включения в исследование получали 1 или более БМП — метотрексат, сульфасалазин, 8 больным проводили терапию ГКС (преимущественно в виде внутрисуставных инъекций). Всем пациентам до участия в исследовании были назначены различные НПВП в стандартных противовоспалительных дозировках.

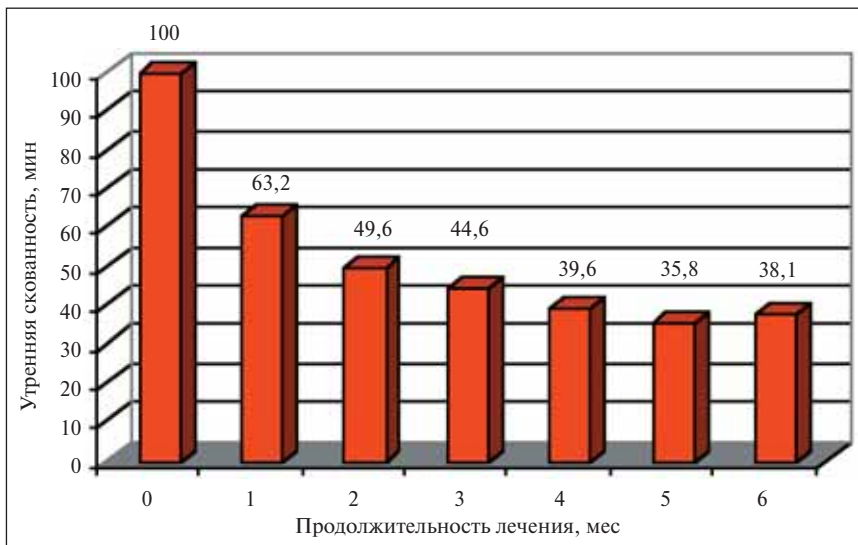


Рис. 2. Динамика средних показателей утренней скованности при лечении лефлуномидом

Все пациенты после включения в фазу (визит 0) лечения посещали врача для оценки эффективности и безопасности терапии каждые 30 дней (визиты 1–6), а также через 30 дней (визит 7) после окончания 6-месячного курса лечения, для оценки стойкости терапевтического эффекта.

Основными критериями эффективности в данном исследовании были ответ по PsARC, а также параметры улучшения ACR (American College of Rheumatology) 20, 50, 70 (модифицированные для ПА), СОЭ, С-реактивного белка.

Оценка суставного синдрома включала суставной счет, используемый для определения активности периферического артрита при ПА, предложенный ACR, модифицированный для ПА. Рассматривали 76 суставов для выявления среди них болезненных (височно-нижнечелюстных, грудино-ключичных, ключично-акромиальных, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых рук и ног, тазобедренных, коленных, голеностопных, суставов предплюсны, таранно-пяточных, плюснефаланговых) и 74 — с целью обнаружить припухшие суставы (тазобедренные не включались). Также эффективность лечения определяли исходя из общей оценки активности заболевания как по мнению врача, так и пациента по 5-балльной шкале Likert: 0 — очень хорошо, 1 — хорошо, 2 — удовлетворительно, 3 — плохо, 4 — очень плохо.

Общую оценку состояния здоровья врачом и самим пациентом проводили по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Ответ по PsARC включал следующие показатели [18]:

- число болезненных суставов (ЧБС) — из 78;
- число припухших суставов (ЧПС) — из 76;
- общую оценку пациентом активности болезни по Likert;
- общую оценку врачом активности болезни по Likert.

Для того чтобы пациент соот-

ветствовал понятию «ответившего на лечение» по PsARC, улучшение должно быть достигнуто по крайней мере по 2 из 4 показателей, причем один из них — ЧБС или ЧПС, количество которых должно сократиться по крайней мере на 30%, а оценка активности болезни врачом и больным — уменьшиться не менее чем на 1 единицу по 5-балльной шкале Likert; не должно быть ухудшения ни по одному из 4 показателей.

