

Опыт клинического применения устекинумаба в лечении раннего псориатического артрита в рамках стратегии лечения до достижения цели

Логонова Е.Ю., Коротаева Т.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Елена Юрьевна Логонова; eyloginova@mail.ru

Contact: Yelena Loginova; eyloginova@mail.ru

Поступила 20.02.15

Новая стратегия в терапии раннего псориатического артрита (ПсА) — лечение до достижения цели (Treat to Target — T2T) — направлена на достижение ремиссии или низкой активности болезни. В настоящее время для лечения псориаза и ПсА применяется новый генно-инженерный биологический препарат устекинумаб (УСТ) — моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23. В статье представлены клинические наблюдения эффективности УСТ при раннем ПсА в рамках стратегии T2T. Представленные клинические случаи демонстрируют, что при раннем ПсА с умеренной и высокой активностью применение УСТ в дозе 45 мг способствует уменьшению проявлений периферического артрита, псориаза как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом, способствуя быстрому достижению ремиссии или минимальной активности болезни. В целом УСТ хорошо переносится больными.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; стратегия T2T; устекинумаб.

Для ссылки: Логонова ЕЮ, Коротаева ТВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Опыт клинического применения устекинумаба в лечении раннего псориатического артрита в рамках стратегии лечения до достижения цели. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):336–341.

CLINICAL EXPERIENCE WITH USTEKINUMAB IN THE TREATMENT OF EARLY PSORIATIC ARTHRITIS USING TREAT-TO-TARGET STRATEGY

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.

The new Treat-to-Target (T2T) strategy in the treatment of early psoriatic arthritis (PsA) is aimed at achieving remission or low disease activity. As of now, the new biological agent ustekinumab (UST), anti-interleukin (IL) 12/23 monoclonal antibodies, was used to treat psoriasis and PsA. The paper presents clinical observations of the efficacy of UST in early PsA treated according T2T strategy. The described clinical cases demonstrate that use of UST 45 mg both alone and in combination with methotrexate for early PsA with moderate and high activity reduced manifestations of peripheral arthritis and psoriasis, promoting rapid achievement of remission or minimal disease activity. Overall, UST is well tolerated by the patients.

Keywords: early psoriatic arthritis; T2T strategy; ustekinumab.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Karateev DE, Nasonov EL. Clinical experience with ustekinumab in the treatment of early psoriatic arthritis using treat-to-target strategy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):336–341 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-336-341>

Введение

Результаты исследований последних лет позволяют обосновать применение анти-T-клеточной и антицитокриновой терапии хронических воспалительных заболеваний суставов, в том числе псориатического артрита (ПсА) [1–5]. К настоящему времени в клиническую практику внедрен ряд высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) для лечения псориаза и ПсА, которые обладают селективным воздействием на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний.

Действие первых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разработанных для лечения ревматических заболеваний, основано на подавлении активности фактора некроза опухоли α (ФНО α). К настоящему времени предложены ЛС с иным механизмом действия, на которые исследователи возлагают большие надежды. В качестве одного из таких перспективных препаратов рассматривается устекинумаб (УСТ) — монокло-

нальные антитела (мАТ) к интерлейкину (ИЛ) 12/23 [6–8]. С 2013 г. УСТ зарегистрирован в Российской Федерации для лечения как псориаза средней или тяжелой степени, так и активного ПсА с предшествующей неэффективностью небиологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Эффективность этого ЛС в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [6–9].

Цель работы — анализ эффективности применения УСТ при раннем ПсА в рамках стратегии лечения до достижения цели (Treat to Target — T2T).

УСТ — препарат человеческих высокоаффинных и высокоспецифичных мАТ класса IgG1 к (каппа), которые характеризуются низким уровнем иммунных реакций в ответ на введение, в отличие от ранее использовавшихся ЛС [10, 11].

