

Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита

© Е.В. МАТУШЕВСКАЯ¹, М.В. КОНОВАЛОВА², Е.В. ВЛАДИМИРОВА¹, Е.В. СВИРШЕВСКАЯ²

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА», Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Псориаз является системным хроническим генетически опосредованным аутоиммунным заболеванием, в патогенезе которого центральную роль играет активация Т-хелперов 17, продуцирующих интерлейкин-17 (IL). Бляшечный псориаз возникает рано (до 40 лет) и ассоциирован с наличием аллели главного комплекса гистосовместимости HLA-Cw6, способной представлять кателицидин LL-37 иммунным Т-клеткам, что приводит к ранней активации адаптивного иммунитета. Пустулезный псориаз возникает после 50 лет, опосредован дефектным ингибитором сигнального пути тканевого цитокина IL-36, что в результате приводит к активации врожденной системы иммунитета с последующим вовлечением адаптивного звена. Формирование пустул связано с активацией инфламмосом и пироптозом кератиноцитов. В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных исследований по изучению патогенеза и лечению псориаза различной тяжести. Выделены основные направления в лечении псориаза, основанные на международных и российских клинических рекомендациях, также определено место топических комбинированных препаратов в терапии псориаза. Показана эффективность и безопасность применения в лечении легкой и средней тяжести форм псориаза топического препарата бетаметазон + салициловая кислота (мазь) в широкой практике врача-дерматовенеролога.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, терапия, топические ГКС, салициловая кислота, комбинированная терапия, бетаметазон + салициловая кислота (мазь).

Матушевская Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>

Коновалова М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3923-6304>

Владиминова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>

Свиршевская Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5647-9298>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимирова Е.В., Свиршевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(5):626-634. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051626>

Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis

© E.V. MATUSHEVSKAYA¹, M.V. KONOVALOVA², E.V. VLADIMIROVA¹, E.V. SVIRSHCHEVSKAYA²

¹Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

²Immunology Department, Shemyakin—Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry RAS, Moscow, Russia

ABSTRACT

Psoriasis is a systemic chronic genetically mediated autoimmune disease, in the pathogenesis of which the activation of T-helpers 17, producing interleukin-17 (IL), plays a central role. Psoriasis occurs early (up to 40 years) and is associated with the presence of the allele of the main histocompatibility complex HLA-Cw6, which is able to represent the cathelicidin LL-37 immune T-cells, which leads to early activation of adaptive immunity. Pustular psoriasis occurs after 50 years of age and is mediated by a defective signaling pathway inhibitor of tissue cytokine IL-36, which results in activation of the congenital immunity system with the subsequent involvement of an adaptive link. Pustular formation is associated with the activation of keratinocytes by inflammasomes and pyroptosis. The review presents the data of foreign and domestic studies on the study of pathogenesis and treatment of psoriasis of various severity. The main directions of psoriasis treatment based on international and Russian clinical recommendations have been singled out, as well as the place of topical combined drugs in psoriasis therapy. The efficacy and safety of application of topical preparation betamethasone + salicylic acid (ointment) in the treatment of mild and medium severity forms of psoriasis in the wide practice of dermatovenerologist is shown.

Keywords: psoriasis, pathogenesis, therapy, topical GCS, salicylic acid, combined therapy, betamethasone + salicylic acid ointment.

Matushevskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>

Konovalova M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3923-6304>

Vladimirova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>

Svirshchevskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5647-9298>

TO CITE THIS ARTICLE:

Matushevskaya EV, Konovalova MV, Vladimirova EV, Svirshchevskaya EV. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(5):626-634. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051626>

Автор, ответственный за переписку: Матушевская Е.В. —
e-mail: matushevskaya@mail.ru

Corresponding author: Matushevskaya E.V. —
e-mail: matushevskaya@mail.ru

Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки; иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках; дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Псориаз является системным хроническим воспалительным заболеванием, преимущественно поражающим кожу. Им страдают 2—3% населения [2, 3]. Распространенность псориаза в Российской Федерации в 2015 г. составила 264,5 на 100 тыс. взрослого населения [4]. Распространенность псориаза в мире варьирует в зависимости от регионов [5]. Наиболее подвержены заболеванию жители Кавказа и Скандинавии [6].

В большинстве случаев манифестация псориаза происходит в молодом социально активном возрасте, что неблагоприятно сказывается на качестве жизни больного [7, 8]. По данным нескольких исследований, у 35—50% пациентов дерматоз имеет среднее и тяжелое течение [9, 10]. У 30% больных псориаз сопровождается развитием псориатического артрита (ПсА), который может стать причиной инвалидности пациентов и утраты функции со стороны структур опорно-двигательного аппарата [11—13]. У больных псориазом повышен риск развития коморбидности. Наиболее часто отмечают артериальную гипертензию (21,1%), дислипидемию (18,4%), инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, реактивные депрессии (15,3%), болезнь Крона (9,6—11%), неспецифический язвенный колит (5,7%) [14—16].

