

# Вопросы безопасности и оптимального дозирования ингибитора интерлейкина 17А (секукинумаб) при лечении псориатического артрита у пациента с сопутствующим вирусным гепатитом С

Губарь Е.Е., Коротаева Т.В., Старкова А.С., Урумова М.М.

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

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. Решающая роль в патогенезе ПсА отводится активации оси интерлейкин (ИЛ) 23/ИЛ17 [1]. Секукинумаб (СЕК) представляет собой полностью человеческие антитела, которые связываются с ИЛ17А человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний, в частности хронического вирусного гепатита В и вирусного гепатита С (ВГС), ограничивает применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении ПсА [2, 3].

Приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное лечение СЕК у пациента с ПсА и сопутствующим ВГС. Помимо аспектов безопасности применения СЕК при хроническом ВГС, обсуждаются вопросы оптимального дозирования препарата.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; хронический вирусный гепатит С; секукинумаб.

**Контакты:** Елена Ефимовна Губарь; [gubarelena@yandex.ru](mailto:gubarelena@yandex.ru)

**Для ссылки:** Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Старкова АС, Урумова ММ. Вопросы безопасности и оптимального дозирования ингибитора интерлейкина 17А (секукинумаб) при лечении псориатического артрита у пациента с сопутствующим вирусным гепатитом С. Современная ревматология. 2019;13(4):79–83.

## *The safety and optimal dosage of an interleukin-17A inhibitor (secukinumab) in the treatment of psoriatic arthritis in a patient with concomitant hepatitis C virus infection*

Gubar E.E., Korotaeva T.V., Starkova A.S., Urumova M.M.

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

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the group of spondylitides, which is associated with psoriasis. The decisive role is played by the activation of the interleukin (IL)-23/IL-17 axis in the pathogenesis of PsA [1]. Secukinumab (SEC) is a fully human antibody that binds to human IL-17A and neutralizes the activity of this cytokine. That the patient has concomitant diseases, chronic hepatitis B virus infection and hepatitis C viral (HCV) infection in particular, limits the use of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of PsA [2, 3]. The paper describes a clinical case that demonstrates the successful treatment with SEC in a patient with PsA and concomitant HCV infection. In addition to the safety aspects of the use of SEC to treat chronic HCV infection, the issues on optimal dosing of the drug are discussed.

**Keywords:** psoriatic arthritis; chronic hepatitis C virus infection; secukinumab.

**Contact:** Elena Efimovna Gubar; [gubarelena@yandex.ru](mailto:gubarelena@yandex.ru)

**For reference:** Gubar EE, Korotaeva TV, Starkova AS, Urumova MM. The safety and optimal dosage of an interleukin-17A inhibitor (secukinumab) in the treatment of psoriatic arthritis in a patient with concomitant hepatitis C virus infection. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):79–83.

**DOI:** 10/14412/1996-7012-2019-4-79-83

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. По современным представлениям, решающая роль в патогенезе ПсА принадлежит активации оси интерлейкин (ИЛ) 23/ИЛ17 [1].

Несмотря на огромные успехи, достигнутые при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) в лечении ПсА, сохраняется потребность в приме-

нии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) других групп. Оценка врачом имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний, в частности хронических инфекций, может оказать существенное влияние на терапевтическую тактику. Так, наличие у больного хронического вирусного гепатита В (ВГВ) рассматривается как прямое противопоказание для назначения иФНО $\alpha$  [2], а безопасность длительного применения анти-ФНО-терапии при хроническом вирусном гепатите С (ВГС) не доказана [3].

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В последние годы для лечения ПсА наряду с иФНОα применяются ингибиторы цитокинов ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17А, обладающих мощной «провоспалительной» активностью [1, 4]. Секукинумаб (СЕК) представляет собой полностью человеческие антитела, которые связываются с ИЛ17А человека и нейтрализуют его активность.

Данные о безопасности СЕК у пациентов с ПсА и ВГВ и ВГС практически отсутствуют, поскольку этих пациентов не включают в клинические исследования. В связи с этим особый интерес представляют случаи из клинической практики.

Успешное применение СЕК у пациента с ПсА и хроническим ВГС демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

**Пациент Ш.**, 32 лет, поступил в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2018 г. с жалобами на боль и припухлость в лучезапястном, коленном, голеностопном суставах, в суставах кистей и стоп, боль в нижней части спины и шейном отделе позвоночника воспалительного характера, высыпания на коже, сопровождающиеся зудом, повышение температуры тела до 39 °С.

