



А. Р. Бабаева

Спондилоартриты: алгоритмы ведения и опыт таргетной терапии

А. Р. Бабаева, зав. кафедрой¹

Е. В. Калинина, доцент кафедры¹

М. С. Звоноренко, аспирант кафедры¹

Е. В. Щербинина, главный врач²

И. В. Брамник, зам. главного врача по лечебной работе²

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

²ГУЗ «Клиническая больница № 4», г. Волгоград

Spondyloarthritis: management algorithms and experience of target therapy

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, E. V. Shcherbinina, I. V. Bramnik

Volgograd State Medical University, Clinical Hospital No. 4; Volgograd, Russia

Резюме

В статье представлены современные данные по алгоритмам ведения пациентов с наиболее распространенными формами спондилоартрита — анкилозирующим спондилитом, аксиальным спондилоартритом и псориатическим артритом, основанные на действующих национальных и европейских рекомендациях. Проведен анализ инновационных подходов к патогенетической терапии спондилоартритов с особым вниманием на ингибирование интерлейкина-17 с помощью препарата секукинумаб. Наряду с данными литературы приведен собственный клинический опыт применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом, аксиальным спондилоартритом и псориатическим артритом. Показано, что секукинумаб позволяет повысить качество лечения и достичь клинической ремиссии у пациентов с высокой активностью заболевания и неблагоприятными факторами прогноза. В связи с высокой эффективностью и безопасностью лечения обсуждается целесообразность применения секукинумаба в качестве биологического агента первой линии при недостаточном ответе на стандартный базисный препарат.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, секукинумаб.

Summary

The article presents current data on algorithms for managing patients with the most common forms of spondylarthritis — ankylosing spondylitis, axial spondylarthritis and psoriatic arthritis, based on existing national and European recommendations. The analysis of innovative approaches to the patho-genetic therapy of spondyloarthritis with special attention to the inhibition of interleukin-17 using the drug secukinumab. Along with the literature data, there is a clinical experience of using secukinumab in patients with ankylosing spondylitis, axial spondylarthritis, and psoriatic arthritis. It has been shown that secukinumab can improve the quality of treatment and achieve clinical remission in patients with high disease activity and adverse prognostic factors. In connection with the high efficacy and safety of treatment, the feasibility of using secukinumab as a first-line biological agent with insufficient response to a standard basic drug is discussed.

Key words: spondylarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, secukinumab.

Спондилоартриты (СПА), представленные в МКБ-10 в рубрике «Спондилопатии» (шифр М45 — М49), — это группа генетически связанных заболеваний с общими клиническими чертами и их перекрестом между нозологическими формами, а также с накоплением этих заболеваний в семьях.

Клинические формы СПА представлены такими заболеваниями, как недифференцированный СПА, аксиальный СПА (аксСПА), анкилозирующий спондилит (АС), СПА при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), СПА при болезни Рейтера и других реактивных артритах (ассоциированный с урогенитальной, кишечной либо респираторной инфекцией), СПА при псориазе (псориатический спондилит, псориатический артрит-ПсА).

Общие черты СПА:

- воспалительная боль в позвоночнике;
- поражение периферических суставов обычно по типу асимметричного олигоартрита нижних конечностей;
- поражение сухожильно-связочного аппарата;
- семейный анамнез;
- поражение кожи, глаз (передний увеит);

- наличие тканевого антигена HLA-B 27 (+);
- сакроилиит — воспаление подвздошно-крестцовых сочленений.

Воспалительная боль в спине — это основной клинический признак спондилоартритов, она может быть подтверждена наличием четырех критериев из пяти нижеперечисленных: возраст появления боли — менее 40 лет, постепенное начало, улучшение после выполнения физических упражнений, отсутствие улучшения в покое, ночная боль.

Группа аксСПА подразделяется на две клинические категории: нерентгенологический аксиальный спондилоартрит и рентгенологический СПА, в том числе соответствующий диагнозу АС [10].

Аксиальный спондилоартрит (аксСПА) — воспалительное ревматическое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующееся поражением позвоночника и (или) илеосакральных сочленений. Термин «аксСПА» распространяется на пациентов с рентгенологическим сакроилиитом (АС или рентгенологический СПА) и без признаков сакроилиита (нерентгенологический СПА).