Клинические формы псориаза

Клинические проявления псориаза подразделяют на два основных типа: псориаз бляшечный, или вульгарный (ВП), и пустулезный псориаз (ПП) [6]. Также различают подвиды ВП: каплевидный, инверсный, эритродермический, ладонно-подошвенный, себорейный, псориаз ногтей, псориатический артрит.

Вульгарный псориаз является самой распространенной формой (80—90%); возникает до 40 лет и проявляется бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками (см. рисунок, а). Характерным признаком является зуд, который часто предшествует формированию видимых бляшек. Чаще всего высыпания появляются на разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, любых складках кожи, волосистой части головы, то есть в местах, подверженных механическому и термическому нагрузкам. Примерно у половины больных ВП наблюдается псориаз волосистой части головы. Размер поражения может значительно варьировать. Чаще всего ВП протекает в

легкой форме и характеризуется поражением 3—5% площади кожи.

Пустулезный псориаз (ПП) является редкой формой, возникает в старшем возрасте (после 40 лет) и требует лечения в условиях стационара (см. рисунок, б). При ПП на коже образуются стерильные пустулы, окруженные воспаленной кожей. ПП часто возникает на верхних и нижних конечностях (ладонно-подошвенная форма), но может поражать и другие участки кожи (генерализованный ПП). Дебют ПП может возникать после инфекционных заболеваний, приема ряда лекарств или их резкой отмены.

Псориаз ногтей выявляют у половины больных ВП (см. рисунок, в). Наблюдается размягчение и болезненность ногтевых пластинок, отслоение ногтя от ногтевого ложа, изменение его цвета, присоединение грибковых инфекций. У 90% больных псориатическим артритом наблюдают псориаз ногтей.

Каплевидный псориаз является подвидом ВП, встречается у 10% больных псориазом (чаще у детей и подростков) и характеризуется появлением большого количеством мелких папул по всему телу (рис., г). Каплевидный псориаз часто возникает после ренесенной инфекции дыхательных путей и может разрешаться без лечения или после местной терапии. В некоторых случаях заболевание становится хроническим с постепенной трансформацией в ВП.

Инверсный (обратный) псориаз появляется в виде темных блестящих гладких красных папул в области кожных складок, на сгибательных поверхностях конечностей (см. рисунок, д). Из-за потоотделения процесса отшелушивания кожи нет. Процесс болезненный, может возникать на локтевых и коленных сгибах, ягодицах, под молочными железами, в подмышечных впадинах. Заболевание возникает в старшем возрасте, впоследствии может присоединиться ВП в виде бляшек.

Себорейный псориаз локализуется в себорейных участках кожи (волосистая часть головы, носогубные и заушные складки, грудь и межлопаточная область) с выраженным шелушением кожи головы; высыпания могут переходить с волосистой части головы на кожу лба, образуя «псориатическую корону» (см. рисунок, е).

Ладонно-подошвенный псориаз диагностируется у людей от 30 до 50 лет, занимающихся физическим трудом; гиперкератотический процесс локализован на подошвенной поверхности стоп и ладонях.

Эритродермический псориаз (псориатическая эритродермия) является наименее распространенной формой псориаза, возникающей чаще всего как обострение в результате нерационального лечения ВП или при большой площади поражения (см. рисунок, ж, з). Заболевание проявляется диффузным покраснением, утолщением и воспалением всего кожного покрова, зудом, жжением, болезненностью пораженных участков кожи. Патологический процесс может распространяться на 90% кожного покрова.



Примеры различных клинических проявлений псориаза: бляшечный (а); пустулезный (б); псориаз ногтей (в); каплевидный (г); инверсный (д); псориаз волосистой части головы (е); псориазная эритродермия (ж, з); псориазный артрит (и).

Examples of various clinical manifestations of psoriasis: plaque (a); pustuletic (b); nail psoriasis (c); droplet (d); inverse (e); scalp psoriasis (f); psoriatic erythrodermia (g, h); psoriatic arthritis (i).

Псориазная артрит (ПсА) (см. рисунок, и) в большинстве случаев развивается после появления высыпаний (см. рисунок, и). Однако в 10—25% случаев ПсА возникает до появления псориазного процесса на коже. Чаще всего поражаются крупные суставы только с одной стороны, что нехарактерно для ревматоидного артрита. Однако возможно развитие симметричного ревматоидноподобного артрита, при котором происходит повреждение крупных и мелких суставов сразу с двух сторон. Чаще страдают пястно-фаланговые сочленения и дистальные межфаланговые суставы, что приводит к деформации суставов и разрушению костной ткани (мутилирующий артрит). В тяжелых случаях в процесс могут вовлекаться суставы между позвонками и ребрами (спондилит).