Из анамнеза известно, что псориазом страдает с 17 лет. С 2012 г. пациента беспокоила эпизодическая боль в шее, с 2013 г. — боль в нижней части спины и в грудной клетке воспалительного характера, которая купировалась при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В 2014 г. впервые возник артрит голеностопных суставов. С февраля 2017 г. — ухудшение течения заболевания: развились асимметричный полиартрит, дактилит стоп, усилилась боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, периодически наблюдалось повышение температуры тела до 38 °С. Отмечалась непереносимость многих препаратов: терапия метотрексатом 10 мг/нед сопровождалась выраженной тошнотой и рвотой; лефлуномидом — слабостью, головокружением, болью в области сердца; метипредом 8 мг/сут — стоматитом. При применении отдельных НПВП (ибупрофен, кетонал) наблюдалась аллергическая реакция в виде крапивницы и бронхоспазма. На фоне внутривенного введения дексаметазона 10% развилась тотальная эритродермия.

В 2008 г. возникло сопутствующее заболевание — хронический ВГС, по поводу которого в течение 12 нед получал противовирусную терапию: софосбувир 400 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут. При определении РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) непосредственно после курса терапии в 2008 г. и в декабре 2017 г. — результат отрицательный, HCVAg — положительный.

В связи с высокой активностью заболевания, неэффективностью предшествующей терапии, пациент был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При поступлении: распространенный псориаз в прогрессирующей стадии, тяжелого течения BSA (Body Surface Area) — 60%; PASI (Psoriasis Area Severity Index) — 40,3, псориагическая ониходистрофия с поражением всех ногтевых пластин; присоединение вторичной инфекции — гнойничковое поражение кожи (гнойные выделения в лакунах под псориагическими бляшками). Суставной статус: артрит правого коленного, правого голеностопного, левого лучезапястного суставов, II и IV проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) правой кисти, осевой артрит суставов IV пальца левой кисти, артрит III дистального межфалангового сустава (ДМФС) левой стопы, дактилит III пальца правой стопы и I пальца левой

стопы; LEI (Leeds Enthesitis Index) — 4. У пациента были снижены значения следующих позвоночных индексов: модифицированный тест Шобера — 3,5 см, ротация в шейном отделе — 35/40°. Общая оценка заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 79 мм, оценка боли (ОБ) по ВАШ — 86 мм, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ — 80 мм. Выявлена высокая активность артрита и спондилита по следующим индексам: DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) — 70,7; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 7,0; ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, СРБ) — 5,3; DAS28 (Disease Activity Score) — 6,6. Отмечались высокие острофазовые показатели воспаления: СОЭ — 62 мм/ч (по Панченкову), высокочувствительный СРБ (вЧСРБ) — 122 мг/л. Обнаружен антиген HLA-B27.

По данным УЗИ тазобедренных суставов (ТБС) установлен двусторонний коксит: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа — 9,9 мм, слева — 8,7 мм (нормальные значения — до 7 мм). Имелись рентгенографические признаки: эрозивного артрита дистальных отделов стоп с явлениями остеолиза в V ПМФС справа и III ПМФС слева, околоуставные костные пролиферации в I межфаланговом суставе правой стопы и II ДМФС левой стопы; рентгенография таза: двусторонний сакроилит II стадии справа и III стадии слева по Kellgren.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и обследования установлен диагноз: псориагический спондилит, HLA-B27-позитивный, с поражением шейного и поясничного отделов позвоночника, двусторонний сакроилит II–III стадии, эрозивный полиартрит III стадии, с явлениями остеолиза в стопах, двусторонний коксит, дактилит, энтезит, активность высокая (BASDAI 7,0, DAPSA 70,7), функциональный класс 3.