Диагноз «аксСпА» устанавливается на основании классификационных критериев 2009 года международной группы по изучению спондилоартритов ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) для аксСпА [10]. При этом аксСпА не следует рассматривать как синоним диагноза раннего дорентгенологического АС. Это понятие шире, оно включает разные варианты поражения. Так, по данным Rudwaillet [10], в группе аксСпА больше женщин — 58 %, при аксСпА реже обнаруживается ассоциация с HLA-B27, а также повышение С-реактивного протеина (СРП) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Трансформация в АС через 2 года наблюдается лишь у 12 %, через 10 лет — у 60 % пациентов. Следует подчеркнуть, что признаки отека костного мозга, которые рассматриваются как доказательство сакроилиита, могут быть обнаружены у 41 % пациентов с механической болью в спине. Кроме того, при аксСпА ниже эффективность ингибиторов ФНО- α . Таким образом, аксСпА рассматривается как заболевание, которое с высокой вероятностью может трансформироваться в АС либо другую форму СпА, например в ПсА. Предикторы трансформации аксиального СпА в АС: мужской пол, высокий уровень СРП, наличие антигена HLA-B27.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и (или) позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [6].

Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани (в противоположность эрозированию при ревматоидном артрите), что проявляется ростом синдесмофитов (и [или] энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов.

Достоверный диагноз АС может быть установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), которые включают три клинических критерия:

1. боль в нижней части спины, уменьшающаяся после физических упражнений, но сохраняющаяся в покое (в течение более 3 месяцев),
2. ограничение движений в поясничном отделе позвоночника — как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости,
3. ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц, а также один рентгенологический критерий: сакроилиит: двусторонний (стадия ≥ 2) или односторонний (стадия 3–4).

Правило пользования: один клинический плюс один рентгенологический критерий позволяют установить достоверный АС; только клинические критерии либо только рентгенологический критерий — вероятный АС.

Активность АС и аксСпА рекомендовано оценивать по индексам BASDAI и ASDAS, которые позволяют верифицировать не только тяжесть заболевания, но и эффективность проводимой терапии [6, 7].

Диагностика другой весьма распространенной формы СпА — псориатического артрита (ПсА) — основана на классификационных критериях CASPAR (2006), которые включают основной критерий — это признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит, энтезит) и 3 балла или более из следующих пяти категорий: псориаз (в момент осмотра — 2 балла, в анамнезе или в семье — 1 балл); ониходистрофия — 1 балл; отрицательный РФ — 1 балл; дактилит при осмотре или в анамнезе — 1 балл; рентгенологические признаки остеопротекции по типу краевых разрастаний — 1 балл. Для оценки активности ПсА могут быть использованы индексы DAPSA, DAS28 (при периферической форме), BASDAI (при аксиальной форме поражения) [6, 10].

Следует подчеркнуть, что для своевременной и правильной диагностики СпА и верификации его клинической формы необходимо соблюдение современных рекомендаций, которые регламентируют следующий алгоритм на уровне первичного звена [9]. Пациенты с хронической болью в спине более 3 месяцев и дебютом боли в возрасте до 45 лет должны быть направлены на обследование к ревматологу при наличии у пациента хотя бы одного из следующих признаков:

- воспалительная боль в спине;
- HLA B 27;
- сакроилиит (МРТ или рентгенологически);
- периферические поражения (артрит, энтезит, дактилит);
- внесуставные поражения (псориаз, ВЗК, увеит);
- семейный анамнез по СпА;
- хороший эффект НПВП;
- повышенные острофазовые показатели (СРБ, СОЭ).

Дальнейшее обследование и ведение пациентов с недифференцированным или ранним СпА должны проводиться в соответствии с алгоритмом диагностики предполагаемой формы заболевания [9].

Как известно, врач-ревматолог при ведении пациентов с воспалительными спондилопатиями руководствуется утвержденными стандартами оказания первичной и специализированной помощи этой категории больных, а также национальными клиническими рекомендациями под ред. акад. Е. Л. Насонова, которые были обновлены в 2017 году [6]. Кроме того, в 2015 году были опубликованы рекомендации EULAR по ведению ПсА [10] а в 2016-м были утверждены обновленные международные рекомендации ASAS-EULAR по ведению аксиального СпА (ASAS-EULAR, 2016) [11]. Действующие клинические рекомендации EULAR по ведению аксСпА включают пять основополагающих принципов и 13 рекомендаций. Согласно указанным рекомендациям при ведении пациентов аксСпА необходимы персонализированный подход, адекватный мониторинг и достижение терапевтической цели. Лечение должно быть комплексным с обязательным включением нефармакологических методов. Отмечена центральная роль НПВП в стартовой терапии аксСпА, при этом анальгетикам, ГК и традиционным синтетическим БПВП (сульфасалазину) отведена второстепенная роль в лечении аксСпА. Важным пунктом

обновленных рекомендаций является включение ГИБП (ингибиторы ФНО- α , ингибиторы ИЛ17) у пациентов с высокой активностью. Кроме того, показанием к применению ГИБП являются рецидивирующий либо резистентный увеит, коксит без учета активности АС, стойкие периферические артриты и (или) энтезиты при неэффективности лечения сульфасалазином в дозе 2–3 г в течение 3 месяцев и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК).