В патогенез псориаза вовлечены компоненты как адаптивной, так и врожденной иммунной системы. При ВП преобладают реакции адаптивного иммунитета; при пустулезных формах более выражено участие врожденного иммунитета [3]. Стресс, хронические инфекции (чаще стрептококковые), злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств (соли лития, бета-адреноблокаторы, противомаларийные препараты, нестероидные противовоспалительные средства и т.д.) являются факторами риска для всех форм псориаза [17—20].

Генетическая предрасположенность

PSORS. Исследования геномных связей у родственников, болеющих псориазом, выявили 60 хро-

мосомных локусов, связанных с предрасположенностью к псориазу; наиболее важным локусом при вульгарном псориазе является PSORS1 (от Psoriasis Susceptibility), который выявляют у 50—60% больных ВП, что повышает риск развития псориаза в 9—23 раза [21, 22]. PSORS1 расположен на хромосоме 6p21 в регионе генов, кодирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) HLA (от Human Leukocyte Antigens), и включает 9 генов. Из них максимальная ассоциация с псориазом обнаружена с вариантом HLA-Cw6 (C*06:02), что подтверждено несколькими масштабными исследованиями. Молекулы ГКГС I класса HLA-ABC представляют фрагменты различных антигенов Т-клеткам. К настоящему моменту выявлено, что вариант HLA-Cw6 может представлять аутоантиген меланоцитов ADAMTS-подобный белок 5, а также фрагменты антимикробного пептида LL-37 [23]. Наличие аллеля HLA-C*06:02 не связано с развитием ПП [24].

Интерлейкин-36. При генерализованном ПП, обычно начинающемся после 40—50 лет, не выявлена ассоциация с HLA-Cw6 (C*06:02) [24]. В 2011 г. при аутосомно-рецессивном типе семейного ПП был обнаружен дефицит антагониста рецептора IL-36 — IL-36Ra, кодируемого геном *IL36RN* [25, 26]. IL-36, наряду с IL-1, 18, 33, 37—38, относится к тканевым цитокинам и продуцируется эпителиальными клетками, в том числе кератиноцитами. IL-36 представлен четырьмя формами: IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ и IL-36Ra. Последняя форма является конкурентным ингибитором IL-36, поскольку при связывании с рецептором IL-36R/IL1RAP не вызывает активации клеток. Все подтипы IL-36 высоко экспрессируются в поражениях кожи при псориазе и являются индукторами хемокинов, привлекающих макрофаги, Т-клетки и нейтрофилы [25, 26]. IL-36R экспрессируют кератиноциты и миелоидные дендритные клетки, но не Т-клетки; однако все типы клеток экспрессируют рецептор IL1RAP, с которым также связывается IL-36. Подобно цитокинам семейства IL-1 клетки синтезируют IL-36 в виде неактивного предшественника. Для получения активной формы IL-36 требуется внутриклеточный протеолиз белка катепсином G, эластазой и протеиназой-3, что повышает активность IL-36 более чем в 500 раз. Мутацию гена *IL36RN* выявляют у 46—82% больных ПП [27].

TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 сигнальная ось. Среди выявленных локусов и точечных замен нуклеотидов, ассоциированных с псориазом, наибольший вклад вносят гены ряда сигнальных путей. В настоящее время центральным сигнальным путем при псориазе является формирование так называемых Т-хелперов-17 (Th₁₇), продуцирующих IL-17 [19, 23].

Показано, что в коже при псориазе процесс начинается с повышения экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), что постепенно приводит к продукции IL-23. Далее уже IL-23 вызывает диффе-

ренцировку Т-клеток в Th₁₇. Исследованиями последних лет показана ассоциация как ВП, так ПП с определенными аллелями, кодирующими субъединицы IL-23 (IL12B and IL23A), его рецептора IL-23R (IL23R), а также ряда белков сигнального пути IL-17 [23, 28]. В коже больных псориазом выявляют цитотоксические Т-клетки и нейтрофилы, содержащие IL-17. В экспериментах на мышах инактивация IL-23 или IL-17 уменьшала развитие псориаза. В настоящее время с высокой эффективностью для терапии псориаза применяют антитела против IL-17, а также низкомолекулярные ингибиторы TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 сигнального пути. Соответственно Th₁₇ рассматривают как ключевое звено патогенеза псориаза. Длительная продукция IL-17 вызывает дифференцировку Т-клеток в Th₂₂, продуцирующих IL-22, который обеспечивает патологическую пролиферацию кератиноцитов при псориазе, а в норме — репарацию кожи при травме.

