

Опыт применения секукинумаба у больных аксиальным псориатическим артритом

Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Поражение осевого скелета наблюдается у 25–70% больных псориатическим артритом (ПсА). Спондилит нередко протекает субклинически, что со временем приводит к серьезным структурным и функциональным нарушениям. По современным данным, вовлечение осевого скелета при ПсА характеризуется более тяжелым течением заболевания: у таких пациентов наблюдаются большая тяжесть периферического артрита, энтезита и дактилита, псориаза кожи и ногтей, выше уровень СРБ, хуже функциональный статус. Кроме того, заболевание протекает тяжелее по субъективной оценке пациентов, о чем свидетельствуют данные опросников. Синтетические базисные противовоспалительные препараты, применяемые для терапии периферического ПсА, не рекомендованы при аксиальном поражении. Пациентам с псориатическим спондилитом, в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, необходимо сразу назначать генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли α или интерлейкина 17А (иИЛ17А).

Приведено два клинических наблюдения, демонстрирующих успешное применение ингибитора ИЛ17А секукинумаба (СЕК) у пациентов с аксиальным ПсА (аксПсА). Учитывая положительный опыт использования СЕК в реальной клинической практике, представляется обоснованным его назначение пациентам на более ранних стадиях аксПсА.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; секукинумаб (Козентикс).

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Опыт применения секукинумаба у больных аксиальным псориатическим артритом. Современная ревматология. 2020;14(4):150–156. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-150-156

Experience in using secukinumab in patients with axial psoriatic arthritis

Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Axial skeletal injury is observed in 25–70% of patients with psoriatic arthritis (PsA). Spondylitis frequently occurs subclinically, which leads to serious structural and functional disorders over time. An update shows that axial skeleton involvement in PsA is characterized by a more severe clinical course: these patients are observed to have a greater severity of peripheral arthritis, enthesitis, and dactylitis, skin and nail psoriasis, a higher CRP level, and worse functional status. In addition, the disease is more severe according to the patients' subjective assessment, as evidenced by questionnaires. Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs used to treat peripheral PsA are not recommended for axial injury. When nonsteroidal anti-inflammatory drugs are ineffective, biological drugs (tumor necrosis factor- α inhibitors or interleukin-17A (IL-17A) inhibitors) should be prescribed immediately to patients with psoriatic spondylitis.

The paper describes two clinical cases demonstrating the successful use of the IL-17A inhibitor secukinumab (SEC) in patients with axial PsA (axPsA). Given the positive experience with SEC in real clinical practice, it seems reasonable to prescribe it to patients at earlier stages of axPsA.

Keywords: axial psoriatic arthritis; secukinumab (Cosentyx).

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV. Experience in using secukinumab in patients with axial psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):150–156. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-150-156

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, ассоциированное с псориазом и характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов. Клинические проявления ПсА многообразны. Периферический артрит, энтезит, дактилит и спондилит могут наблюдаться у больных ПсА как изолированно, так и в различных сочетаниях [1]. ПсА – потенциально тяжелое инвалидизирующее заболевание: уже в течение первых 2 лет после его начала у половины пациентов выявляются структурные повреждения и функциональные нарушения [2].

Вовлечение осевого скелета наблюдается у 25–70% больных ПсА, при этом изолированное аксиальное поражение, без периферического артрита, встречается крайне редко (не более чем в 5% случаев) [3]. Диагностика аксиального поражения основана на наличии у пациента воспалительной боли в спине (ВБС), ограничения подвижности позвоночника, а также на данных визуализации аксиальных структур: крестцово-подвздошных суставов (КПС), шейного и поясничного отделов позвоночника. Целенаправленному выявлению ВБС у больных ПсА помогает обнаружение таких признаков, как боль в спине/шее, возникшая по-

степенно в возрасте до 40 лет, ночная боль с улучшением после пробуждения и снижением интенсивности после физических упражнений, но не в покое (критерии Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [4].

