

# СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

*М. С. Звоноренко, Е. В. Калинина, И. В. Кострюкова, А. Р. Бабаева*

## Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных с псориазом. При псориатическом артрите главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах – телах позвонков (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сacroилит) [4, 5].

Этиология и патогенез. Заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию псориаза и псориатического артрита: более 40 % больных псориатическим артритом имеют родственников первой степени родства, страдающих этими заболеваниями. Псориаз и псориатический артрит считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующими гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ)-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ряда хемокинов [4, 6].

Эпидемиология. Псориатический артрит развивается у 5–42 % пациентов с псориазом. Псориаз относят к распространенным хроническим заболеваниям, которые к 2020 г., по прогнозам ВОЗ, станут ведущими причинами инвалидности во всем мире, что представляет собой угрозу для здоровья населения и состояния национальных экономик различных стран. Псориатический артрит может развиваться в любом возрасте, часто страдает трудоспособная часть населения. Псориатический артрит характеризуется разнообразными клиническими проявлениями. У 70 % больных псориаз появляется раньше поражения опорно-двигательного аппа-

рата, у 20 % – одновременно, у 15–20 % больных – псориатический артрит возникает до первых клинических проявлений псориаза [4, 5].

Классификация. В настоящее время выделяют 5 клинических форм псориатического артрита:

1. Преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, дистальная форма.
2. Асимметричный моно-олигоартрит.
3. Симметричный полиартрит, ревматоидоподобная форма.
4. Псориатический спондилит.
5. Мутилирующий артрит.

Клиническая картина. Клинические симптомы псориатического артрита с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, дистальная форма, характеризуются классическим изолированным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп. Данная форма наблюдается у 5 % больных псориатическим артритом. Вовлечение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп наряду с другими суставами часто наблюдают при других клинических вариантах псориатического артрита. Пациенты предъявляют жалобы на боль, припухлость суставах кистей и стоп, коленных, голеностопных, реже плечевых, локтевых и тазобедренных, или равномерную припухлость всего пальца кистей и стоп. Одновременно могут наблюдаться боли в области пяток при ходьбе, в месте прикрепления ахилловых сухожилий, а также боль в любом отделе позвоночника, преимущественно в шейном или пояснично-крестцовом, которая возникает в ночное время, уменьшается после физических упражнений или приема нестероидных противовоспалительных препаратов, боль в грудной клетке при дыхании. У большинства пациентов, которые предъявляют данные жалобы, имеется псориаз кожи и/или ногтей на момент осмотра либо семейный анамнез по псориазу. У части больных перечисленные жалобы возникли спонтанно, примерно у трети – после

травмы, значительной физической или эмоциональной перегрузки.

Необходимо отметить, что боль в позвоночнике у большинства больных может быть незамеченной в течение длительного времени [1, 7].

Диагноз псориатического артрита рекомендуется устанавливать на основании критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006), согласно которым, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий [5, 8]:

	Баллы
1. Псориаз:	
- псориаз в момент осмотра	2
- псориаз в анамнезе	1
- семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей:	
точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме метода латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
- припухлость всего пальца в момент осмотра	1
- дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагноз спондилита при псориатическом артрите рекомендуется устанавливать на основании наличия двух из трех представленных ниже признаков:

1. Наличие воспалительной боли в спине по критериям ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society – международное общество по изучению спондилоартритов, а также перемежающейся боли в ягодицах.

2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

3. Признаки двустороннего сакроилеита 2-й стадии и выше или одностороннего 3-й стадии и выше (по Kellgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты в позвоночнике.

4. Выявление МРТ-активного сакроилеита (остеит/отек костной ткани в области крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR с подавлением жира).