Уровни IL-36 γ в сыворотке периферической крови коррелируют с тяжестью заболевания (площадью псориазических поражений кожи и индексом тяжести) и снижаются при лечении антителами к TNF- α . Соответственно, уровень IL-36 γ в крови является биомаркером при псориазе и может быть использован как для диагностических целей, так и для мониторинга активности заболевания во время лечения [29]. Роль IL-12, IFN- γ и IL-22 при псориазе менее важна, поскольку в клинических испытаниях антитела против IL-12 p35-p40, IFN- γ и IL-22 оказались неэффективными [30—33].

Сигнальный путь TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 является важным как для ВП, так и ПП, поскольку блокада IL-23 антителами эффективна в терапии как ВП, так и ПП [34].

Инфламмосомы. Нарушения врожденных и адаптивных иммунных реакций в коже лежат в основе развития и поддержания воспаления при псориазе [35]. Отличительной чертой псориаза является длительное воспаление, которое приводит к неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и отсутствию их дифференцировки [19]. При гистологическом исследовании псориазических высыпаний отмечается акантоз (эпидермальная гиперплазия) с инфильтрацией воспалительными клетками (макрофаги, Т-клетки и нейтрофилы), также присутствует неоваскуляризация [6]. Однако развитие псориазических высыпаний не ограничено воспалением в эпидермальном слое, а определяется взаимодействием кератиноцитов со многими типами клеток (врожденные и адаптивные иммунные клетки, сосудистая сеть), охватывающими дермальный слой кожи. Дендритные клетки (DC), по видимому, могут запускать патологический процесс при псориазе. Один из механизмов их активации может опосредоваться ответом на антимикробные пептиды (AMP), секретируемые кератиноцитами в ответ на повреждение. В пораженной коже больного псо-

риазом повышено количество кателицидина LL-37, β -дефензина и S100 [36–38]. Кателицидин LL-37 занимает значительное место в патогенезе псориаза. Все АМР являются катионными пептидами. В случае любого повреждения кожи из кератиноцитов высвобождается ДНК и РНК, имеющие отрицательный заряд. LL-37 и другие АМР образуют комплексы с ДНК и РНК, снижая активность АМР, но увеличивая фагоцитоз и эндоцитоз комплексов дендритными клетками. Внутриклеточный процессинг комплекса АМР с ДНК/РНК приводит к активации дендритных клеток за счет связывания собственной ДНК или РНК с внутриклеточными Toll-подобными рецепторами (TLR) 9 и 7 соответственно [36, 39]. Активированные дендритные клетки секретируют TNF- α , что постепенно приводит к активации ФНО- α /IL-23/IL-17/IL-22 сигнального пути. В модели псориаза на мышах агонист TLR7/8 имиквимод вызывает воспаление, при этом у мышей с дефицитом IL-23 или IL-17R ответ на имиквимод отсутствует, что также свидетельствует об участии оси TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 в патогенезе псориаза [40]. В экспериментах с ксенотрансплантатами неповрежденной кожи от пациентов с псориазом мышам *nude* или SCID ингибирование высвобождения или передачи сигналов интерферона I типа с помощью DC блокировало активацию патогенных Т-клеток, что предотвращало развитие псориаза [41–43]. В норме формирование комплексов АМР с ДНК/РНК приводит к восстановлению кожного барьера за счет сбалансированного синтеза активаторов и ингибиторов иммунных реакций.

Комплексы LL-37 с ДНК или РНК являются индукторами формирования и лицензирования инфламмасом. Инфламмасомой называют белковый комплекс в макрофагах, нейтрофилах, тучных клетках, который приводит к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами или эндогенными факторами стресса, которыми являются, наряду с прочими, комплексы LL-37 с собственной ДНК или РНК. К настоящему времени описано четыре типа инфламмасом: NLRP3 (криопириновые), NLRP1, AIM2 и NLRC4. При псориазе показано увеличение количества всех четырех типов инфламмасом [38, 44–47]. Генетический анализ показал точечные замены в аллели NLRP1, ассоциированные с повышенным риском и более ранним началом псориаза [47].

Патогенез псориаза

На основе имеющихся данных можно предположить два основных механизма запуска патологического процесса при ВП и ПП псориаза соответственно. Известно, что первые клинические проявления при псориазе локализованы в области разгибательной поверхности конечностей, особенно в области локтевых и коленных суставов, волосистой части го-

ловы, реже туловища, т.е. на участках, где клетки кожи могут повреждаться чаще. С большой вероятностью при обеих формах псориаза в этих областях происходит выброс АМР на обычном для здоровой кожи уровне. АМР стимулируют выброс цитокинов и хемокинов, вызывают гибель собственных кератиноцитов, что привлекает некоторое количество клеток врожденного (макрофаги, нейтрофилы) и адаптивного иммунитета (Т-клетки). Происходит также высвобождение некоторого количества собственной ДНК и РНК, что связано с действием АМР. АМР вызывают некроз части клеток из-за высокого положительного заряда и электростатического взаимодействия с отрицательно заряженными клетками млекопитающих. В норме процесс протекает постоянно и не вызывает патологии.