УСТ предупреждает связывание человеческих ИЛ12 и ИЛ23 с β 1-цепью, находящейся в составе рецепторов ИЛ12 и ИЛ23, на по-

верхности Т-лимфоцитов и естественных киллеров. В то же время УСТ не вступает во взаимодействие с эндогенными ИЛ12 и ИЛ23, которые уже соединились с рецептором на клеточной поверхности. Для этого ЛС не характерно влияние на функции, опосредуемые Fc-рецепторами, такие как комплемент-зависимая цитотоксичность и антиген-зависимая клеточная цитотоксичность [12, 13].

In vitro УСТ нейтрализует ИЛ12-опосредованные реакции, включая внутриклеточное фосфорилирование STAT4 (Signal Transducers and Activators of Transcription – семейство транскрипционных факторов), экспрессию маркеров на поверхности клеток и продукцию интерферона γ (ИФН γ). ИЛ23-опосредованные реакции также нейтрализуются, при этом подавляется внутриклеточное фосфорилирование STAT3 и продукция ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22. Все эти данные в совокупности указывают на то, что, предотвращая связывание ИЛ12 и ИЛ23 с β 1-цепью их рецепторов, УСТ может эффективно нейтрализовать эффекты ИЛ12- и ИЛ23-опосредованных сигнальных каскадов в клетках организма человека, а также предупреждать активацию иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов. Важно отметить, что, нейтрализуя ИЛ12- и ИЛ23-опосредованные реакции в организме человека, препарат не влияет на иммунный ответ, опосредованный другими цитокинами или клеточной активностью [12, 14, 15].

Результаты шести крупных РКИ, в двух из которых принимали участие российские пациенты, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения УСТ при активном ПсА и псориазе. В частности, в недавнем многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы PSUMMIT, в которое были включены 615 пациентов, показана эффективность препарата в отношении основных клинических проявлений заболевания [16].

В последние годы в ревматологии активно внедряется новая стратегия ведения больных – Т2Т, направленная на достижение ремиссии или низкой активности болезни. Основные положения Т2Т для спондилоартритов, включая ПсА, были представлены недавно [17]. Отличительной чертой этой стратегии является тщательный контроль (tight control), обычно каждые 3 мес, как за результатами терапии, так и за неблагоприятными реакциями.

В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводится открытое наблюдательное исследование по принципам Т2Т для больных с ранним ПсА в рамках Российского Исследования Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах (РЕМАРКА), протокол которого был утвержден локальным этическим комитетом [18].

В соответствии с задачами исследования на старте всем больным с активным ПсА назначается монотерапия метотрексатом (МТ) в подкожной форме (методжект) по 10 мг/нед с увеличением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед. Каждые 3 мес оценивают количество больных, достигших низкой активности болезни (НАБ; $1,6 \leq DAS < 2,4$), ремиссии ($DAS < 1,6$) и минимальной активности болезни (МАБ). Считают, что МАБ достигнута при наличии 5 из 7 следующих признаков: число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 ; число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 ; индекс тяжести псориаза (PASI) ≤ 1 или площадь поражения тела псориазом (body surface area – BSA) $\leq 3\%$; оценка боли пациентом (ОБП) ≤ 15 мм по визуальной аналоговой

шкале (ВАШ); оценка активности болезни пациентом (ОАБП) ≤ 20 мм по ВАШ; индекс НАО $\leq 0,5$; ≤ 1 болезненного энтезиса. При отсутствии ремиссии или МАБ на фоне монотерапии МТ начинают комбинированную терапию с одним из ГИБП – ингибитор ФНО α адалимумаб или антитела к ИЛ12/23 – УСТ. На старте комбинированной терапии УСТ вводили в дозе 45 мг подкожно, затем в той же дозе через 4 нед, далее – каждые 12 нед.

Необходимо отметить, что пациенты ранее не получали БПВП. Первые результаты данного исследования при длительности наблюдения 3 и 6 мес для 23 пациентов (8 мужчин и 15 женщин) с ранним ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст $39,1 \pm 10,6$ года, медиана длительности ПсА 7 [4; 24] мес, псориаза – 36 [12; 84] мес, были недавно опубликованы [19].