Указано, что при недостаточной эффективности лечения необходимо переключение с ингибитора ФНО- α на ингибитор ИЛ-17А. Следует отметить, что достижение ремиссии не является основанием для отмены терапии ГИБП. В этом случае возможно снижение суммарной курсовой дозы, что, как правило, достигается удлинением интервалов между введениями [11].

Что касается ПсА, то наряду с национальными рекомендациями, одобренными Ассоциацией ревматологов России (АРР), существуют международные рекомендации EULAR 2015 года по фармакотерапии ПсА [10]. Современные алгоритмы ведения пациентов с ПсА также предусматривают персонализированный подход с учетом клинической формы заболевания, активности, факторов неблагоприятного прогноза, коморбидной патологии, а также определение цели лечения и ее достижение в регламентированные сроки. Важным аспектом ведения пациентов является адекватный мониторинг в зависимости от активности ПсА. Спектр медикаментозной терапии включает применение НПВП, локальных ГК, традиционных болезнью-модифицирующих средств (прежде всего метотрексата), биологических агентов (ингибиторов ФНО- α , ингибиторов ИЛ-17, ингибиторов ИЛ-12 / -23), таргетных синтетических средств (апремиласт, тофацитиниб).

Особое внимание необходимо уделить клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АС, которые были утверждены Минздравом России в 2018 году. Этот документ включает современные алгоритмы оказания специализированной помощи этой категории больных и декларирует следующие основные принципы ведения больных АС:

1. АС — потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, обычно требующее мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координировать ревматолог;
2. терапия должна быть оптимальной и основываться на взаимопонимании врача и больного;
3. оптимальная терапия АС базируется на комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения.

Лечение больных АС должно быть индивидуальным согласно:

1. имеющимся на момент осмотра клиническим проявлениям болезни (поражение осевого скелета, периферических суставов, энтезисов и других органов и тканей);
2. выраженности этих симптомов и наличия факторов неблагоприятного прогноза;
3. общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, проводимая терапия, психосоциальные факторы).

Фармакотерапия АС включает комбинацию противовоспалительных препаратов и болезнью-модифицирующих средств. НПВП рекомендованы как препараты первой линии для пациентов с болью и скованностью. При персистирующей активности терапия должна быть длительной. Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование АС. При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, заболевания ЖКТ и почек. Следует подчеркнуть, что АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП является патогенетически обоснованным, высокоэффективным и не имеющим альтернативы за исключением ГИБП, в связи с чем к ним надо относиться как к базисным средствам. Системное применение ГК как при аксиальной, так и при периферической форме АС не рекомендуется. Локальное введение ГК можно использовать при периферическом артрите, сакроилиите, энтезитах. Местное лечение ГК высокоэффективно при переднем увеите.

Не получено доказательств эффективности стандартных болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов, включая сульфасалазин и метотрексат в терапии аксиальной формы заболевания. Сульфасалазин может быть применен у пациентов с периферической формой АС и спондилоартрита. Вместе с тем в последние годы появились сообщения об эффективности сульфасалазина при раннем АС независимо от его формы, в связи с этим допускается применение сульфасалазина на ранних стадиях заболевания. Кроме того, подтверждена его эффективность при поражении периферических суставов, а также в предупреждении увеита.

Важное место в лечении АС и СпА занимают биологические агенты. В качестве ГИБП первой линии при АС рекомендуются ингибиторы ФНО- α и ингибиторы ИЛ-17А. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с АС с высокой активностью заболевания (BASDAI > 4 или ASDAS > 2,1) и недостаточной эффективностью (или непереносимостью) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом не менее 4 недель, рекомендуется назначение ГИБП [6, 11].

Следует подчеркнуть, что в последние годы пересмотрен подход к последовательности применения ГИБП при лечении СпА. Согласно положениям обновленных национальных и международных рекомендаций ингибиторы ФНО- α перестали рассматриваться как единственные препараты первой линии при лечении АС, ПсА и аксСпА. Наряду с и-ФНО- α у бионаивных пациентов могут быть использованы другие биологические агенты, прежде всего ингибиторы ИЛ-17А, которые продемонстрировали клиническую эффективность при всех указанных заболеваниях [4]. Как известно, объединяющей эти заболевания клинической особенностью являются поражение энтезисов и прогрессирующая остеопролиферация. Существует не только клиническая, но и патогенетическая общность указанных заболеваний, заключающаяся в активации остеобластов, которая, в свою очередь, обусловлена гиперэкспрессией ИЛ-17 — провоспалительного цитокина лимфоцитарной природы, продуцируемого