Однако при ПсА ВБС обычно не столь выраженная, как при анкилозирующем спондилите (АС), и более чем в половине случаев может носить непостоянный, эпизодический характер [5]. Вместе с тем у 25–30% больных ПсА с поражением осевого скелета ВБС может отсутствовать на протяжении всего заболевания [6, 7], поэтому существенная роль в диагностике аксиального ПсА (акПсА) должна принадлежать инструментальным методам визуализации – рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Малосимптомное течение поражения позвоночника у больных ПсА со временем способно приводить к серьезным структурным и функциональным нарушениям. Так, рентгенологические изменения в шейном отделе позвоночника выявляются при ПсА очень часто (у 70–75% больных). Спондилит шейного отдела нередко протекает субклинически [8], в результате чего у половины больных ПсА наблюдается выраженное уменьшение шейной ротации ($\leq 45^\circ$).

По современным данным, вовлечение осевого скелета при ПсА сопровождается более тяжелым течением заболевания в целом [9]. У этих больных наблюдается большая тяжесть периферического артрита, энтезита и дактилита, псориаза кожи и ногтей, выше уровень СРБ. Кроме того, заболевание протекает тяжелее по субъективной оценке пациентов, на что указывают результаты опросников [9].

В последние годы в мировом ревматологическом сообществе вопросам поражения осевого скелета при ПсА придается особое значение. Это связано в первую очередь с изменениями парадигмы лечения ПсА: при периферическом и аксиальном вариантах заболевания используются разные терапевтические тактики. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), применяемые в терапии периферического ПсА, не рекомендованы для лечения аксиального поражения [10]. При псориатическом спондилите, в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), необходимо сразу назначать генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) или интерлейкина 17А (иИЛ17А) [10]. Все эти данные свидетельствуют о важности ранней диагностики аксиального поражения и своевременного назначения ГИБП.

Приводим два клинических наблюдения успешного применения иИЛ17А при акПсА.

Клиническое наблюдение 1

Больной Ф., 30 лет, житель Волгограда, обратился в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в июне 2016 г. с жалобами на боль и припухлость правого голеностопного, II–III правых пястно-фаланговых суставов, I левого плюснефалангового сустава (ПлФС), боль в правом тазобедренном суставе, пятках, боль воспалительного характера во всех отделах позвоночника, утреннюю скованность в спине до 2,5 ч.

Из анамнеза известно, что пациент страдает псориазом в течение 5 лет, псориаз имеется и у матери больного. Длительность артрита – 1 год 4 мес. Заболевание началось с боли в области пяток, в течение месяца присоединились боль в

тазобедренном суставе, периодическая боль в шейном отделе позвоночника, в дальнейшем появились ВБС (в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника), артрит голеностопного сустава, отдельных суставов кистей и стоп.

К ревматологу обратился впервые. Ранее самостоятельно принимал диклофенак 150 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, наблюдался временный и неполный эффект. Суставной статус: асимметричный полиартрит, число болезненных суставов (ЧБС) – 8, число припухших суставов (ЧПС) – 5, болезненны и ограничены движения в правом тазобедренном суставе, расстояние между лодыжками – 100 см, LEI (Leeds Enthesitis Index) – 3, дактилитов нет, ротация шейного отдела позвоночника – 45/60°, расстояние подбородок-грудина – 2 см; ограничение подвижности позвоночника по BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) – 1 балл. У больного выявлен тяжелый псориаз: BSA (Body Surface Area) – 11%, PASI (Psoriasis Area Severity Index) – 15,6, число пораженных ногтей (ЧПН) кистей – 2, стоп – 4.

СОЭ – 60 мм/ч, уровень СРБ – 22,8 мг/л, HLA-B27 не обнаружен. Наблюдалась высокая активность заболевания по всем исследуемым индексам: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – 7,7; ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) – 5,2; DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 29,38; DAS – 3,9. При рентгенографии таза был выявлен двусторонний сакроилит (СИ) II стадии по Kellgren, при МРТ – двусторонний активный СИ, более выраженный слева, а также признаки двустороннего хронического СИ. Рентгенография шейного отдела позвоночника: сужены щели дугоотростчатых суставов. При рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп деструктивных изменений и остеопролиферации не обнаружено.

Был установлен диагноз: псориатический спондилит, HLA-B27-неассоциированный, двусторонний СИ II стадии по Kellgren, двусторонний активный СИ по данным МРТ, поражение всех отделов позвоночника, правосторонний коксит, периферический полиартрит, рентгенологическая стадия II, энтезит пяточных областей, активность высокая, функциональный класс (ФК) II (M07.2). Бляшечный псориаз, тяжелое течение, псориатическая ониходистрофия.