Через 3 и 6 мес терапии отмечалось значимое снижение активности ПсА по DAS ($p < 0,001$; см. таблицу).

Для больных, достигших МАБ после 3 мес терапии, составила 6,1%, а после 6 мес она значимо увеличилось – до 47,8% (χ^2 ; $p < 0,001$).

Приводим собственные клинические наблюдения применения УСТ в лечении пациентов с ранним ПсА в рамках исследования РЕМАРКА.

Больной Ж., 24 лет. Обратился в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2013 г. Длительность псориаза – 3 мес, длительность артрита – 2 мес. Начало с остро го дактилита пальцев правой стопы, затем V пальца левой кисти с багрово-цианотичным окрашиванием кожи над пораженными областями, артрит правого голеностопного сустава, субфебрильная температура, повышение острофазовых показателей: СОЭ – 50 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 73,7 мг/л. Лечение различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – без эффекта.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост – 167 см, масса тела – 53,5 кг. Мелкие и средние псориазные бляшки на коже волосистой части головы и в области пупка (рис. 1). BSA составила 3%. Краевой онихолизис V пальца левой кисти. Артрит правого голеностопного, левого таранно-пяточного суставов, I–V плюснефаланговых суставов (ПлФС), II–V проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС), I межфалангового сустава (МФС) правой стопы, I ПлФС левой стопы. Острый дактилит II–IV пальцев правой стопы и V пальца левой кисти (рис. 2). ЧБС=13 (из 78) / 2 (из 28); ЧПС=13 (из 76) / 2 (из 28); индекс Ричи – 28. Энтезисов нет. Эпизоды воспалительной боли в спине. Подвижность позвоночника сохранена во всех отделах. ОАБП – 68 мм, общая оценка активности болезни врачом (ОАБВ) – 75 мм, ОБП – 57 мм. Оценка активности ПсА по шкале Likert пациентом/врачом – 3/3, что соответствует значению «плохо». DAS28=4,85; DAS=5,47, что свидетельствует о высокой активности ПсА. Функциональная способность

Динамика активности по DAS у больных (n=23) ранним ПсА через 3 и 6 мес терапии, n (%)

DAS	Исходно	3 мес	6 мес
Ремиссия	0	3 (13)	8 (34,8)
Низкая	2 (8,7)	5 (21,7)	6 (26,1)
Умеренная	7 (30,4)	10 (43,5)	4 (17,4)
Высокая	14 (60,9)	5 (21,7)	5 (21,7)

Примечание. Во всех случаях $p < 0,001$.

ограничена – $HAQ=0,75$. По внутренним органам – без особенностей. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин (Hb) – 111 г/л, СОЭ – 48 мм/ч, СРБ – 49,5 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) IgM < 9,5 МЕ/мл, HLA-B27 – положительный. Значения глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинина в крови – в пределах нормы. Проба Манту – отрицательная. При рентгенографии кистей выявлено сужение щелей многих суставов, эрозии головок проксимальной фаланги V пальца левой кисти. В дистальных отделах стоп обнаружены



Рис. 1. Больной Ж. Псориаз волосистой части головы, ушных раковин, области пупка. BSA=3%

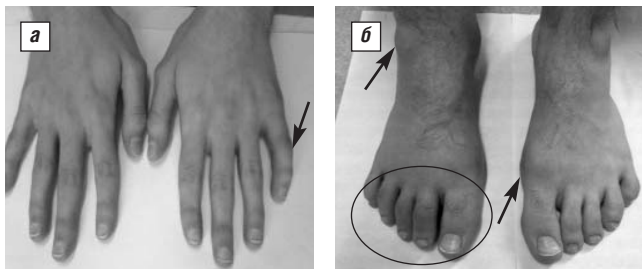


Рис. 2. Больной Ж. Длительность ПСА – 2 мес: а – дактилит и осевой артрит V пальца левой кисти; б – артрит правого голеностопного, левого таранно-пяточного суставов, I–V ПлФС, II–V ПМФС, I МФС правой стопы, I ПлФС левой стопы. Острый дактилит II–IV пальцев правой стопы