Т-хелперами (Th17). Многочисленными исследованиями доказана связь между уровнем циркулирующего и тканевого ИЛ-17, с одной стороны, и активностью энтезита при СпА — с другой [1, 2]. Кроме того, установлено, что структурная прогрессия при АС и других СпА зависит от продукции этого цитокина. Полученные результаты стали основанием для применения моноклональных антител, блокирующих активность ИЛ-17, в клинической практике при лечении иммуновоспалительных процессов. Преимущество таргетного воздействия на ключевой цитокин, ответственный за прогрессирование поражения при разных формах СпА, подтверждается тем фактом, что ингибиторы ФНО- α не приводят к снижению уровня ИЛ-17 в крови и не замедляют развитие анкилозов [1, 5].

В настоящее время имеется убедительная доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности и хорошей переносимости ингибитора ИЛ-17А секукинумаба (препарат Козэнтикс) у пациентов с АС, ПсА и аксСпА [3, 4, 5]. Было показано, что секукинумаб позволяет купировать клинические признаки воспаления и признаки отека костного мозга при АС уже через 6 недель от начала терапии. При ПсА под воздействием терапии секукинумабом в течение 2 лет произошло полное разрешение энтезитов у 77% пациентов [2]. Важным результатом долгосрочной терапии секукинумабом явилось замедление структурной прогрессии АС. Так, по данным Baraliakos *et al.* [8], у 80% пациентов не наблюдалось отрицательной динамики индекса поражения позвоночника по результатам рентгенографии в течение 4 лет. Кроме того, на терапии секукинумабом у 95% пациентов не отмечено появления новых синдесмофитов в течение 2 лет [5, 12].

С учетом необходимости длительного применения препарата, для поддержания терапевтического эффекта и предупреждения прогрессии процесса существенным моментом является безопасность лечения. Как следует из данных международных многоцентровых испытаний, секукинумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота развития нежелательных явлений, прежде всего, серьезных инфекций, была ниже, чем при применении ингибиторов ФНО- α . Следует отметить низкую иммуногенность этого препарата, что позволяет избежать вторичной неэффективности биологической терапии [3, 5, 11].

Приведенные аргументы послужили основанием для апробации секукинумаба в клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Препарат секукинумаб (Козэнтикс) производства компании «Новартис» был использован у пациентов с разными клиническими формами СпА: АС, ПсА и аксСпА и неэффективностью либо непереносимостью предшествовавшей терапии. Ниже приведены три клинических наблюдения, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность лечения с применением секукинумаба.

Пациент 3, 1982 года рождения. Диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27 ассоциированный с внеаксиальными (артрит, энтезит) и внескелетными проявлениями (рецидивирующий левосторонний увеит). Поздняя клиническая стадия. Двусторонний сакроилиит, рентгеноло-

гическая стадия 3–4. Активность высокая. ФК2. Считает себя больным с 2000 года, когда впервые стал отмечать боли в поясничном отделе позвоночника и области крестца с иррадиацией в паховую область без связи с физической нагрузкой. Длительное время наблюдался неврологом с диагнозом «дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника», проводимая терапия (курсы НПВП, миорелаксанты) была без существенного эффекта. В 2006 году впервые появились боль и одностороннее снижение зрения, обратился к офтальмологу, были выявлены синехии радужки, диагностирован передний увеит левого глаза, в связи с чем проведен курс инъекций ГКС в параорбитальную клетчатку с умеренным положительным эффектом. В дальнейшем с диагнозом «рецидивирующий увеит левого глаза» лечился в офтальмологическом отделении с периодичностью 2–3 раза в год.

В 2012 году в связи со значительным нарастанием интенсивности боли в спине и области крестца впервые осмотрен ревматологом. Проведено обследование: рентгенография костей таза, МРТ таза — двусторонний сакроилиит ST II, HLA-типирование, обнаружен В27-антиген. С учетом клиники (воспалительная боль в спине, ограничение подвижности позвоночника), а также двустороннего сакроилиита II стадии верифицирован диагноз «анкилозирующего спондилита». Выполнено паравертебральное введение бетаметазона, назначены НПВП планово. Наблюдалось существенное уменьшение интенсивности воспалительных болей в позвоночнике на протяжении нескольких месяцев.