В связи с высокой активностью заболевания, недостаточной эффективностью и плохой переносимостью проводившейся ранее терапии, наличием факторов неблагоприятного прогноза (коксит, тяжелое поражение кожи) пациенту было показано лечение ГИБП. Выбор терапии в данном случае был обусловлен наличием как тяжелого псориаза, так и сопутствующего заболевания (хронический ВГС). Исходя из тяжести псориаза, СЕК был назначен в дозе 300 мг, подкожно, по стандартной схеме: 1 раз в неделю №5 (период индукции), далее 300 мг — 1 раз в 4 нед (поддерживающая терапия). С учетом наличия вторичной инфекции (гнойничковое поражение кожи) до начала терапии СЕК пациенту был проведен курс антибиотикотерапии (ципрофлоксацин 1000 мг/сут № 10). Терапия СЕК была инициирована 25.01.2018 г. В стационаре была выполнена одна инъекция СЕК. Отмечались высокая эффективность препарата и быстрый ответ на терапию: уже после первой инъекции СЕК наблюдалась позитивная динамика, особенно в отношении тяжести псориаза (см. рисунок). Через 3 дня после первого введения СЕК уменьшилась боль в суставах и позвоночнике. Динамика BASDAI: 7,0 — 4,3; ОЗП: 79 — 30 мм; ОБ: 86 — 30 мм. Быстрый ответ на терапию совпадает с данными рандомизированных клинических исследований [5, 6] и нашего предыдущего наблюдения [7].

При контрольном обследовании через 3 мес терапии СЕК (информацию о течении заболевания получали по электронной почте) была достигнута минимальная активность ПсА: были купированы артриты и дактилит, боль в спине не беспокоила, псориаз полностью регрессировал, нормализовались СОЭ и уровень СРБ, улучшились показатели субъективной оценки пациентом активности заболевания и боли: ОЗП — 20 мм, ОБ — 20 мм.

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Через 4,5 мес терапии СЕК (июнь 2018 г.) ревматологом по месту жительства доза СЕК была уменьшена с 300 до 150 мг, что вызвало снижение эффективности терапии. Обострение ПсА возникло через 3 мес применения СЕК в дозе 150 мг: отмечалось возобновление боли в суставах и воспалительной боли в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника.

Потеря эффективности СЕК в сниженной дозе подтвердилась при контрольном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 28.02.2019 г. К этому времени пациент получал терапию СЕК в дозе 150 мг в течение 7,5 мес. При осмотре: артриты IV пястно-фалангового сустава (ПяФС) правой кисти и III ПяФС левой кисти, IV ДМФС левой кисти, голеностопных суставов, болезненны движения в ТБС, артриты III–IV ПМФС правой стопы и III ПМФС левой стопы, болезненна пальпация плюснефаланговых суставов обеих стоп, LEI – 3. Позвоночные индексы оставались в пределах нормы, за исключением ротации в шейном отделе – 45°. У пациента имелся ограниченный псориаз (BSA 1,5%), ониходистрофия (поражены 8 ногтевых пластин). ОЗП – 25 мм, ОБ – 36 мм, BASDAI – 2,9, DAPSA – 25,5 (умеренная активность), СОЭ – 3 мм/ч, вчСРБ – 4 мг/л. РНК HCV методом ПЦР – результат стабильно отрицательный (январь 2018 г., июнь 2018 г., январь 2019 г.). Рентгенография таза: прогрессирование сакроилиита (двусторонний III стадии); рентгенография шейного отдела позвоночника: формирование синдесмофита в C<sub>VI-VII</sub>.

Таким образом, терапия СЕК в течение года не привела к реактивации инфекции ВГС, но снижение дозы СЕК сопровождалось обострением заболевания.

**Обсуждение.** В последнее время вызывает озабоченность рост реактивации вирусных гепатитов, связанный с генно-инженерной биологической терапией (ГИБТ) [8, 9], что требует тщательного выбора ГИБП с минимальным риском возникновения инфекции. Согласно последним рекомендациям международного общества GRAPPA (The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [10], вопрос о терапии больных ПсА с сопутствующими ВГВ и ВГС остается открытым.

Сегодня получены убедительные доказательства существенной роли Th17-иммунного ответа в патогенезе широкого круга заболеваний человека [1], в том числе в иммунопатогенезе вирусных гепатитов [11]. Показано, что ИЛ17 занимает важное место в подавлении активности ВГВ и ВГС [12]. Можно предположить, что ингибция ИЛ17 при применении СЕК усиливает возможность репликации вирусов вследствие «избавления хозяина» (пациента) от противовирусной защиты.

В то же время, по современным представлениям, лечение ингибиторами ИЛ сопровождается меньшим риском развития серьезных инфекций, чем анти-ФНО-терапия [13, 14]. Согласно данным метаанализа С. Lu и соавт. [15], СЕК и устекинумаб продемонстрировали наибольшую безопасность при лечении псориаза и ПсА. Недавно были получены данные о благоприятном профиле безопасности препарата Козэнтикс® (СЕК) в реальной клинической практике при длительной терапии (5 лет) и на большом клиническом материале (более 150 тыс. пациентов) [16]. Число случаев серьезных инфекций составило 1,69 (1,8%) на 100 пациенто-лет [16].