С учетом полиартрита, тяжелого псориаза был назначен метотрексат (МТ) подкожно с быстрым повышением дозы до 20 мг/нед; пациент также принимал эторикоксиб 90 мг/сут. Поскольку сБПВП неэффективны при аксиальном поражении [10], пациенту было показано безотлагательное лечение ГИБП – иФНО α или иИЛ17А. В настоящее время при тяжелом псориазе предпочтение отдается иИЛ17 [10].

Но ГИБП на тот момент назначен не был. Через 3 мес после начала терапии отмечено уменьшение тяжести периферического артрита (ЧПС снизилось с 5 до 2) и острофазовых показателей воспаления (СОЭ уменьшилась с 60 до 32 мм/ч, уровень СРБ – с 22,8 до 4,7 мг/л). Однако сохранились выраженная боль воспалительного характера во всех отделах позвоночника, ограничение ротации в шейном отделе до 45°, высокая активность по BASDAI – 6,7. К 6-му месяцу наблюдения – дальнейшая отрицательная динамика симптоматики спондилита (BASDAI – 8,1) и псориаза (BSA – 30, PASI – 18,1).

В мае 2017 г. пациент был включен в клиническое исследование по сравнительной оценке эффективности двух препаратов адалимумаба (АДА) – Хумиры и Далибры. АДА применялся в виде монотерапии, МТ был предварительно отменен из-за стойкого повышения уровня трансаминаз. После 3-го вве-

дения препарата отмечалось значительное улучшение: уменьшилась выраженность ВБС, периферического артрита, достигнута низкая активность по BASDAI (3,8) и DAPSA (10,4), сократилась площадь псориатических высыпаний (BSA – 8, PASI – 1,6), нормализовались СОЭ и уровень СРБ. Однако 30.06 2017 г., на следующий день после 4-го введения АДА, у больного возник *herpes zoster* с локализацией на коже правой руки в области плеча, предплечья и кисти. АДА был отменен, после чего через 3 мес у больного вновь развилось выраженное обострение спондилита, полиартрита и псориаза.

После купирования *herpes zoster*, ввиду организационных причин, «переключение» на другой ГИБП своевременно не было проведено, поскольку в тот период возможности такой терапии были ограничены. И в декабре 2017 г. пациент был включен в клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности апремиласта. К сожалению, в данном случае апремиласт оказался неэффективным в отношении как спондилита, так и полиартрита, энтезита и псориаза. Через 3,5 мес после назначения этот препарат был отменен. Согласно современным международным рекомендациям, апремиласт не показан пациентам с активным спондилитом и может быть использован только при более легком течении ПсА, например при олигоартрите [11].

В этот период у пациента усилилась ВБС во всех отделах позвоночника, появилась боль в области передней грудной стенки. Наблюдалось прогрессирование функциональной недостаточности: расстояние козелок-стена – 29 см, ротация шеи – 30°, экскурсия грудной клетки – 3 см, тест Шобера – 2 см, боковое сгибание в поясничном отделе – 9 см, расстояние между лодыжками – 80 см. Отмечалось ухудшение подвижности позвоночника и функции тазобедренных суставов по BASMI (динамика – от 1 до 5 баллов). У пациента был полиартрит, энтезит (LEI – 2), дактилит II пальца кисти и III и IV пальцев обеих стоп, повышение острофазовых показателей воспаления (СОЭ – 40 мм/ч, уровень СРБ – 102,2 мг/л), высокая активность спондилита и артрита по индексам BASDAI (6,3) и DAPSA (40,82). При УЗИ подтвержден правосторонний коксит, при МРТ – остеоит в области рукоятки и тела грудины. При рентгенографии шейного отдела позвоночника определялась отрицательная динамика: частичное обызвествление передней продольной связки в области угла C_{VI} (рис. 1).