Однако с апреля 2013 года в связи с неэффективностью стандартной противовоспалительной терапии, высокой активностью заболевания (индекс BASDAI 6,2) рецидивирующим увеитом принято решение о начале терапии ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α адалимумабом. На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде достижения ремиссии АС и увеита. В декабре 2015 года в связи с развитием васкулита кожи нижних конечностей (геморрагические высыпания), лекарственным поражением печени (синдром цитолиза — повышение уровня трансамина в 2,5–3,0 раза выше нормы), а также появлением болей в голеностопных суставах и в области ахилловых сухожилий принято решение об отмене адалимумаба. Назначен сульфасалазин в дозе 3000 мг в сутки, НПВС в постоянном режиме. На фоне проводимой терапии длительное время самочувствие пациента оставалось удовлетворительным.

С весны 2017 года — вновь усиление болей воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника, в области крестца, появление утренней скованности в позвоночнике, припухлость и боль в голеностопных суставах и в суставах стоп, несмотря на постоянный прием НПВС и сульфасалазина. В это же время в анализах крови отмечается повышение уровня СРП до 32 мг/мл, СОЭ до 50 мм/ч. В связи с этим в сентябре 2017 года пациент был госпитализирован в клинику факультетской терапии. При поступлении жалобы на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом, шейном отделах позвоночника, усиливающиеся в ранние утренние часы, на утреннюю

скованность до 2 часов, на боли в стопах в утренние часы. При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожа обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких хрипов нет. ЧДД 18 ед./мин.. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 76 уд./мин., АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме. Отеков нет. Видимых экссудативных проявлений в суставах нет. Движения в суставах в полном объеме. При поступлении индекс BASDAI составил 5,3 балла, индекс ASDAS-ESR — 4,68 балла, что соответствовало высокой активности заболевания. В анализах крови выявлено ускорение СОЭ до 50 мм/ч, уровень С-реактивного белка достигал 24 мг/мл, биохимический анализ крови в норме. Выполнена рентгенография илеосакральных сочленений — явления двустороннего сакроилиита III–IV стадии. Пациенту проведено стандартное обследование (рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, диаскинтест) для исключения латентной туберкулезной инфекции. В связи с высокой активностью АС, наличием побочных эффектов антиФНО-терапии (адалимумаб) рекомендовано назначение генно-инженерного препарата с другим механизмом действия — ингибитора ИЛ-17А — секукинумаба (препарат Козэнтикс) в дозе 150 мг подкожно по схеме. В середине ноября 2017 года проведена инициация терапии секукинумабом в дозе 150 мг. Во время инициации пациенту выполнены четыре инъекции с частотой один раз в неделю — 0, 1, 2, 3, — по 150 мг подкожно, начиная с 5-й недели — раз в месяц в той же дозе. Пациент продолжил стандартную противовоспалительную терапию НПВС, сульфасалазином в дозе 3000 мг/сут., ЛФК.

Через месяц терапии препаратом Козэнтикс наметилась значительная положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Индекс BASDAI снизился до 2,3 балла. ASDAS-ESR составил 1,46 балла, что соответствовало умеренной активности АС. Через 4 месяца терапии (пациент получил всего восемь инъекций Козэнтикса по 150 мг) достигнута ремиссия АС. При осмотре жалоб не предъявлял, состояние удовлетворительное. Патологии со стороны внутренних органов, костно-мышечной системы не выявлено. В анализах крови СОЭ — 10 мм/ч (по Вестергрену), СРП — 3,4 мг/л. Уровень индекса BASDAI составил 1,4 балла, ASDAS-ESR — 1,9 балла — ремиссия заболевания. Следует отметить, что на протяжении проводимой терапии каких-либо нежелательных явлений по клиническим или лабораторным данным не выявлено.

Пациентка П., 1979 года рождения, находится под диспансерным наблюдением ревматолога с 2017 года. С декабря 2016 года отмечает появление болей воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, шейном отделе позвоночника, утреннюю скованность в позвоночнике до 2 часов, появление субфебрильной температуры в вечерние часы. Обращается к терапевту, неврологу по месту жительства, проводится клинико-лабораторное обследование, выявляется дорсопатия шейно-грудного, пояснично-крестцового отделов

позвоночника, в анализах крови резко ускоренное СОЭ до 60 мм/ч, увеличение уровня С-реактивного белка. Назначается терапия НПВС, миорелаксантами с незначительной положительной динамикой. В марте–апреле 2017 года, учитывая значительные изменения лабораторных показателей, сохранение субфебрильной температуры, снижение веса, проводится дополнительное обследование для исключения онкопатологии и инфекционного процесса: кровь на стерильность, эхокардиография, ирригоскопия, фиброгастроуденоскопия. Патологии выявлено не было, кроме того, появились боли и отечность голеностопных суставов, отечность пальцев стоп, в мае 2017 года пациентка была направлена на консультацию к ревматологу.