Однако реактивация вирусного гепатита при применении СЕК возможна, особенно при отсутствии противови-



Пациент Ш., 32 лет, поражение кожи до (а) и после (б) первой инъекции СЕК

русной профилактики. В недавнем обзоре Н.У. Chiu и соавт. [11] обсуждается риск реактивации хронических ВГВ и ВГС у пациентов с псориазом, получающих терапию ингибитором ИЛ17А – СЕК. Авторы отмечают, что назначение СЕК без предшествующей противовирусной профилактики привело к реактивации ВГВ у 7 (15,2%) из 46 больных, а к реактивации ВГС – у 1 (7%) из 14. Подчеркивается необходимость тщательного мониторинга уровня вiremии и частого контроля содержания сывороточных трансаминаз у всех больных на фоне такой терапии.

Поскольку в литературе имеются единичные сообщения о применении СЕК у пациентов с сопутствующим ВГС [11], накопление опыта курации таких больных в обычной клинической практике представляется особенно актуальным. В настоящем наблюдении применение СЕК более года у пациента с ПсА и сопутствующим ВГС не вызвало реактивации вирусного гепатита. Противовирусная терапия была проведена пациенту 10 лет назад, непосредственно после выявления ВГС. В связи с отсутствием вiremии на момент инициации терапии СЕК противовирусной профилактики не потребовалось. В процессе лечения уровень вiremии контролировали 1 раз в 6 мес, и он оставался стабильно отрицательным.

Помимо безопасности применения СЕК при хронических вирусных гепатитах, мы хотели бы обсудить на примере нашего пациента вопросы оптимального дозирования препарата.

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Сегодня, в эпоху широкого применения ГИБП, проблема оптимизации терапии крайне актуальна, особенно у больных, достигших ремиссии. С целью снижения стоимости лечения, а также минимизации рисков нежелательных реакций при длительном применении ГИБП во всем мире изучаются вопросы модификации дозы или отмены ГИБП при достижении низкой/минимальной активности заболевания (Minimal Disease Activity, MDA) или ремиссии [17, 18]. Выполнены работы [17, 19], в которых оценивались частота и клинические предикторы успешной отмены ГИБП, но только у пациентов с ревматоидным артритом. Необходимо отметить, что даже в случае достижения стойкой ремиссии (6 мес) обострение РА в течение 1 года после отмены ГИБП наблюдалось у 50% пациентов. При этом лишь в одной работе, представленной в виде тезисов на Конгрессе Американской коллегии ревматологов в 2014 г., анализировались результаты снижения дозы ГИБП при лечении ПсА [20]. Однако эти данные относились к применению иФНОα.

Нам представляется, что модификация дозы ГИБП возможна не во всех случаях. Собственный опыт применения СЕК свидетельствует о необходимости соблюдения стандартных режимов дозирования и сохранения назначенной дозы препарата у больных с тяжелым псориазом. Наш пациент в связи с тяжелым поражением кожи получал СЕК в дозе 300 мг по стандартной схеме. Через 4,5 мес после инициации терапии СЕК, при достижении, согласно клиническим данным, MDA, ревматологом по месту жительства доза препарата была снижена до 150 мг, что спустя 3 мес привело к обострению артрита и спондилита. Известно, что у больных ПсА при тяжелом поражении кожи наблюдается высокий уровень ИЛ17 не только в измененной коже, но и в синовии [1]. Нельзя исключить, что у пациента сохранялся субклинический синовит или спондилит.

Критерии, согласно которым следует снижать дозу ГИБП или отменять их после достижения ремиссии или MDA при ПсА, не разработаны. Вероятно, для подтверждения ремиссии следует использовать не только клинические, но и визуализационные данные, поскольку с помощью УЗИ и магнитно-резонансной томографии суставов можно обнаружить субклиническое воспаление [21]. Было показано, что достоверно меньшее число пациентов достигают ремиссии/MDA по данным УЗИ, чем при оценке только клинических показателей [22]. Таким образом, имеется диссоциация между клиническими и визуализационными критериями ре-

миссии/MDA [22]. S. Ruta и соавт. [21] показали, что наличие у пациентов, достигших клинической ремиссии, субклинического синовита по данным УЗИ явилось предиктором обострения ПсА, которое в ближайшие 6 мес развивалось у таких больных в 11 раз чаще, по сравнению с теми, у кого воспалительные изменения при УЗИ не выявлялись. Более того, оказалось, что морфологические признаки воспаления в синовиальной оболочке (повышенное содержание CD68+, CD3+ и CD31+ клеток) ранее пораженных суставов у больных ПсА сохраняются даже при стойкой (6 мес) клинической и УЗИ-ремиссии [23]. Не исключено, что именно остаточный активный синовит (по данным гистологического исследования) у этих пациентов является причиной высокой частоты обострений ПсА после отмены ГИБП.