Критерии ASAS для воспалительной боли в спине (2009): боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью, длительностью более 3 месяцев, присутствуют 4 из 5 нижеследующих признаков [5, 8]:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Минимальная активность псориатического артрита признается при наличии любых 5 из 7 нижеследующих критериев:

- число болезненных суставов  $\leq 1$ ;
- число припухших суставов  $\leq 1$ ;
- оценка боли пациентом  $\leq 15$  мм; оценка заболевания пациентом  $\leq 20$  мм; HAQ  $\leq 0,5$ ;
- число воспаленных энтезисов  $\leq 1$ , где число болезненных суставов из 68, число припухших суставов из 66, оценка боли пациентом – по Визуальной Аналоговой Шкале (0–100 мм), оценка активности заболевания пациентом – по Визуальной Аналоговой Шкале (0–100 мм), HAQ [Health Assessment Questionnaire] – функциональный индекс качества жизни.

Активный псориатический артрит – это  $\geq 1$  число болезненных суставов/число припухших суставов и/или болезненный энтезис и/или дактилит и/или воспалительная боль в спине (спондилит).

Неблагоприятные прогностические факторы – полиартрит ( $\geq 5$  число болезненных суставов/число припухших суставов), наличие эрозий при рентгенографическом обследовании, повышение СОЭ/СРБ, дактилит, функциональные нарушения.

Фармакотерпия. Цель лекарственной терапии псориатического артрита – достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний [5, 6].

Для лечения больных с псориатическим артритом применяют нестероидные противовоспалительные препараты, локальные глюкокортикоиды, вводимые внутрисуставно либо периартикулярно, системную иммуносупрессивную терапию, которая подразделяется на стандартную болезнь-модифицирующую терапию (так называемые «стандартные базисные средства») и генно-инженерную биологическую терапию.

При псориатическом артрите эффективность лечения рекомендуется оценивать каждые 3–6 месяцев, решение об изменении или продолжении лечения принимается в зависимости от достижения ремиссии или минимальной активности псориатического артрита.

Нестероидные противовоспалительные препараты у больных с активным псориатическим артритом применяются как средства симптоматической терапии для уменьшения симптомов артрита, энтезита, дактилита, спондилита [5].

Доказательств эффективности системных глюкокортикоидов, основанных на данных рандомизированных клинических исследований, нет. Системное лечение псориатического артрита глюкокортикоидами не рекомендовано в связи с высоким риском обострения (утяжеления) псориаза и прогрессирования суставной деструкции, а также вследствие частого развития других нежелательных явлений. В отдельных случаях возможно использование глюкокортикоидов в низких дозах коротким курсом в качестве bridge-терапии. Современные клинические рекомендации рассматривают глюкокортикоиды как средства для локальной терапии артрита и энтезита при псоритаическом артрите [5, 6, 7].

Системные иммунодепрессанты являются обязательным компонентом фармакотерапии псориатического артрита (ПсА).

Метотрексат рассматривается как препарат первой линии при ПсА. Рекомендуется начинать прием метотрексата с дозы 10–15 мг/нед. с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели (не более 25 мг/нед.) в зависимости от эффективности и переносимости (контроль гемограммы и биохимических показателей!). На фоне лечения метотрексатом обязателен прием фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг, но не более 25 мг в неделю через 24 часа после приема (введения) метотрексата.

Циклоспорин рассматривается как альтернатива метотрексату при высокой и умеренной активности ПсА в сочетании с тяжелыми формами псориаза, включая пустулезный псориаз и эритродермию. Лечение данным препаратом проводят в суточной дозе 2,5–5 мг/кг на 1 кг массы тела в 2 приема. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. Комбинированное лечение метотрексатом и циклоспорином не рекомендуется в связи с высоким риском развития нежелательных явлений.

Лефлуномид наряду с метотрексатом рассматривается как стандартный базисный препарат для лечения ПсА. Схема его применения отличается от таковой при ревматоидном артрите. Начальная доза составляет 100 мг (5 таблеток) однократно в течение 3 дней, затем переходят на поддерживающее лечение 10–20 мг 1 раз в день. На фоне лечения рекомендуется оценка нежелательных явлений, контроль АД, функции печени и общего анализа крови.