Критерий эффективности по ACR 20, 50, 70, модифицированный для ПА [18], — это комплексный показатель, отражающий 20, 50, 70% улучшение как по ЧБС (из 78) и ЧПС (из 76), так и по 3 из 5 следующих параметров: оценке активности болезни по ВАШ врачом и пациентом, оценке пациентом болевого синдрома (по ВАШ), показателю функциональной способности по опроснику HAQ и острофазовым показателям (СОЭ по Westergren или С-реактивного белка), — который оценивался в данном исследовании на 3-м и 6-м визитах.

Оценку безопасности лечения устанавливали с помощью физикального обследования, показателей жизнедеятельности, клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи и мониторинга нежелательных явлений, определявших-ся на каждом визите.

Анализ эффективности лечения был проведен в соответствии с наихудшим сценарием: у пациентов, не закончивших исследование, использовалась процедура переноса вперед последнего значения признаков, полученных при преждевременном выбывании (last observation carried forward); таким образом, у преждеременно выбывших больных значения показателей, выявленные на визите досрочного выбывания, регистрировались для всех несостоявшихся визитов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 («StatSoft», США). Применяли методы описательной статистики; для сравнения параметров эффективности с исходным уровнем использовали критерий Вилкоксона для парных сравне-

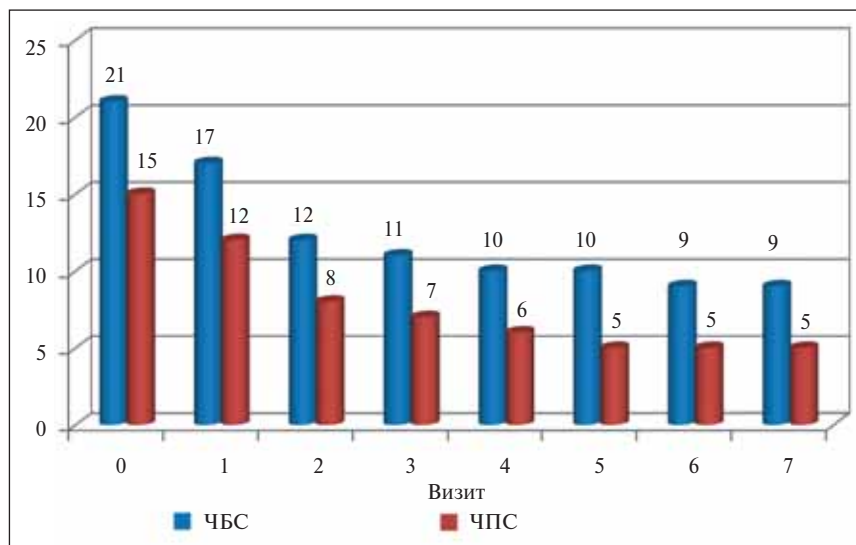


Рис. 3. Изменения ЧБС и ЧПС в процессе лечения лефлуномидом

ний. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все 15 пациентов, включенных в анализ, принимали лефлуномид как минимум 1 мес, 12 (80%) больных полностью завершили 6-месячный курс лечения в соответствии с протоколом исследования. Досрочно прекратили участие в исследовании из-за развития нежелательных явлений 3 (20%) пациента.

Показатель утренней скованности у больных с ПА до лечения в среднем составлял 100 мин, а после проведенной терапии лефлуномидом — 37,5 мин, $p < 0,001$ (рис. 2).

При оценке ЧБС в процессе лечения выявлена выраженная эффективность терапии уже с первого месяца терапии: так, в среднем ЧБС при включении больных в исследование составляло $21,4 \pm 7,9$, а на момент окончания лечения — $9,8 \pm 3,0$ ($p = 0,0013$), т.е. можно отметить улучшение на 54,2% (рис. 3).