Другими аспектами этой проблемы, безусловно, являются как клиническая гетерогенность ПсА, так и отсутствие до настоящего времени реальных критериев его ремиссии. Так, во время ремиссии периферического артрита, дактилита, псориаза может сохраняться активный спондилит или выявляться энтезит. Было показано, что несоответствие между клиническими и УЗИ-данными особенно наглядно проявляется в отношении энтезита, дактилита и теносиновита и менее очевидно — в отношении артрита [22].

УЗИ-факторы прогноза достижения ремиссии и MDA находятся в стадии изучения. Этому вопросу посвящено исследование UPSTREAM [24], результаты которого помогут оптимизировать ГИБП при ПсА в реальной клинической практике.

Очевидно, следует согласиться с мнением о том, что необходимо накапливать опыт и идентифицировать пациентов, у которых можно успешно снизить дозу или полностью отменить ГИБП без развития последующего обострения ПсА [18]. Такой персонализированный подход будет способствовать снижению риска осложнений ГИБП.

Целесообразно проведение исследований, посвященных отмене ГИБП у больных ПсА с учетом комбинации клинических, ультразвуковых и морфологических показателей достижения ремиссии/MDA.

*Исследование проводилось в рамках научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориазического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.*

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68–86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68–86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
2. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67 Suppl 3:iii2-25. doi: 10.1136/ard.2008.100834.
3. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of antitumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1700-11. doi: 10.1093/rheumatology/ker190. Epub 2011 Jun 20.
4. Коротаева ТВ. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):346-51. [Korotaeva TV. Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(3):346-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-346-351
5. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoA1412679.
6. 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.
7. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):667-70. [Gubar' EE, Loginova EYu, Korotaeva TV. Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):667-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670
8. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1295-303. doi: 10.1111/bjd.12461.
9. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274.
10. 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.
11. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Oct 10;98(9):829-834. doi: 10.2340/00015555-2989.
12. Huang Z, van Velkinburgh JC, Ni B, Wu Y. Pivotal roles of the interleukin-23/T helper 17 cell axis in hepatitis B. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):894-901. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02764.x. Epub 2012 Feb 19.
13. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015 Jul;14(7):706-14.
14. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):83-98.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.024. Epub 2016 May 12.
15. Lu C, Wallace B, Fu W, et al. Efficacy and Safety of Novel Targeted Synthetic DMARD and Biological DMARD in Active Psoriatic Arthritis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(suppl 10):696.
16. Beodhar AA, Gladman DD, McInnes IB, et al. Post-Marketing Safety of Secukinumab in Adult Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Cumulative Analysis across >96,000 Patient-Treatment Years Exposure [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10):2582
17. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, et al. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1847-1856. doi: 10.1093/rheumatology/kew464.
18. Moverley AR, Coates LC, Helliwell PS. Can biologic therapies be withdrawn or tapered in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S51-3. Epub 2013 Oct 4.
19. Brahe CH, Krabbe S, Ostergaard M, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care – 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1; 58(1):110-119. doi: 10.1093/rheumatology/key244.
20. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 16;3(1):e000395. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000395. eCollection 2017.
21. Ruta S, Marin J, Felquer ML, et al. Utility of Power Doppler Ultrasound-detected Synovitis for the Prediction of Short-term Flare in Psoriatic Patients with Arthritis in Clinical Remission. *J Rheumatol*. 2017 Jul; 44(7):1018-1023. doi: 10.3899/jrheum.161347. Epub 2017 May 1.
22. Husic R, Gretler J, Felber A, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1529-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203073. Epub 2013 Jun 5.
23. Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, et al. Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission? *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1228-1236. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210424. Epub 2017 Jan 24.
24. Canzoni M, Piga M, Zabotti A, et al. Clinical and ultrasonographic predictors for achieving minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis: the UPSTREAM (Ultrasound in Psoriatic arthritis TREATment) prospective observational study protocol. *BMJ Open*. 2018 Jul 10;8(7):e021942. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021942.

Поступила 27.08.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.