Сульфасалазин также включен в стандартное лечение ПсА. Рекомендованная лечебная доза не должна быть менее 2 г в сутки, максимальная доза может достигать 4 г в сутки. Действие сульфасалазина оценивают через 6–8 недель, наибольший эффект наступает через 12–16 недель. Необходим мониторинг гемограммы в связи с влиянием этого препарата на миелогенез.

### **Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)**

Перед назначением генно-инженерных биологических препаратов обязательным является скрининг на туберкулез. Он включает исследование тубинфицированности: проба Манту или диаскин-тест (применяются в РФ) либо квантифероновый тест или TSPOT (применяются зарубежом), а также рентгенография легких в двух проекциях или компьютерная томография грудной клетки. Скрининг на туберкулез должен проводиться каждые 6 месяцев у пациентов, находящихся на биологической терапии. По результатам проведенного скрининга врач-фтизиатр дает заключение о возможности начала (продолжения) терапии генно-инженерными биологическими препаратами или, в случае выявления туберкулезной инфекции, необходимости проведения специфиче-

ской противотуберкулезной терапии. Характер противотуберкулезной терапии и ее сроки также определяет фтизиатр [4, 5, 9].

Полученные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что ингибирование биологических каскадов ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза и псориатического артрита, прежде всего, ФНО-альфа, позволяет достичь значительного эффекта в отношении клинических проявлений ПсА и замедлить прогрессирование эрозивного процесса в суставах. Имеются предположения об участии в патогенезе ПсА иных цитокинов, играющих важную роль в процессах повреждения костной ткани. В связи с этим в качестве новой мишени терапии ПсА рассматривается ИЛ-17, продуцируемый иммунными клетками – Т-хелперами 17-го типа, индуцируемые ИЛ-23. Разработан ряд новых ЛС, ингибирующих ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб), ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб), рецептор ИЛ-17А (бродалумаб) и ИЛ-23 (гуселкумаб и тилдракизумаб), которые в контролируемых клинических испытаниях показали высокую эффективность в лечении псориаза и ПсА [2, 3].

На сегодняшний день опубликованы результаты 11 масштабных клинических исследований (4 – II фазы; 7 – III фазы), в которых изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни ингибитора ИЛ-17 секукинумаба (препарат козэнтикс) в дозе 150/300 мг подкожно в целом более чем у 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза (бляшечный, ладонно-подошвенный, псориаз волосистой части головы, псориатическая ониходистрофия) и псориатическим артритом. Наиболее крупными из них были FIXTURE (n = 1306), SCULPTURE (n = 965), ERASURE (n = 738) и CLEAR (n = 669). Различный дизайн, адекватный контроль и исследование всех значимых аспектов применения ГИБП позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности секукинумаба. Следует подчеркнуть, что при псориазе одним из важных аспектов является быстрота наступления клинически значимого эффекта, которая для ГИБП может варьировать в достаточно широких пределах (в ряде случаев – до 12–24 недель). Во всех исследованиях секукинумаба было показано, что при псориазе

гладкой кожи снижение среднего показателя PASI на 50 % отмечается уже на 3–4-й неделе, а при псориатическом артрите улучшение наступает через 1 неделю [3, 5, 8].

Учитывая тот факт, что именно у пациентов с тяжелыми формами псориаза чаще развивается псориатический артрит, терапия, направленная на параллельное купирование кожного процесса и активности артрита, наиболее обоснована. Эффективность секукинумаба в лечении псориатического артрита установлена в двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. При рассмотрении псориаза в свете системности воспалительного процесса определяющим фактором является тяжесть поражения гладкой кожи.

Адекватное и своевременно начатое лечение определяет прогноз в отношении не только кожного поражения, но и купирования системного воспалительного процесса, в том числе суставных и внесуставных проявлений. При этом выбор базисной терапии определяется не только фенотипом основного заболевания, но и наличием коморбидной патологии.