У больных ВП выявлена аллель HLA-Cw6, имеющая родство с LL-37 [23]. Возможно, именно эти клетки активируются и начинают синтез TNF- α . Возникает самоподдерживающийся процесс: TNF- α стимулирует выброс LL-37 кератиноцитами, активацию DC и CD8+Т-клеток, отвечающих выбросом дополнительных цитокинов и хемокинов, что в результате запускает весь TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 каскад. В этот процесс вовлекаются все остальные участники: макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, формируются инфламмосы, что приводит к распространению процесса. Таким образом, при ВП ключевым механизмом является активация адаптивного иммунитета, врожденный иммунитет присоединяется на второй фазе развития патологического состояния.

Иной дебют может наблюдаться при ПП. Выброс LL-37 повреждает кератиноциты, в ответ на повреждение кератиноциты синтезируют тканевые цитокины, к которым относится IL-36. Комплексы LL-37 с поврежденной ДНК/РНК фагоцитируются DC, в которых формируются инфламмосы. Ряд инфламмасом активируется, что приводит к синтезу про-IL-1/18 и их протеолизу каспазами. IL-1/18 стимулируют синтез про-IL-36 и его протеолиз до активного IL-36. В норме процесс контролируется антагонистом IL-36Ra. При ПП антагонист IL-36Ra неактивен и уровень IL-36 повышается. Кроме того, у больных псориазом имеется дефектный аллель NLRP1, что усиливает синтез провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-18. В результате начинается процесс, привлекающий Т-клетки, нейтрофилы и макрофаги. Активация Т-клеток приводит к запуску TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 каскада, что в результате вызывает клиническую картину ПП. Таким образом, при ПП запускающим механизмом является аномальная генетически-ассоциированная реакция врожденного иммунитета, а активация адаптивного иммунитета присоединяется на втором этапе.

Снижение защитных механизмов репарации кожи приводит к изменению микробиома кожи при

псориазе [48, 49]. Микробиом кожи играет важную роль в иммунной регуляции и защите от патогенов, стимулирует выработку антимикробных пептидов и образует биопленки. Провоцирующим фактором при псориазе является обсеменение кожи бактериями *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, вирусом папилломы человека и эндогенными ретровирусами, грибами *Malassezia* и *Candida albicans* [50]. Роль бактерий, в частности стрептококков, как фактора, запускающего псориаз, была показана давно. Поверхностные антигены М стрептококка гомологичны человеческим кератинам, в частности кератину типа I [51]. Эта гомология может привести к перекрестной реактивности с последующими Т-клеточно-опосредованными ответами [52]. Показано, что стрептококковые инфекции горла могут провоцировать дебют ВП и обострять хронический процесс [53]. L. Fry и соавт. предположили, что псориаз может быть аномальным врожденным иммунным ответом на микробиом кожи, а не аутоиммунным заболеванием, что с нашей точки зрения маловероятно [54].

Терапия псориаза

Тяжесть псориаза определяется не только степенью поражения поверхностных отделов тела (Body Surface Area, BSA; BSA<5% считается легкой формой, BSA=5—10% — средней, не менее 10% — тяжелой), но и локализацией патологического процесса. «Проблемные» локализации ограниченного псориаза, а именно поражение открытых участков кожи, вовлечение в процесс большей части волосистой части головы, гениталий, ладоней и подошв, ногтевых пластин, может существенно влиять на качество жизни больного [55]. ПсА встречается у 40% больных ВП, чаще всего с обширным кожным процессом. Однако ПсА может возникнуть у пациентов с низким BSA или вообще без поражения кожного покрова. Субъективная оценка качества жизни больными псориазом может быть ниже, чем при онкологических, кардиологических заболеваниях, артрите, артериальной гипертензии, сахарном диабете и депрессии [55].

С учетом разнообразия форм псориаза лечение должно определяться врачом и основываться на индивидуальном подходе к каждому пациенту. Выбор метода терапии зависит от тяжести псориатического процесса, коморбидности, психосоциальной нагрузки, связанной с заболеванием, безопасности и предпочтениях пациента. Поиск оптимального подхода к патогенетической терапии является важной задачей врача-дерматовенеролога.

Для лечения псориаза используют разнообразные методы, включая топические препараты, фототерапию, системное лечение [55].