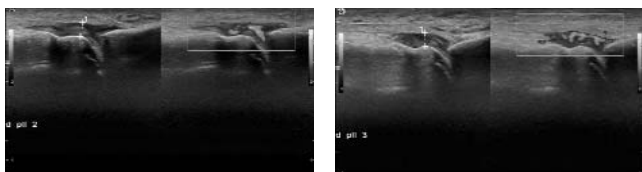


Рис. 3. Больной Ж. УЗИ: активный синовит при энергетическом доплеровском картировании (ЭДК) II и III ПлФС правой стопы



Рис. 4. Больной Ж. через 2 мес комбинированной терапии: две инъекции УСТ 45 мг подкожно + методжект 20 мг/нед. Ремиссия

асимметричные изменения, преимущественно в правой стопе: выраженный околоуставной остеопороз, сужение щелей, множественные кистовидные просветления костной ткани в головках плюсневых костей правой стопы, нечеткость контура I плюсневой головки правой стопы, подозрительная на эрозию. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставов стоп выявлены выраженный активный синовит I–IV ПлФС и тендовагинит сгибателей этих пальцев (рис. 3). При магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов признаки активного сакроилита не обнаружены.

Диагноз: ПСА, очень ранняя стадия, олиартрит стадии Пб, острый дактилит II–IV пальцев правой стопы и V пальца левой кисти, HLA-B27 – положительный, активность высокая (DAS=5,47), функциональный класс II. Псориаз бляшечный с поражением ногтей.

В рамках исследования пациенту была назначена монотерапия МТ в подкожной форме (методжект) начиная с 15 мг в неделю с постепенным повышением дозы до 25 мг в неделю, однократно внутрисуставно вводился глюкокортикоид.

Через 3 мес отмечена положительная динамика в виде исчезновения воспалительных явлений в суставах правой стопы по данным объективного исследования и УЗИ. Уменьшилась площадь поражения кожи псориазом: BSA – 0,5%. Однако показатели лабораторной активности оставались повышенными: СОЭ – 54 мм/ч, уровень СРБ – 26,8 мг/л. В воспалительный процесс стали вовлекаться новые суставы: появился артрит правого лучезапястного сустава, II ПлФС правой кисти, II–V ПлФС левой стопы, острый дактилит III пальца левой стопы, плантарный фасциит слева. ЧБС – 10/2, ЧПС – 10/2, ОАБП – 50 мм, ОАБВ – 52 мм, ОБП – 55 мм. Оценка по шкале Likert (пациент/врач) – 2/2, что соответствует значению «удовлетворительно». Сохранялась высокая активность по DAS=5,1, DAS28=4,68 и функциональные нарушения – $HAQ=0,5$. Появились фурункул на слизистой оболочке носа, гнойничковые высыпания на спине, в связи с чем принимал антибиотики в течение 5 дней. Прекращения терапии не потребовалось. В связи с сохраняющейся высокой активностью ПСА, увеличением числа воспаленных суставов, вовлечением в процесс новых суставов и энтезисов проводимая терапия МТ была усилена добавлением ГИБП УСТ (Стелара) по 45 мг подкожно по схеме с 19.03.2014 г.

Через 2 мес (в мае 2014 г.) после начала комбинированной терапии (проведено две инъекции УСТ 45 мг + МТ 20 мг/нед) пациент был осмотрен при очередном визите. Жалоб практически не предъявляет. Исчез артрит суставов кистей и стоп, полностью очистились кожные покровы. ЧБС/ЧПС – 0, BSA – 0, СОЭ – 3 мм/ч (по Вестергерну), СРБ – 1,3 мг/л, DAS=0,36, DAS28=0,77. Констатирована ремиссия (рис. 4).

За неделю до очередной, третьей, инъекции УСТ в начале июля 2014 г. в связи с развитием острой фолликулярной ангины с регионарным лимфаденитом МТ был отменен, в течение недели проведен курс антибактериальной терапии. После купирования признаков инфекции была проведена третья инъекция УСТ 45 мг. Неблагоприятных реакций не отмечалось. В дальнейшем лечение УСТ было успешно продолжено в виде монотерапии.