Основная цель лечения – улучшение качества жизни и сохранение трудоспособности пациентов. Стандартную базисную и биологическую терапию целесообразно проводить в соответствии со стратегией «*treat to target*» (лечение до достижения цели), которая предполагает длительное использование лекарственных средств, относящихся к болезнь-модифицирующим препаратам. Как известно, «идеальный» препарат должен проявлять высокую терапевтическую эффективность, при этом не вызывать нежелательных явлений, т. е. иметь хорошую переносимость. Как показывает реальная практика, традиционные иммунодепрессанты не всегда позволяют достичь цели лечения, при этом достаточно часто пациенты прекращают их прием из-за плохой переносимости. С учетом частой рефрактерности псориатического артрита и недостаточной приверженности пациентов к лечению иммунодепрессантами реализация стратегии «лечения до достижения цели» представляет серьезные трудности.

Для иллюстрации приведенных выше данных приводим собственное клиническое наблюдение пациента с псориатическим артритом.

Пациент К., 1981 г. р., находится на диспансерном наблюдении у ревматолога с 2017 г. С 20-летнего возраста страдает псориазом. Долгое время лечился у дерматовенеролога, получал местную терапию, терапию системными глюкокортикостероидами (дексаметазон 8 мг парентерально). Со слов пациента, такая терапия назначалась стационарно, но пациент самостоятельно продолжил инъекции дексаметазона в амбулаторных условиях в течение последующих 2 лет, доза дексаметазона варьировала от 2 до 4 мг в/м ежедневно. В течение последних 3 лет беспокоят боли и периодически припухлость в коленных и голеностопных суставах, боли плечевых, тазобедренных суставах, ограничение подвижности преимущественно в плечевых, тазобедренных суставах, выраженная скованность в утренние часы, по поводу которых постоянно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В 2017 г. впервые была назначена базисная терапия метотрексатом – 25 мг в неделю, продолжал прием НПВП. По данным лабораторных исследований, имело место повышение С-реактивного белка, ускорение СОЭ до 30 мм в час. В результате проведенных инструментальных методов исследования выявлен асептический некроз головок обеих бедренных костей, энтезопатии плечевых, локтевых суставов. Таким образом, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось прогрессирование заболевания: усиление суставного синдрома, увеличивалась площадь поражения кожи. В 2018 г. пациент поступил в клинику факультетской терапии на базе ГУЗ «Клиническая больница № 4.

При осмотре жалобы на боли воспалительного характера в плечевых, коленных, тазобедренных суставах, ограничение подвижности в плечевых, тазобедренных суставах, боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность в позвоночнике, боли и отечность голеностопных суставов. Состояние ближе к относительно удовлетворительному. Псориазические высыпания на коже груди, живота, разгибательных поверхностях нижних и верхних конечностей по типу эритродермии. Индекс PASI составил 10,3 балла. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. ИМТ = 38. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита

умеренно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Сердце – тоны ритмичные, ясные, ЧСС 80 в минуту, АД 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Стул регулярный без примесей. Отеков нет.

St. localis: голеностопные суставы деформированы за счет экссудативных явлений, пальпация их болезненна, активные и пассивные движения в них ограничены. Имеется локальная болезненность при пальпации мягких тканей в области плечевых суставов, больше справа. Активные движения в правом плечевом суставе, особенно отведение руки, ограничены из-за болей. На основании жалоб пациента, истории заболевания, клинико-лабораторных, инструментальных данных был установлен диагноз:

Псориазический артрит, полиартрит с поражением плечевых, тазобедренных, голеностопных суставов, активность 3, DAS 28 5,41, PASI 10,3, рентгенологическая стадия III. Теносиновит длинной головки бицепса, синовит правого плечевого сустава. Тендинит сухожилия надостной мышцы с развитием подакромиального импинджмент синдрома. Гормонозависимость. Асептический некроз головок обеих бедренных костей. Вторичный остеоартроз тазобедренных суставов, рентгенологическая стадия III. ФК III. Псориаз, псориазическая эритродермия. Артериальная гипертензия степень 2, риск 3. Стеатогепатоз. Нарушение пуринового обмена. МКБ. Микролиты левой почки. ХБП С1. Ожирение 2 ст. (ИМТ 38).