Терапия легкой формы псориаза. До 80% пациентов с псориазом имеют легкую форму с вовлечением менее 5% BSA. Для этих больных рекомендованы топические препараты. Отечественные рекоменда-

ции указывают на несколько групп топических препаратов при лечении псориаза: средства с глюкокортикостероидами (ГКС), препараты для наружной терапии, содержащие аналоги витамина D₃, цинк пиритион активированный, салициловую кислоту, нафталанскую нефть, березовый деготь или ихтиол [1]. В зарубежных клинических рекомендациях под местной терапией подразумевают применение также ретиноидов (тазаротен), дитранола и топических ингибиторов кальциневрина.

К недостаткам топической терапии относят необходимость длительного поддерживающего лечения, что усложняет соблюдение режимов терапии топическими препаратами. Для поощрения безопасного и эффективного использования местного лечения на долгосрочной основе необходимы индивидуально подобранные схемы лечения и соответствующее обучение (устные и письменные инструкции).

Побочные эффекты ГКС включают риск атрофии кожи и системную сорбцию, особенно у больных с большой площадью поражения. Хотя успешное лечение псориаза часто требует использования более эффективных местных ГКС, необходимо соблюдать осторожность, чтобы сбалансировать эту потребность с риском побочных эффектов. Во многих случаях использование низкопотенциального местного ГКС при псориазе неэффективно. Усилия, направленные на поддержание долгосрочной эффективности и минимизацию рисков применения топических ГКС, часто требуют новаторских и комбинированных стратегий. Описан эффект тахифилаксии при терапии наружными препаратами.

В 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 80 пациентах с инверсным псориазом, сравнили эффективность мазей бетаметазона 0,1%, кальципотриола 0,005% и пимекролимуса 1%. Терапия препаратами приводила к снижению индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area Severity Index) на 86, 62 и 40% соответственно. В контрольной группе использовали увлажняющие кремы — среднее снижение показателя PASI составило 20% [56].

В настоящее время синтезирован целый ряд высокоэффективных ГКС. Одним из рекомендованных для лечения псориаза является бетаметазон, эффективность которого показана в нескольких исследованиях [57—59]. При выраженном шелушении в очагах поражения кожи рекомендуются наружные средства, содержащие 2—5% салициловую кислоту [60, 61].

Для местного лечения важен выбор наиболее подходящего средства, повышающего приверженность терапии, которая часто ухудшается в виду необходимости применения сразу нескольких местных препаратов. Доказана эффективность и безопасность местного лечения с применением комбинированных лекарственных средств. Одна из таких комбина-

ций — топические ГКС в сочетании с салициловой кислотой [62].

Широкое применение при лечении псориаза нашёл отечественный бетаметазон-содержащий препарат *Акридерм СК*. Бетаметазона дипропионат является β -изомером дексаметазона, обладает высокой местной противовоспалительной активностью и не оказывает заметного системного влияния, что связано с особенностями его химической структуры и метаболизма. В состав *Акридерма СК* входит также салициловая кислота, обладающая кератолитическим свойством.

Терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Пациенты с $BSA \geq 5\%$ являются кандидатами для ультрафиолетовой или системной терапии (в том числе пероральными и биологическими агентами). С момента появления узкополосного ультрафиолета (NB-UVB) и доступности биологических агентов произошло значительное снижение частоты использования PUVA (от Psoralen and UltraViolet A) терапии. Однако PUVA по-прежнему следует рассматривать как вариант лечения псориаза из-за высокой эффективности, системной безопасности и потенциала для длительных ремиссий.

Ладонно-подошвенный псориаз обычно занимает менее 5% BSA, однако вызывает значительный дискомфорт и снижение качества жизни, что оправдывает применение системной терапии у таких пациентов. Метотрексат и циклоспорин, а также системные ретиноиды эффективны в большинстве случаев.

Несомненно, что для купирования эритродермического псориаза требуется системная терапия. Короткие курсы циклоспорина в дозе 3–5 мг/кг/день в течение 2–4 мес эффективны. Ацитретин и метотрексат также используют для терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. В последние годы

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи; сбор и обработка материала; написание текста; редактирование — Е.В. Свиршевская, Е.В. Матушевская

Сбор и обработка материала и написание текста по механизмам патогенеза псориаза — М.В. Коновалова

Сбор и обработка материала и написание текста по терапии псориаза — Е.В. Владимирова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

одобрены для терапии псориаза иммуносупрессанты тофацитиниб и апремиласт [63, 64]. Тофацитиниб является селективным ингибитором семейства янускиназ, участвующих в передаче сигнала от IL-6 и INF- γ [63]. Апремиласт является ингибитором фосфодиэстеразы 4 [64]. Кроме этого, высокая эффективность достигается подкожным или внутривенным введением гуманизированных антител к TNF- α , IL-17, IL-23, IL-23R [55, 65].