Через 5 мес (август 2014 г.) от начала терапии чувствует себя хорошо. Прибавил в массе тела, до 56 кг. Артрита и псориаза нет. ЧБС/ЧПС – 0, BSA – 0, СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,8 мг/л, DAS=0,32, DAS28=0,53. Ремиссия сохраняется.

Больная М., 52 лет. Обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2014 г. Длительность псориаза – 8 мес, длительность артрита – 6 мес. Начало с дактилита

IV пальца левой кисти, затем постепенное вовлечение правого запястья, коленных и плечевых суставов. Принимала различные НПВП без эффекта, однократно внутрисуставно вводился дипроспан.

При осмотре состояние удовлетворительное. Повышенного питания, масса тела 89 кг, рост 168 см, индекс массы тела (ИМТ) – 31,5. Псориатические бляшки в области волосистой части головы, туловища и конечностей: BSA – 9%, PASI – 8,7 балла (рис. 5). Артрит правого лучезапястного сустава, IV ПМФС левой кисти со сгибательной контрактурой, обоих коленных и плечевых суставов с ограничением движений. Острый дактилит IV пальца левой кисти (рис. 6). ЧБС – 8/5, ЧПС – 6/5, ИР – 14, DAS28=4,7, DAS=3,77. HAQ=0,625. Результаты лабораторных исследований: СОЭ – 18 мм/ч, уровень СРБ – 16 мг/л, HLA-B27 – положительный, РФ IgM <9,5 МЕ/мл. Значения глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинина – в пределах нормы. Проба Манту – отрицательная. При рентгенографии кистей выявлено сужение щелей отдельных суставов, единичная эрозия в области головки проксимальной фаланги IV пальца. По данным УЗИ суставов: признаки активного синовита в правом лучезапястном суставе и IV ПМФС левой кисти, тендовагинит сухожилия сгибателя IV пальца левой кисти.

Диагноз: ПСА, очень ранняя стадия, полиартрит стадии Пб, острый дактилит IV пальца левой кисти, HLA-B27 – положительный, активность умеренная (DAS=3,77), функциональный класс II. Псориаз бляшечный, прогрессирующая стадия.

Начата терапия МТ (методжект) в дозе 15 мг/нед, однако из-за повышения уровней печеночных трансаминаз в 2 раза доза методжекта не повышалась, а даже была снижена до 10 мг/нед на фоне постоянного приема гепатопротекторов. В связи с отсутствием эффекта, сохраняющейся активностью, плохой переносимостью МТ, после 3 мес монотерапии МТ к лечению был добавлен УСТ (стеллара) 45 мг подкожно по схеме (исходно, 4-я неделя, далее каждые 12 нед).

После 2 мес комбинированной терапии (УСТ 45 мг два введения и МТ 10 мг/нед): уменьшились признаки воспале-

ния суставов, увеличился объем движений в плечевых суставах. Площадь и выраженность поражения кожи уменьшились. ЧБС – 6/5, ЧПС – 4/3, СОЭ – 22 мм/ч, СРБ – 11,3 мг/л, уровни трансаминаз печени – в пределах нормы. HAQ – 0,75. BSA – 7,5%, PASI – 4. DAS28=4,35; DAS=2,83, что свидетельствует о сохранении умеренной активности заболевания.

После 4 мес комбинированной терапии (перед третьим введением УСТ) жалоб не предъявляет. Стала вести активный образ жизни. Похудела до 86 кг, ИМТ снизился до 30,5. Полностью от псориаза очистились кожные покровы, осталась небольшая гиперемия кожи в области волосистой части головы. Исчезли боли и припухлость суставов, восстановился объем движений в плечевых суставах (рис. 7). ЧБС/ЧПС – 0/0, BSA – 0,1%, СОЭ – 20 мм/ч, уровень СРБ – 3 мг/л. DAS28=2,32, DAS=1,1, HAQ – 0. Констатирована ремиссия. Нежелательных реакций не выявлено. Комбинированная терапия продолжена.