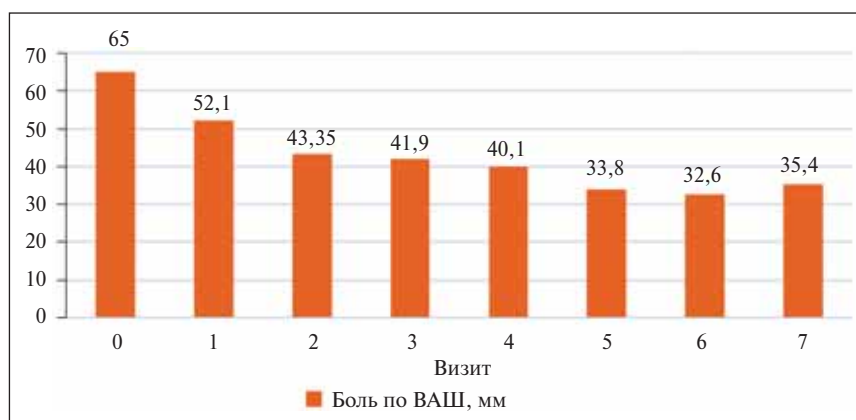


Рис. 4. Динамика выраженности болевого синдрома в суставах, оцененного по ВАШ пациентами, на фоне лечения лефлуномидом

Аналогично значимое уменьшение ЧПС наблюдали при сравнении показателя до назначения базисной терапии лефлуномидом ($15,2 \pm 5,9$)

и после окончания лечения ($5,2 \pm 2,7$), что демонстрирует снижение данного показателя на 65,7%.

Таблица 1. Изменения ЧБС и ЧПС, болевого синдрома и активности заболевания при лечении лефлуномидом

Показатель	Исходно	Через 6 мес
ЧБС	21,4	9,8
ЧПС	15,2	5,2
Болевой синдром по ВАШ, мм	65,0	32,6
Активность заболевания по мнению пациента, мм	66,1	37,6
Активность заболевания по мнению врача, мм	62,9	36,4

Примечание. $p < 0,001$.

Таблица 2. Распределение пациентов в процессе лечения в соответствии со шкалой Likert

Показатель	0-й визит (n=15)	Число больных 3-й визит (n=13)	6-й визит (n=12)
Оценка активности болезни врачом			
0	0	0	0
1	0	4	7
2	3	9	5
3	11	0	0
4	1	0	0
Оценка активности болезни пациентом			
0	0	0	1
1	0	3	6
2	2	10	5
3	12	0	0
4	1	0	0

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные у больных ПА, в процессе лечения лефлуномидом

Нежелательное явление	Степень выраженности	Число случаев
Лейкопения	Умеренная	2
Повышение АЛТ, АСТ >1,5 верхней границы нормы	Легкая	1
Алоpecia	Легкая	1
Диспепсия	Легкая	2
Острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей	Легкая	1
Крапивница	Умеренная	1
Кожный зуд	Легкая	1
Гипертонический криз	Умеренная	1

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Выраженность болевого синдрома в пораженных суставах у больных ПА статистически значимо уменьшилась: с 65,0 на визите 0 до 32,6 на визите 6; $p < 0,001$ (рис. 4).

При оценке основных показателей, отражающих активность ПА, отмечена быстрота наступления эффекта терапии лефлуномидом, причем статистически значимым было уменьшение уровней всех параметров уже после первого месяца лечения ($p < 0,001$).

К концу наблюдения выявлено снижение в равной степени активности болезни как по оценке больным — на 43,1%, так и по оценке врачом — на 42,1%, по сравнению с исходными значениями (табл. 1).

В табл. 2 представлено изменение соотношений числа пациентов в соответствии со степенью активности по шкале Likert в начале лечения, через 3 и 6 мес. При анализе динамики активности болезни по 5-балльной шкале Likert в начале лечения и после 6 мес терапии лефлуномидом также наблюдалось статистически значимое улучшение ($p < 0,001$). Так, если на визите 0 средний балл активности болезни по оценке и пациента и врача составлял 2,9, то на 6-м визите — 1,3 и 1,4 соответственно.

Основным параметром эффективности лечения в настоящем исследовании был PsARC. К концу терапии «ответившими на лечение» в соответствии с PsARC и ACR 50 стали 13 из 15 больных (87%). Зафиксировано уменьшение СОЭ с 40,4 до 20,9 мм/ч за 6 мес лечения лефлуномидом ($p < 0,001$).