С апреля 2018 г. в качестве ГИБП второй линии был назначен препарат с другим механизмом действия – иИЛ17А-секукинумаб (СЕК), – который использовали в дозе 300 мг, поскольку у пациента имелся тяжелый псориаз, а также в связи с тем, что СЕК был применен после иФНОα. Препарат вводился по стандартной схеме: в период индукции (недели 0–1–2–3) – 1 раз в неделю с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Так как



Рис. 1. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника больного Ф. Физиологический лордоз выпрямлен. Заострены задние углы тел C_{VI-VII} . Определены частичное обызвествление передней продольной связки в области угла C_{VI} (стрелка)

Fig. 1. Cervical spinal radiograph in patient F. Physiological lordosis is straightened. The rear corners C_{VI-VII} of the bodies are sharp. Partial calcification of the anterior longitudinal ligament is detectable in the area of the C_{VI} corners (arrow)

у пациента был выявлен жировой гепатоз, в анамнезе отмечалось повышение уровня трансаминаз, терапия МТ не возобновлялась. СЕК применяли в режиме монотерапии. Наблюдалась высокая эффективность препарата и быстрый ответ на терапию: уже после 1-й инъекции СЕК уменьшилась ВБС. Быстрый ответ на терапию у нашего пациента совпадает с данными рандомизированных контролируемых исследований [12]. Через месяц после начала терапии СЕК (достижение насыщающей дозы) зафиксировано дальнейшее улучшение: уменьшилась выраженность периферического артрита, купировался артрит правого тазобедренного сустава (по данным УЗИ), практически прекратилась ВБС, снизилась потребность в приеме НПВП, увеличился объем движений в позвоночнике и тазобедренных суставах (ротация шеи – 45–50°, экскурсия грудной клетки – 4 см, тест Шобера – 3,5 см, боковое сгибание в поясничном отделе – 10 см, расстояние между лодыжками – 100 см; индекс BASMI – 3 балла), регрессировали энтезит и дактилит, нормализовались лабораторные показатели (СОЭ – 7 мм/ч, уровень СРБ – 1,8 мг/л), BASDAI снизился с 6,3 до 3,0, DAPSA – с 40,82 до 12,8 (что соответствует низкой активности заболевания).

Несмотря на высокую эффективность СЕК в отношении спондилита, артрита и энтезита, у больного сохранялся распространенный бляшечный псориаз (BSA – 10%), но уменьшилась его тяжесть (PASI снизился с 10,8 до 4,8). Пациент продолжал лечение СЕК в течение 1 года 8 мес. За это время не наблюдалось неблагоприятных реакций, в том числе обострения *herpes zoster*. Следует подчеркнуть, что лечение ингибиторами ИЛ сопровождается меньшим риском развития серьезных инфекций по сравнению с терапией иФНОα [13].

Клиническое наблюдение 2

Больной П., 35 лет, житель Москвы, был госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в феврале 2016 г. с жалобами на боль воспалительного характера и выраженное ограничение движений в шейном и грудном отделах позвоночника, боль в коленных и тазобедренных суставах, припухлость V пальца левой стопы.

Из анамнеза известно, что пациент страдает псориазом на протяжении 16 лет. В течение 5 лет – постепенное нарастание ограничения движений в шейном отделе позвоночника, чему пациент в начале заболевания не придавал значения. В последние 3 года появилась ВБС в грудном и шейном отделах позвоночника, эпизодическая, сопровождающаяся выраженной утренней скованностью.

В 2014 г. обратился к ревматологу по месту жительства, был диагностирован АС, назначен нимесулид 200 мг/сут. Применялись и другие НПВП (диклофенак 150 мг/сут, эторикоксид 90 мг/сут), однако эффект был недостаточным.

Суставной статус при поступлении: выраженный шейно-грудной кифоз, расстояние козелок-стена — 29 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 20°, экскурсия грудной клетки — 1 см, расстояние между лодыжками — 90 см (остальные позвоночные индексы без изменений), BASMI — 3 балла; артрит коленных, правого голеностопного сустава и IV ПлФС слева, ограниченные и болезненные движения в тазобедренных суставах (ЧБС — 8, ЧПС — 4), дактилит V пальца левой стопы. Выявлены распространенный бляшечный псориаз в прогрессирующей стадии (BSA — 28%, PASI — 20,2), псориатическая ониходистрофия (ЧПН — 10). Общая оценка заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 49 мм, оценка боли (ОБ) по ВАШ — 48 мм, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ — 54 мм. Значения BASDAI (5,8) и ASDAS-СРБ (3,5) соответствовали высокой активности спондилита, DAPSA (24,73) — умеренной активности артрита; СОЭ — 57 мм/ч, уровень СРБ — 30,3 мг/л, HLA-B27 не обнаружен.