Заключение

Представленные клинические случаи демонстрируют, что при раннем ПСА с умеренной и высокой активностью применение УСТ в дозе 45 мг в рамках стратегии Т2Т способствует уменьшению проявлений периферического артрита, псориаза как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ, способствуя быстрому достижению ремиссии или МАБ. В целом УСТ в этой дозе хорошо переносится больными. Результаты применения УСТ, полученные в рамках клинической практики, совпадают с данными РКИ PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 [4, 20].

К настоящему времени получены сведения о том, что применение в рамках комбинированной терапии МТ и ингибиторов ФНО α увеличивает риск развития инфекционных заболеваний у больных, в то время как использование этих препаратов по отдельности его не повышает [21]. На основе представления об общих иммуносупрессивных механизмах действия ГИБП исследователи предположили, что использование комбинации УСТ с МТ в высокой дозе



Рис. 5. Больная М. Распространенный бляшечный псориаз, длительность 9 мес. Клинический осмотр до лечения

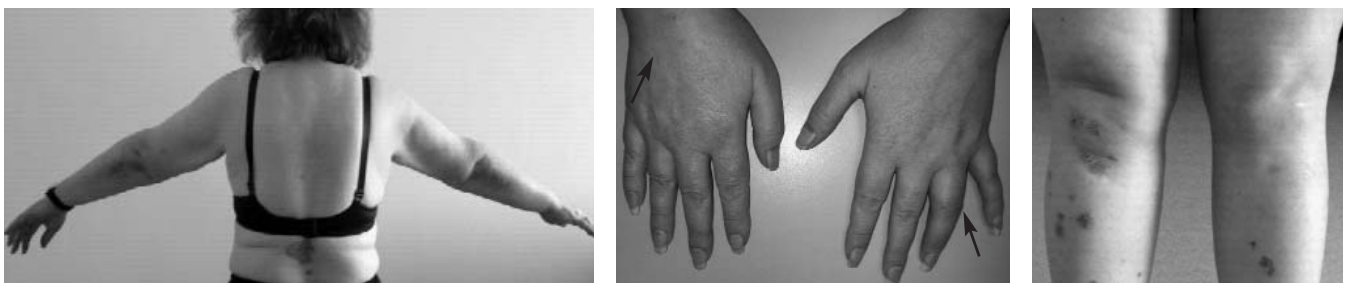


Рис. 6. Больная М. Длительность ПСА – 6 мес. Комбинированная терапия: УСТ + МТ. Клинический осмотр до лечения. Умеренная активность



Рис. 7. Больная М. через 4 мес комбинированной терапии УСТ (45 мг дважды, перед третьим введением) + МТ 10 мг/нед. Ремиссия

(20–25 мг/нед) также может увеличить риск развития инфекций. Действительно, в первом клиническом случае через 3 мес от начала комбинированной терапии МТ 25 мг + УСТ 45 мг мы наблюдали появление у пациента острой ангины, однако при отмене МТ подобных эпизодов не было, и в дальнейшем монотерапия УСТ была успешно продолжена.

Следует отметить, что, по данным крупного регистра биологических препаратов PSOLAR, у больных псориазом не отмечено повышения риска серьезных инфекций на фоне монотерапии УСТ по сравнению с применением ингибиторов ФНО α [22]. Противоречивыми являются сведения об увеличении частоты развития инфекции herpes zoster. Так, в исследовании Y. Umezawa и соавт. [23] было показано, что длительная биологическая терапия у больных псориазом способствует повышению частоты таких случаев по сравнению со среднепопуляционным показателем: через 1 год после начала терапии herpes zoster был выявлен у 1 из 39 больных, леченных инфликсимабом, у 2 из 65 – адалимумабом и 1 из 40 – УСТ. Ни у одного из наших больных случаев инфекции herpes zoster к настоящему времени не зафиксировано (наблюдение за пациентами продолжается).