При осмотре жалобы на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность в позвоночнике, боли и отечность голеностопных суставов, отечность 2-го и 3-го пальцев правой стопы (дактилит). Состояние ближе к относительно удовлетворительному. Кожа обычной окраски. Нормостенического телосложения, повышенного питания. ИМТ — 27. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита умеренно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 20 ед./мин. Сердце: тоны ритмичные, ЧСС 80 уд./мин., АД — 140/90 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Отеков нет.

St. localis — голеностопные суставы деформированы за счет экссудативных явлений, пальпация их болезненна, движения ограничены. Дактилит 2-го, 3-го пальцев правой стопы.

Пациентка была госпитализирована на ревматологические койки ГУЗ КБ № 4. В анализе крови — ускорение СОЭ до 63 мм/ч, СРБ — 72 мг/л, проведено МРТ илеосакральных сочленений, выявлен правосторонний активный сакроилиит, в крови выявлен антиген HLA-B 27, кроме того, пациентка указала на наличие в анамнезе рецидивирующего иридоциклита (2011, 2013). На основании полученных данных был установлен диагноз «аксиальный спондилоартрит, ранняя стадия, очень высокая активность (ASDAS 4,9 балла), правосторонний сакроилиит II стадии с внеаксиальными (поражение периферических суставов, дактилит) и внескелетными проявлениями (рецидивирующий увеит), HLA-B 27 позитивный. Анемия легкой степени».

Учитывая выраженное воспаление, проводилась терапия НПВС, коротким курсом внутривенно капельно преднизолон 30–60 мг, ЛФК, в качестве БПВП назначен сульфасалазин по схеме. Пациентка была выписана с положительной динамикой и рекомендациями продолжить прием в постоянном режиме НПВС, сульфасалазин в дозе 2 г/сут., ЛФК.

Несмотря на проводимую терапию, сохранялась высокая активность АС, в связи с этим (после проведенного скрининга для исключения латентного туберкулеза — диаскинтест, рентгенография ОГК) в конце июля 2017 года начата терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед. После двух инъекций этанерцепта наблюдалась быстрая клинико-ла-

лабораторная положительная динамика: уменьшились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, купирован суставной синдром, явления дактилита, СОЭ снизилось до 35 мм/ч, и СРБ до 10 мг/мл. Однако после третьей инъекции этанерцепта у пациентки в месте инъекции (область правого плеча) развилась местная аллергическая реакция по типу крапивницы — покраснение, зуд кожи. Реакция была купирована введением ГКС (преднизолон 60 мг внутривенно № 1) и антигистаминными препаратами. Этанерцепт был отменен. Пациентка продолжила прием сульфасалазина в дозе 2 г/сут., НПВС в стандартной дозе. Несмотря на проводимую терапию, в течение последующих четырех месяцев вновь стала нарастать активность воспалительного процесса — усилились боли и скованность в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, вновь развился артрит правого голеностопного сустава, дактилиты пальцев стоп. Рентгенологически был выявлен правосторонний сакроилиит II стадии. Учитывая высокую активность АС, неэффективность стандартной базисной противовоспалительной терапии, отсутствие противопоказаний, в декабре 2017 года решено было применить генно-инженерный препарат с другим механизмом действия — ингибитор интерлейкина-17 — секукинумаб. Пациентке была проведена инициация терапии — четыре инъекции секукинумаба по 150 мг подкожно с последующим введением препарата раз в месяц, начиная с 5-й недели. Следует отметить, что уже после второй инъекции секукинумаба пациентка отметила уменьшение болей в позвоночнике, скованности, снижение болей в суставах. Через 4 месяца терапии была достигнута клинко-лабораторная ремиссия заболевания. Снижение индекса ASDAS (СОЭ) с 4,93 до 1,38; индекса BASDAI — с 6,2 до 1,3. Кроме того, значительно снизились: СОЭ — до 12 мм/ч, СРБ — до 5 мг/л (норма).