По данным рентгенографии таза — подозрение на левосторонний СИ I стадии по Kellgren (рис. 2). При рентгенографии шейного отдела позвоночника отмечалось сужение всех дугоотростчатых суставов, нельзя исключить их частичный анкилоз, обызвествление задней продольной связки в области C_{v-vi}, выраженный остеопороз позвонков (рис. 3). По данным УЗИ — правосторонний коксит.

На основании анамнеза, осмотра и проведенного обследования был установлен диагноз: псориатический спондилит, HLA-B27-неассоциированный, с поражением шейного и грудного отделов позвоночника, левосторонний СИ I стадии по Kellgren, полиартрит, двусторонний коксит, дактилит, активность высокая. ФК II. Бляшечный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия, псориатическая ониходистрофия.

Примечательно, что из-за выраженного нарушения осанки (шейно-грудной кифоз) и неправильной интерпретации изменений КПС (которые расценивались как признаки двустороннего СИ II стадии по Kellgren) исходно у пациента ошибочно был диагностирован АС. В данном случае этот диагноз неправомерен в связи как с отсутствием СИ, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям (двусторонний СИ ≥II стадии, односторонний ≥III стадии), так с наличием характерных для акПСА особенностей поражения осевого скелета: дебют спондилита с шейного отдела, эпизодический (непостоянный) характер ВБС, непродвинутая стадия СИ. Эти признаки, а также отсутствие антигена HLA-B27 нетипичны для АС.

Как уже отмечалось, при аксиальном поражении применение сБПВП не показано [11], и пациентам с активным ПСА и спондилитом при неэффективности НПВП сразу назначают ГИБП. Еще раз следует подчеркнуть, что при тяжелом пора-



Рис. 2. Рентгенограмма таза больного П. Левосторонний СИ I стадии по Kellgren: щели КПС неравномерной ширины, суставные поверхности неровные, субхондральный остеосклероз не выявляется. Двусторонний коксит: щели тазобедренных суставов незначительно равномерно сужены. Периостит в области седалищных костей и крыльев подвздошных костей

Fig. 2. Pelvic radiograph in patient P. Kellgren stage I left sacroiliitis: the sacroiliac joint slits are of unequal width; the articular surfaces are uneven; subchondral osteosclerosis is not detected. Bilateral coxitis: the hip joint slits are slightly evenly narrowed. Periostitis is present in the region of the sciatic bones and the wings of the ilium

жении кожи (как у нашего пациента) и ИЛ17 эффективнее иФНОα [14], поэтому в соответствии с рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) 2019 г. СЕК назначается в качестве терапии первой линии [11].

Но в 2016 г. при аксиальных формах ПСА заимствовались методы терапии, разработанные группой ASAS для аксиального спондилоартрита, в качестве первой линии терапии применялись иФНОα. В стационаре пациенту была инициирована терапия АДА 40 мг, подкожно — 1 раз в 2 нед. Одновременно был назначен МТ подкожно, с повышением дозы с 10 до 15 мг/нед (спустя 6 мес МТ был отменен в связи с планируемой беременностью у супруги пациента). После 3 мес лечения АДА уменьшились ВБС и выраженность периферического артрита, дактилит и коксит были купированы, индекс BASDAI снизился с 5,8 до 3,8, однако сохранялись псориаз средней степени тяжести (BSA — 9, PASI — 7,3) и ониходистрофия. На 4-м месяце терапии у пациента развился гнойный гайморит, по поводу которого проводилось лечение антибиотиками с хорошим эффектом. В этот период терапия АДА была прервана на 4 нед. Через 7 мес после назначения АДА отмечалось «ускользание» эффекта препарата, после 9 мес терапии АДА был заменен на другой иФНОα — голимумаб 50 мг, который вводился подкожно, 1 раз в 4 нед. Больной получал его в виде монотерапии в течение года (с ноября 2016 г. по ноябрь 2017 г.). Препарат эффективно подавлял периферический артрит, но был менее эффективен в отношении спондилита (ВБС сохранялась, ОБ по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ — 5). На фоне лечения голимумабом уменьшилась площадь поражения кожи (BSA — 5,5), но ухудшилось состояние ногтей (ЧПН — 15). Сохранялась потребность в НПВП. Голимумаб был отменен через год в связи с потерей эффекта.