Терапия псориатического артрита

При ПсА легкой тяжести эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При неэффективности в течение 2–3 мес терапии НПВП, рекомендуется лечение с помощью метотрексата. Для пациентов средней или тяжелой формой ПсА рекомендована комбинация метотрексата и антитела к TNF- α . Комбинация метотрексата и циклоспорина также может быть эффективна при лечении ПсА. В 12-месячном рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что сочетание перорального циклоспорина с метотрексатом у пациентов с ПсА, у которых предшествующая терапия метотрексатом была недостаточно эффективна, значительно улучшило состояние суставов [66].

Выводы

Последние данные по изучению патогенеза позволяют расценивать псориаз как длительное хроническое заболевание, в основе которого лежит системное воспаление. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом нуждаются в скрининге сопутствующей патологии и системной терапии. При лечении легкого и среднетяжелого псориаза для купирования основных симптомов заболевания достаточно местной терапии.

Authors' contributions:

The concept and design of the study, collecting and interpreting the data, drafting the manuscript, revising the manuscript — E.V. Svirshchetskaya, E.V. Matushevskaya

Collecting and interpreting the data and writing a text on the mechanisms of psoriasis pathogenesis — M.V. Konovalova

Collecting and interpreting the data and writing a text on psoriasis therapy — E.V. Vladimirova

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом*. М., 2015. Ссылка активна на 05.09.19. Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov, *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriazom*. М., 2015. Accessed September 5, 2019. (In Russ.). <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaz.pdf>
2. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: Results from NHANES 2003–2004. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;60:218–224. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.022>
3. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm. Venereol.* 2010;90:147–151. <https://doi.org/10.2340/00015555-0770>
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013–2015 гг. *Вестн. дерматол. венерол.* 2016;3:12–28. Ссылка активна на 05.09.19.

- Kubanov AA, Kubanov AA, Melekina LE, Bogdanova EV. Dermatovenerologic healthcare delivery in Russian Federation. Incidence of sexually transmitted infections and skin disorders, 2013–2015. *Vestn dermatol i venerol.* 2016;3:12–28. Accessed September 5, 2019. (In Russ.). <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/view/235/236>
5. Parisi R, et al. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133:377–385. <https://doi.org/10.1038/JID.2012.339>
 6. Rendon A, Schkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
 7. Feldman SR. Disease Burden and Treatment Adherence in Psoriasis Patients. *Cutis.* 2013;92:258–263. Accessed September 5, 2019. <https://mededge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/CT092050258.pdf>
 8. Augustin M, et al. Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology.* 2008;216:366–372. <https://doi.org/10.1159/000119415>
 9. Yeung H, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidities: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1173. <https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2013.5015>
 10. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережжина Е.А., и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94:67–76. Ссылка активна на 05.09.19. Bakulev AL, Fitileva TV, Novoderezhkina EA, et al. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94:67–76. Accessed September 5, 2019. (In Russ.). <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/view/407/401>
 11. Gladman D, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64:ii14.d. <https://doi.org/10.1136/ARD.2004.032482>
 12. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58:826–850. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.039>
 13. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:851–864. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2008.02.040>
 14. Boehncke W-H, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ.* 2010;340:b5666. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B5666>
 15. Mrowietz U, et al. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch. Dermatol. Res.* 2006;298:309–319. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0707-8>
 16. Bernstein CN, et al. The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2005;129:827–836. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2005.06.021>
 17. Liang Y, et al. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2017;49:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>
 18. Basavaraj KH, et al. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2010;49:1351–1361. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x>
 19. Perera GK, et al. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2012;7:385–422. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132448>
 20. Zeng J, et al. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.* 2017;44:863–872. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13806>
 21. Elder JT. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2018; 19:77–78. <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2018.09.005>
 22. Gudjonsson JE, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148:233–235. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x>
 23. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2526. <https://doi.org/10.3390/ijms18122526>
 24. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124:103–106. <https://doi.org/10.1111/J.0022-202X.2004.23511.X>
 25. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36—Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:620–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013068>
 26. Johnston A, Xing X, Guzman AM, et al. IL-1F5, F6, F8, and F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J. Immunol.* 2011;186:2613. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1003162>
 27. Körber A, Mössner R, Renner R, et al. Mutations in IL36RN in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133:2634–2637. <https://doi.org/10.1038/JID.2013.214>
 28. Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Thio HB, et al. Similar Depletion of Protective Faecalibacterium prausnitzii in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *J. Crohn's Colitis.* 2016;10:1067–1075. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw070>
 29. D'Erme AM, Wilsman-Theis D, Wagenpfeil J, et al. IL-36γ (IL-1F9) Is a Biomarker for Psoriasis Skin Lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135:1025–1032. <https://doi.org/10.1038/JID.2014.532>
 30. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat. Med.* 2015;21:719–729. <https://doi.org/10.1038/nm.3895>
 31. Shimauchi T, Hirakawa S, Suzuki T, et al. Serum interleukin-22 and vascular endothelial growth factor serve as sensitive biomarkers but not as predictors of therapeutic response to biologics in patients with psoriasis. *J. Dermatol.* 2013;40:n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12248>
 32. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135:324–336. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2014.11.015>
 33. Harden JL, et al. Humanized anti-IFN-γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135:553–556.e3. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2014.05.046>
 34. Arakawa A, et al. Therapeutic Efficacy of Interleukin 12/Interleukin 23 Blockade in Generalized Pustular Psoriasis Regardless of IL36RN Mutation Status. *JAMA Dermatology.* 2016;152:825. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.0751>
 35. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015;64:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>
 36. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.* 2012;39:225–30. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x>
 37. Dombrowski Y, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: a defense molecule with a potential role in psoriasis pathogenesis. *Exp. Dermatol.* 2012; 21:327–330. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01459.x>
 38. Li N, Yamasaki K, Saito R, et al. Alarmin Function of Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL37 through IL-36γ Induction in Human Epidermal Keratinocytes. *J. Immunol.* 2014;193:5140–5148. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302574>
 39. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132:135–43. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.259>
 40. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *J. Immunol.* 2009;182:5836–5845. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0802999>
 41. Boehncke W-H, Schön MP. Animal models of psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2007;25:596–605. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2007.08.014>
 42. Veal CD, Capon F, Allen MH, et al. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71:554–64. <https://doi.org/10.1086/342289>
 43. Capon F, Munro M, et al. Searching for the Major Histocompatibility Complex Psoriasis Susceptibility Gene. *J. Invest. Dermatol.* 2002;118:745–751. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1747.2002.01749.X>