Первый клинический случай показал, что применение комбинированной терапии УСТ и МТ в высокой дозе (20–25 мг/нед) сопровождалось возникновением инфекционного заболевания, однако отмена МТ позволила продолжить лечение УСТ в режиме монотерапии без снижения клинического эффекта. Второе клиническое наблюдение позволяет сделать вывод, что комбинация УСТ с МТ в низкой дозе – 10 мг/нед – хорошо переносится и не вызывает гепатотоксичности даже у пациента с отмечавшимся ранее повышением уровней трансаминаз печени на фоне монотерапии МТ. Кроме того, комбинированное лечение УСТ+МТ в низкой дозе позволяет поддерживать длительный стабильный эффект и не увеличивать дозу УСТ у пациентов с повышенным ИМТ. Это представляется актуальным, так как последние данные свидетельствуют о том, что при псориазе и ПсА чаще, чем при других заболеваниях, наблюдается

ожирение, которое оказывает существенное влияние не только на течение болезни, но и на результаты лечения [24]. Показано, что повышение ИМТ даже на 5% по сравнению с нормой является предиктором для недостижения МАБ у больных ПсА на фоне лечения ингибиторами ФНО α [25].

Представленные в рамках настоящего исследования результаты подтверждают, что УСТ может быть эффективно использован для терапии ПсА. Применение этого препарата, как и ингибиторов ФНО α , позволяет эффективно снижать выраженность клинических проявлений цитокин-опосредованных патологических процессов, предположительно за счет локальных изменений экспрессии цитокинов в очагах повреждений.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов», государственный регистрационный номер 01201454666, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование было представлено в виде устного доклада на Международном форуме университетской науки – 2014 совместно со II Международным конгрессом по биоревматологии (BRIC – GARN 2014 EURASIA) «Достижения фундаментальных наук и персонализированной медицины в решении проблем системного аутовоспаления» 5–7 июня 2014 г., Москва, Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 15–18 октября 2014 г., Москва, и на XII Всероссийской школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой 18–20 марта 2015 г., Москва.

ЛИТЕРАТУРА

- Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):702–9. doi: 10.1136/ard.2008.092767
- Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guerette B; ACCLAIM Study Investigators. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1898–906. doi: 10.3899/jrheum.100069
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–86. doi: 10.1002/art.24403
- McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71:107. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1841
- Inman RD, Davis JC Jr., Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–12. doi: 10.1002/art.23969
- Leonardi C, Kimball A, Papp K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
- Papp K, Langley R, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675–8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
- McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
- Ritchlin C, Gottlieb A, McInnes I, et al. Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1080–1.
- Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengoechea T, et al. High-avidity human IgG(kappa) monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996;14:845–51. doi: 10.1038/nbt0796-845
- Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005;23:1117–25. doi: 10.1038/nbt1135
- Renson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nature Biotech*. 2011;29:615–24. doi: 10.1038/nbt.1903
- Lupardus PJ, Garcia KC. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol*. 2008;382:931–41. doi: 10.1016/j.jmb.2008.07.051
- Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13:715–25. doi: 10.1016/S1074-7613(00)00070-4
- Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002;168:5699–708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
- Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376–80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376–80 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
- Richlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990–999 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
- Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63:382–90. doi: 10.1002/art.30117
- Papp K, Chevrier M, Calabro S, et al. Experience with ustekinumab in patients with psoriasis enrolled in a large, multicenter, prospective, disease-based registry Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2015, available online 9 Jan 2015.
- Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, et al. Risk of herpes zoster in psoriatic patients undergoing biologic treatment. *J Dermatol*. 2014;2(2):168–70. doi: 10.1111/1346-8138.12370
- Russolillo A, Iervolino S, Peluso R, et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;52(1):62–7. doi: 10.1093/rheumatology/kes242. Epub 2012 Sep 18.
- Di Minno R, Iervolino S, Lupoli A, et al. Obesity and the prediction of the minimal disease activity, a prospective study in psoriatic arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):145–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1845