С учетом неэффективности стандартной базисной и противовоспалительной терапии, было рекомендовано проведение терапии генно-инженерным биологическим препаратом – ингибитором интерлейкина-17 секукинумабом (козентикс). В июле 2019 г. после исключения латентного туберкулеза (отрицательный диаскин тест, рентгенография ОГК без патологии) пациенту была проведена инициация биологической терапии-5 инъекций секукинумаба по 300 мг п/к, с последующим введением препарата 1 раз в месяц. Следует отметить, что уже после 2-й инъекции секукинумаба, пациент отметил уменьшение болей в плечевых, голеностопных,

коленных суставах, увеличение объема движений в суставах. Значительно сократилась площадь поражения кожи. Через 3 месяца терапии была достигнута умеренная клинико-лабораторная активность заболевания: снижение индекса PASI 10,3 до 6,7, индекса DAS 28 с 5,41 до 4,1. Кроме того, нормализовались показатели СРБ и СОЭ. В связи со снижением активности псориатического артрита и уменьшением площади кожных проявлений, стала возможной подготовка к проведению планового эндопротезирования тазобедренных суставов.

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует типичную картину высокоактивного псориатического артрита, резистентного к монотерапии стандартным болезнью-модифицирующим препаратом (метотрексатом) в полной дозе. Важно подчеркнуть, что у наблюдаемого нами пациента имеет место целый ряд коморбидных заболеваний, влияющих на течение и тяжесть суставного поражения. Кроме того, в реальной клинической практике зачастую наблюдается позднее применение иммунодепрессантов и бесконтрольное использование пациентами симптоматической терапии, в том числе глюкокортикоидов, что, безусловно, ухудшает прогноз и ведет к развитию глюкокортикоидного остеопороза, асептического некроза костей. Согласно современным рекомендациям по ведению

пациентов с псориатическим артритом, наличие высокой и даже умеренной активности заболевания является показанием к применению генно-инженерной терапии, которая может использоваться в режиме комбинированной терапии либо монотерапии. У наблюдаемого нами пациента биологическая терапия была назначена ввиду неэффективности метотрексата. Однако этот препарат не был отменен, а биологический агент (секукинумаб) был назначен в дополнение к метотрексату, т. к. такой режим вследствие синергизма иммунодепрессантов разного действия позволяет добиться более быстрого и стойкого результата. Как следует из приведенного наблюдения, уже на стадии инициации был получен клинический эффект в виде существенного уменьшения выраженности суставного синдрома, а впоследствии была достигнута и нормализация основных острофазовых показателей воспаления. В заключение необходимо отметить, что более широкое использование инновационных препаратов для лечения псориатического артрита и других воспалительных заболеваний суставов позволяет реализовать современную концепцию «лечение до достижения цели», которая направлена на улучшение исходов заболевания, а, следовательно, – на предупреждение необратимых структурных и функциональных нарушений при ревматических заболеваниях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Коротаева, Т. В.* Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т. В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (6). – С. 650–659.
2. *Костарева, О. С.* Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени/ О. С. Костарева, А. Г. Габдулхаков // Успехи биологической химии. – 2019. – Т. 59. – С. 393–418.
3. *Круглова, Л. С.* Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза / Л. С. Круглова, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26 (2). – С. 5–12.
4. *Кубанова, А. А.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению псориатического артрита / А. А. Кубанова, Е. Л. Насонов, В. И. Мазуров по поручению группы экспертов АРР // Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии». – 2016.
5. *Насонов, Е. Л.* Рекомендации по лечению псориатического артрита / Е. Л. Насонов, Т. В. Коротаева по поручению группы экспертов АРР // Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии». – 2013.
6. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т. В. Коротаева [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – № 12 (2). – С. 22–35.
7. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: GEOTAR-Media, 2011. – 752 с.
8. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L. Gossec [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71 (1). – P. 4–12.
9. Nail Involvement as a Predictor of Concomitant Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis / A. Langenbruch [et al.] // The British Journal of Dermatology. – 2014. – Vol. 171 (5). – P. 1123–1128.