Пациент Н., 1976 года рождения. Диагноз: псориатический артрит, преимущественно аксиальная форма, двусторонний коксит правосторонний сакроилиит III стадии, активность высокая (индексы BASDAI = 7,1; ASDAS CRP = 3,4; DAPSA = 28,8), ФК 2. Из анамнеза установлено, что более 20 лет страдает бляшечным псориазом. Лечился у дерматолога, применял топическую терапию. С 2013 года беспокоят боли воспалительного характера в тазобедренных суставах (коксит), в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Принимал только НПВС, эффект был кратковременным, с августа 2017 года получает метотрексат 15 мг/нед., на этом фоне несколько уменьшились кожные проявления. Однако на фоне проводимой терапии сохранялись и усиливались боли в тазобедренных суставах и пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В связи с этим в феврале 2018 года пациент был госпитализирован в клинику факультетской терапии на ревматологические койки ГУЗ «Клиническая больница № 4» (г. Волгоград). На момент госпитализации основные жалобы предъявлял на боли в тазобедренных суставах, в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При осмотре экссудативных изменений в области суставов не было. Отмечались болезненность при пальпации мягких тканей в зоне большого вертела больше справа, боль

при движениях в тазобедренных суставах. При оценке выраженности кожного синдрома индекс PASI составил 5,2 балла, ониходистрофия. При УЗИ тазобедренных суставов обнаружено избыточное содержание синовиальной жидкости с обеих сторон, утолщение гиалинового хряща, а также утолщение щечно-капсулярной области с визуализацией жидкости в этой зоне с обеих сторон. При рентгенографии илеосакральных сочленений — правосторонний сакроилиит III стадии. При лабораторном исследовании — лейкоцитоз $11,3 \times 10^9$, СОЭ — 28 мм (по Панченкову), СРП — 38 мг/мл, РФ — отриц. При оценке активности ПсА индекс BASDAI составил 7,1 балла, индекс ASDAS (CRP) — 3,4 балла, индекс DAPSA — 28,8 баллов.

Как следует из представленных данных, у пациента имел место активный ПсА (активный ПсА — это ≥ 1 ЧБС/ЧПС и (или) болезненный энтезис и [или] дактилит и [или] воспалительная боль в спине [спондилит]). Кроме того, налицо целый ряд факторов неблагоприятного прогноза: высокая активность ПсА (BASDAI — 7,1; ASDAS — 3,4; DAPSA — 28,8), эрозивный сакроилиит, признаки поражения околосуставных тканей клинически и при УЗИ, коксит, резко повышенные показатели СРП, СОЭ.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению псориатического артрита (2017 год) ГИБП рекомендуется назначать больным с умеренной и высокой активностью псориатического артрита (ПсА), при наличии факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, эрозии, повышение СОЭ/СРБ и [или] клинически значимые внесуставные проявления) при недостаточной эффективности стандартных болезнь-модифицирующих препаратов. В настоящее время в Российской Федерации среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО- α , моноклональные антитела к ИЛ-12 / -23 и к ИЛ-17А (секукинумаб, препарат Козэнтикс, «Новартис»). В связи с высокой активностью псориатического артрита, наличием факторов неблагоприятного прогноза, недостаточной эффективностью метотрексата было рекомендовано назначение генно-инженерного препарата — ингибитора ИЛ-17А — секукинумаба в дозе 150 мг подкожно по схеме. В начале марта 2018 года проведена инициация терапии Козэнтикс в дозе 150 мг. Терапия продолжалась по август 2018 года. Пациент продолжил стандартную противовоспалительную терапию НПВС, метотрексат 15 мг/нед. Через месяц терапии наметилась положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Индекс BASDAI составил 3,8; ASDAS — 2,9; DAPSA — 19 баллов. СОЭ по Панченкову снизилась до 19 мм/ч; СРП до 24 мг/мл. Через 5 месяцев боли в тазобедренных суставах и в пояснично-крестцовом отделе позвоночника отсутствовали. Уменьшились кожные проявления. Динамика индекса PASI от 5,2 до 3,6. При этом индекс BASDAI составил 2,0; ASDAS — 1,1; DAPSA — 4,3 балла. СОЭ по Панченкову и СРП достигли нормальных значений (10 мм/ч и 3 мг/мл соответственно). Терапия препаратом секукинумаб (Козэнтикс) позволила достичь значительного улучшения по всем клиническим показателям (ASDAS > 2, BASDAI > 5, DAPSA > 24) и достичь уровня ремиссии ПсА по индексу ASDAS. Не отмечено

каких-либо побочных явлений и лабораторных сдвигов за весь период наблюдения. Пациент трудоспособен. Применение секукинаума у пациента с высокой степенью активности ПсА, целым рядом факторов неблагоприятного прогноза, с неэффективностью терапии метотрексатом позволило быстро достичь терапевтической цели без риска развития нежелательных явлений. У бионаивного пациента доза 150 мг была достаточной для достижения цели лечения. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата и подтверждают тезис о возможности применения секукинаума в качестве ГИБП первой линии.