В декабре 2017 г. в качестве ГИБП третьей линии терапии был назначен иИЛ17А СЕК в дозе 300 мг подкожно, по общепринятой схеме (с периодом индукции). У данного пациента доза 300 мг применялась в связи с неадекватным ответом на терапию иФНО α и наличием псориаза средней степени тяжести. СЕК был использован в режиме монотерапии. Уже после 1-й инъекции препарата пациент отметил уменьшение ВБС и боли в суставах. Через месяц после начала терапии СЕК состояние значительно улучшилось: уменьшилась ВБС (до 2 по ЧРШ), улучшился суставной статус (ЧБС – 3, ЧПС – 1), снизилась активность заболевания (BASDAI – 2,2), впервые за много лет регрессировал псориаз кожи (BSA – 2%), хотя сохранялось поражение ногтей. Единственной жалобой оставалось ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника (ротация – 20°), вызванное необратимыми структурными изменениями (сужением и анкилозом дуготростчатых суставов). После 3 мес терапии была достигнута минимальная активность заболевания (ЧБС – 2, ЧПС – 0, BSA – 0%, число воспаленных энтезисов – 0, ОЗП – 20 мм, ОБ – 15 мм, Health Assessment Questionnaire, HAQ – 0,5), которая сохраняется в течение 2 лет и 8 мес, купирован псориаз.

Обсуждение. Показательно, что высокая эффективность СЕК наблюдалась у больного, ранее получавшего два иФНО α , причем препарат уменьшал не только кожные изменения, но и активность спондилита и периферического артрита. Установлено, что СЕК эффективен не только у пациентов, не получавших ранее ГИБП, но и у больных, не ответивших на терапию иФНО α . Стойкое уменьшение активности ПсА у нашего пациента на протяжении почти 3 лет, а также длительное сохранение терапевтического эффекта в отношении кожи, соответствующего PASI 100, согласуются с результатами указанного исследования [15].

Следует отметить, что в данном клиническом наблюдении «выживаемость» терапии СЕК также была выше, чем при лечении АДА и голимумабом. Это совпадает с результатами исследования EXCEED, в котором СЕК также превосходил по «выживаемости» АДА [16]. Как уже отмечалось, в представленных клинических наблюдениях благоприятные результаты получены при использовании СЕК в режиме монотерапии, что совпадает с данными X. Baraliakos и соавт. [17], которые установили, что эффективность СЕК у больных аксПсА не зависит от сопутствующего приема МТ. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, СЕК имеет значительно более низкий иммуногенный потенциал, чем иФНО α [18]. И наконец, следует подчеркнуть, что наш пациент получал

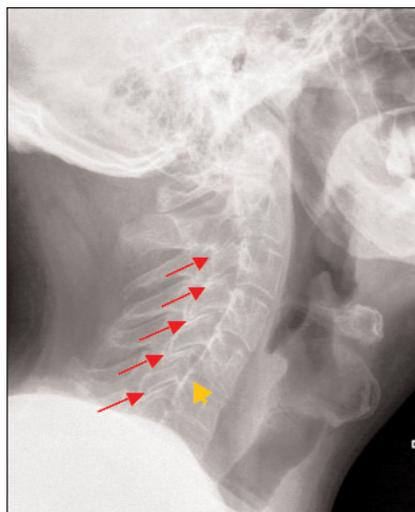


Рис. 3. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника больного П. Лордоз на уровне С_{III-VII} выпрямлен, выраженное сужение всех дуготростчатых суставов (стрелки), нельзя исключить их частичный анкилоз, обызвествление задней продольной связки С_{V-VI} (короткая стрелка), сужение межпозвоночных дисков, выраженный остеопороз позвонков

Fig. 3. Cervical spinal radiograph in patient P. Lordosis at the C_{III-VII} level is straightened. A pronounced narrowing in all zygapophysial joints (arrows); their partial ankyloses, calcification of the posterior longitudinal ligament C_{V-VI} (short arrow), narrowing of the intervertebral discs, and obvious vertebral osteoporosis cannot be ruled out

клеточная терапия. СЕК более 2,5 года, при этом не наблюдалось неблагоприятных реакций, которые бы потребовали прерывания лечения. Представленные клинические наблюдения демонстрируют необходимость как ранней диагностики аксиального поражения при ПсА, так и своевременного назначения ГИБП. Поражение осевого скелета при целенаправленном обследовании пациентов с ПсА выявляется, по нашим данным, очень часто – почти в 70% случаев [7]. Задержка в диагностике связана, как правило, с непостоянным характером и слабой выраженностью ВБС. Поэтому, помимо прицельного выявления ВБС, у всех больных ПсА независимо от клинических проявлений и давности заболевания необходима визуализация КПС и позвоночника (рентгенография и/или МРТ) [7].