Переносимость лечения лефлуномидом в целом можно расценить как удовлетворительную. Частота и спектр нежелательных явлений, зарегистриро-

ванных во время лечения, существенно не отличались от побочных эффектов лефлуномида, описанных ранее (табл. 3). Нежелательные явления в процессе лечения лефлуномидом наблюдали у 8 (53%) больных, причем у 5 пациентов они имели легкую степень выраженности и не потребовали отмены исследуемого препарата.

У 1 пациента к 1-му и у другого к 5-му месяцу лечения выявлена клинически значимая лейкопения, что привело к отмене изучаемого препарата. В одном случае на 2-й неделе приема лефлуномида развилась непереносимость препарата в виде лекарственной крапивницы, что также явилось причиной прерывания лечения.

Полученные результаты по эффективности лефлуномида у больных ПА сравнимы с данными исследования TOPAS, причем в нашем исследовании продемонстрирована даже большая доля больных, достигших улучшения по PsARC к окончанию лечения (87 и 59% соответственно), что можно объяснить малой выборкой [16]. Пациентов, соответствующих критериям улучшения по ACR 20, также оказалось больше среди наших больных (87 и 36%). В результате проведенного исследования было показано, что лефлуномид обладает отчетливым симптоммодифицирующим действием по отношению к суставному синдрому у больных с полиартикулярной формой ПА. К концу 6-го месяца лечения наблюдалось существенное уменьшение ЧБС, ЧПС, а также показателей боли и активности болезни по

шкалам ВАШ и Likert. Частота побочных явлений в нашем исследовании составила 53%, причем большинство случаев характеризовалось легкой степенью выраженности, а уровень выбывания из исследования по причине нежелательного явления был равен 20%, что аналогично данным D. Malesci и соавт. [17].

Выводы

1. Применение лефлуномида у больных ПА в течение 6 мес статистически значимо уменьшает ЧБС и ЧПС (на 54,2 и 65,7% соответственно).

2. Отмечена высокая эффективность лефлуномида по критериям PsARC и ACR50 (в 87% случаев), что позволяет рекомендовать его больным с полиартикулярной формой заболевания.

3. Переносимость лефлуномида оценена как удовлетворительная. В 3 случаях была отменена терапия из-за развития лейкопении (2) и крапивницы (1). В остальных 7 зарегистрированных случаях нежелательные явления были легкой степени и не потребовали исключения больного из исследования.

Заключение

Лечение ПА представляет сложную терапевтическую задачу, так как оно должно сочетать высокую эффективность и безопасность. Применение лефлуномида в суточной дозе 100 мг в первые 3 дня с последующим переходом на 20 мг 1 раз в сутки характеризуется достоверно высокой эффективностью и удовлетворительной переносимостью у больных полиартикулярной формой ПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М., Медицина; 2001.
2. Бадюкин В.В. Клиника и диагностика псориазического артрита. Пособие для врачей. М.; 2004.
3. Langley R.G., Krueger G.G., Griffiths C.E. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):18—23.
4. 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;27:1247—50.
5. Gladman D.D., Helliwell P., Mease P.J. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50:24—35.
6. Gladman D.D., Antoni C., Mease P.J. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):14—7.
7. Danning C.L., Illei G.G., Hitchon C. et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κ B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1244—56.
8. Espinoza L.R., Aguilar J.L., Espinoza C.G. et al. Fibroblast function in psoriatic arthritis. I. Alteration of cell kinetics and growth factor responses. *J Rheumatol* 1994;21:1502—6.
9. Veale D., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):26—9.
10. Krueger J., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):30—6.
11. Reece R.J., Canete J.D., Parsons W.J. et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1481—4.
12. Gravalles E.M. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:84—6.
13. Ritchlin C.T., Haas-Smith S.A., Li P. et al. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111(6):821—31.
14. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939—50.
15. Scarpa R., Mangusto F., Oriente P. et al. Leflunomide in psoriatic polyarthritis: an Italian pilot study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001;44:92.
16. Nash P., Thaci D., Behrens F. et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006;212(3):238—49.
17. Malesci D., Tirri R., Buono R., La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(6):881—4.
18. 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. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013—20.