44. Su F, Xia Y, Huang M, et al. Expression of NLRP3 in Psoriasis Is Associated with Enhancement of Interleukin-1 β and Caspase-1. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:7909-7913. <https://doi.org/10.12659/MSM.911347>
45. Hiruma J, Harada K, Motoyama A, et al. Key component of inflammasome, NLRP4, was identified in the lesional epidermis of psoriatic patients. *J. Dermatol.* 2018;45:971-977. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14478>
46. Dombrowski Y, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med.* 2011;3:82ra38. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002001>
47. Ekman A-K, Verma D, Fredrikson M, et al. Genetic variations of NLRP1: susceptibility in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014;171:1517-1520. <https://doi.org/10.1111/bjd.13178>
48. Benhadou F, et al. *Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review.* Dis. Basel, Switzerland. 2018;6. <https://doi.org/10.3390/diseases6020047>
49. Fahlen A, et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch. Dermatol. Res.* 2012;304:15-22. <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1189-x>
50. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin. Dermatol.* 2007;25:606-615. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2007.08.015>
51. Mcfadden J, et al. Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin. *Br. J. Dermatol.* 1991;125:443-447. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1991.tb14769.x>
52. Valdimarsson H, et al. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol. Today.* 1995;16:145-149. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(95\)80132-4](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80132-4)
53. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome.* 2013;1:31. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-31>
54. Fry L, Baker BS, Powles AV, et al. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br. J. Dermatol.* 2013;169:7-52. <https://doi.org/10.1111/bjd.12322>
55. 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;68:n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/art.39573>
56. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% Pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1138-1143.
57. Callen J. Comparison of safety and efficacy of fluticasone propionate cream, 0.05%, and betamethasone valerate cream, 0.1%, in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Cutis.* 1996;57:45-50. Accessed September 5, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646870>
58. Roberts DT. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis. *Cutis.* 1996; 57:27-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.01.022>
59. Singh S, et al. Topical 0.05% betamethasone dipropionate: efficacy in psoriasis with once a day vs. twice a day application. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133:497-498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02693.x>
60. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 1999;38:16-24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x>
61. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2015; 5:1-18. <https://doi.org/10.1007/s13555-015-0068-3>
62. Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2019;9:5-18. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0279-5>
63. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2017;77(4):459-472. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0709-1>
64. Srivastava A, Stähle M, Pivarcsi A, et al. Tofacitinib Represses the Janus Kinase-Signal Transducer and Activators of Transcription Signalling Pathway in Keratinocytes. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(8):772-775. <https://doi.org/10.2340/00015555-2960>
65. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75: 499-510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>
66. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:859-864.

Поступила в редакцию 10.09.19

Received 10.09.19

Отправлена на доработку 16.09.19

Revision received 16.09.19

Принята к печати 20.10.19

Accepted 20.10.19