Таким образом, учитывая роль интерлейкина-17А в остеопролиферации, а также результаты клинических испытаний секукинаума, демонстрирующие его положительное влияние на рентгенологическую прогрессию, можно сделать заключение, что наибольшую пользу секукинаум может принести пациентам, имеющим высокий риск прогрессирования СпА, что имело место у наблюдаемых нами больных. Кроме того, доказанные патогенетические эффекты секукинаума стали основанием для применения этого препарата в качестве ГИБП первой линии при наличии факторов неблагоприятного прогноза СпА (положительный антиген HLA-B27, высокая активность заболевания, коксит, эрозивный артрит, энтезиты, дактилиты, высокие уровни СРП и СОЭ). Важным преимуществом секукинаума является его воздействие на ключевой цитокин — интерлейкин-17А, ответственный за структурную прогрессию и периапартулярные поражения. В связи с этим при неэффективности ингибиторов ФНО-α секукинаум может быть препаратом выбора для переключения с одного биологического агента на другой.

В заключение необходимо подчеркнуть, что своевременное применение патогенетически обоснованной терапии с учетом клинических вариантов СпА позволит

достичь терапевтической цели и предотвратить тяжелые медицинские и социальные последствия этой группы заболеваний.

Список литературы

1. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В., Хондарян Э.В. Концентрация интерлейкина 17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. *Терапевт. архив.* 2017; 04: 1–6.
2. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинаума) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите // *Научно-практ. ревматология.* 2018; 56 (5): 667–670.
3. Коротаева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина-17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита // *Научно-практ. ревматология.* 2016; 54 (3): 1–5.
4. Насонов Е.А., Денисов А.Н., Станислав М.А. Интерлейкин-17 — новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. // *Научно-практ. ревматология.* 2013; 51 (5): 545–52.
5. Насонов Е.А. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17 // *Научно-практ. ревматология.* 2017; (1): 68–86.
6. Российские клинические рекомендации «Ревматология». Под ред. акад. РАН Е.А. Насонова. ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
7. Эрдес Ш.Ф. Интерлейкин-17А — новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита // *Научно-практ. ревматология.* 2016; 54 (прил. 1): 60–66.
8. Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl. 10).
9. Combe B. et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2016; 0: 1–12.
10. Gossec L. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 0: 1–12.
11. van der Heijde D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis* 2017; 0: 1–14.
12. Strand V. et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1) // *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 203–207.

Для цитирования. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С., Щербинина Е.В., Брамник И.В. Спондилоартриты: алгоритмы ведения и опыт таргетной терапии // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике».* — 2019. — Т. 1. — 18 (393). — С. 6–12.



Мнение экспертов

В рамках IV Евразийского конгресса ревматологов состоялся пресс-ланч, посвященный инновационным решениям и новым направлениям в терапии ревматологических заболеваний. В ходе мероприятия ведущие российские и зарубежные эксперты обсудили важность появления новых таргетных препаратов в области ревматологии, которые появляются у специалистов благодаря таким инновационным решениям нового поколения, как секукинаум.

«До недавнего времени возможности терапии больных АС ограничивались только одним классом биологических препаратов — ингибиторами ФНО-α. Настоящим прорывом в терапии СпА можно считать появление препарата с иным механизмом действия — ингибитора ИЛ-17 секукинаума, действие которого направлено не только на улучшение клинических симптомов заболевания, но и на торможение структурного прогрессирования», — комментирует д.м.н., проф. Вадим Мазуров — зав. кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, главный научный консультант ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заслуженный деятель наук РФ, академик РАН.

«Кроме значимого и стабильного эффекта в отношении течения болезни, секукинаум демонстрирует высокий профиль безопасности. Только в России свойства препарата по спондилоартритам подтверждены 13 клиническими исследованиями с участием 593

пациентов (из всех пациентов, участвующих в клинических исследованиях секукинаума по ревматологическим назначениям, 20% — россияне). Если же взять международные данные, по всем показателям препарат прошел 100 исследований, и теперь эту терапию получают 160 тысяч человек во всем мире», — рассказал Николаос Триподис, управляющий директор компании «Новартис Фарма» в России.

В исследованиях были также продемонстрированы эффективность секукинаума в отношении замедления прогрессирования АС и преимущества по фармакоэкономическим показателям. В связи с этим, согласно Клиническим рекомендациям 2018 года, он был признан препаратом первой линии для всех пациентов с АС.

Александр Дубиков, д.м.н., проф., главный внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края, отметил: «Важность создания новых терапевтических методик, которые позволяют эффективно контролировать неизлечимые ранее заболевания, сложно переоценить. Появление в арсенале ревматологов инновационного таргетного препарата для борьбы с болезнью Бехтерева и псориатическим артритом дает надежду на излечение миллионам людей, ранее считавших свою болезнь приговором. Теперь они могут значительно улучшить качество своей жизни и добиться стойкой ремиссии».