Существовавшие ранее рекомендации по лечению псориатического спондилита и критерии оценки (BASDAI, ASDAS) аксиального поражения, были экстраполированы из рекомендаций по ведению больных АС [19]. MAXIMISE – первое и единственное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование ГИБП при аксПсА [20]. В него были включены пациенты с активным ПсА, у которых, несмотря на применение двух НПВП, сохранялись ВБС и высокая активность аксиального поражения по BASDAI [17]. Недавно опубликованы результаты 52 нед терапии. При назначении СЕК в дозах 300 и 150 мг 20% улучшение (ASAS20) было достигнуто у 81,3 и 80,1% больных, 40% улучшение (ASAS40) – у 69,1 и 64,5% больных соответственно. На момент включения в исследование воспалительные изменения в КПС и/или позвоночнике по данным МРТ (Берлинский счет ≥ 1) у пациентов, вошедших в группы СЕК 300 мг, 150 мг и плацебо, выявлялись соответственно в 59,5; 53,5 и 64,2% случаев. К 12-й неделе терапии снижение показателей Берлинского счета составило для позвоночника 0,36–0,42 балла, для КПС 0,55–0,61 балла и было значимо больше у пациентов, получавших СЕК в обеих дозах, чем в группе плацебо [20]. Таким образом, продемонстрирована эффективность СЕК в отношении признаков воспаления, выявляемых как при клиническом обследовании, так и при МРТ.

Учитывая данные научных исследований и положительный практический опыт применения СЕК, представляется обоснованным назначение этого препарата пациентам с аксПсА на более ранних стадиях заболевания с целью снижения воспалительной активности, предупреждения структурных и функциональных нарушений, а также ранней инвалидизации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
2. 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 Dec;42(12):1460-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384. Epub 2003 Oct 1.
3. Feld J, Chandran V, Gladman DD. What Is Axial Psoriatic Arthritis? *J Rheumatol.* 2018 Dec;45(12):1611-13. doi: 10.3899/jrheum.180802.
4. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
5. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология 2018;56(1):34-40. [Gubar' EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis. (Data from the REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018; 56(1):34-40. (In Russ.)].
6. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):701-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
7. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):636-41. [Gubar' EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without lesions of the axial skeleton (subanalysis of the all-Russian register of patients with psoriatic arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(6):636-41. (In Russ.)].
8. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jul;61(7):650-2. doi: 10.1136/ard.61.7.650.
9. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol.* 2018 Oct;45(10):1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094.
10. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30.
11. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
12. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1;56(11):1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
13. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):271-272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
14. Gottlieb AB, Behrens F, Nash P, et al. FRI0340 Comparison of secukinumab versus adalimumab efficacy on skin outcomes in psoriatic arthritis: 52-week results from the EXCEED study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:763-64.
15. Reich K, Warren RB, Coates LC, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in the treatment of the multiple manifestations of psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun;34(6):1161-73. doi: 10.1111/jdv.16124. Epub 2020 Jan 7.
16. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1496-505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
17. Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, et al. OP0235 Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:195-96.
18. Spindeldreher S, Maillere B, Correia E, et al. Secukinumab demonstrates significantly lower immunogenicity potential compared to Ixekizumab. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018 Mar;8(1):57-68. doi: 10.1007/s13555-018-0220-y. Epub 2018 Feb 1.
19. 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 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
20. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. OP0053 Secukinumab improves clinical and imaging outcomes in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations with inadequate response to NSAIDs: week 52 results from the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:35-6. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.638

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.07.2020/15.09.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонафицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

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

The investigation has been conducted within the framework of scientific topic № 398 «Pathogenetic features and personalized therapy for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» approved by the Academic Council of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/000-0001-5015-7143>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/000-0001-5968-2403>

Логинава Е.Ю. <https://orcid.org/000-0001-6875-4552>

Корогаева Т.В. <https://orcid.org/000-0003-0579-1131>