



Б. С. Белов

Проблема коморбидных инфекций у больных псориатическим артритом

Б. С. Белов, д.м.н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии

Н. В. Муравьева, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии

М. М. Баранова, клинический ординатор

Т. В. Коротаева, д.м.н., зав. лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита



Н. В. Муравьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

Problem of comorbid infections in patients with psoriatic arthritis

B.S. Belov, N.V. Muravyeva, M.M. Baranova, T.V. Korotaeva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow



М. М. Баранова

Резюме

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций (КИ) по-прежнему сохраняет актуальность. Это связано как с наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. В статье рассмотрены некоторые вопросы КИ в рамках псориатического артрита (ПсА). Проанализирована частота КИ при лечении различными базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Показана значимость превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, коморбидные инфекции, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, вакцинация.

Summary

In modern rheumatology, the problem of comorbid infections (CI) still remains relevant. This is due to both the presence of autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressive drugs. This article discusses some issues of CI in psoriatic arthritis (PSA). The frequency of CI in the treatment of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biologics was analyzed. The significance of preventive measures in relation to CI in the treatment of PSA is shown.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, comorbid infections, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological drugs, vaccination.



Т. В. Коротаева

На протяжении всего периода развития медицины, как отрасли науки, борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями является одной из наиболее важных проблем. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу.

Вышеуказанное полностью относится к ревматологии. Хорошо известно, что наличие иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, что существенно затрудняет терапию таких пациентов.

Настоящий обзор посвящен проблеме КИ при псориатическом артрите (ПсА). ПсА является хроническим воспалительным заболеванием суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, ассоциированным с псориазом (ПсО) в 22,7% случаев [1]. ПсО и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -1 β , -6, -12, -17, -23 и хемокины [2].

Обсуждение указанной проблемы необходимо вести с учетом фонового риска развития КИ, обусловленного наличием ПсО и ПсА. По данным выполненного голландскими авторами крупного сравнительного исследования, частота серьезных КИ (СКИ), то есть требовавших госпитализации или назначения парентеральной антибактериальной терапии, среди больных ПсО значимо превышала таковую в контроле (скорректированное отношение риска ОР = 1,58; 95% ДИ: 1,48, 1,68). Риск КИ был аналогичным для больных ПсО, получавших только местное лечение (ОР = 1,54; 95% ДИ: 1,44, 1,65). При наличии фототерапии, препаратов для системного применения (ацитретин, циклоспорин) и (или) госпитализации ОР повышался до 1,85 (95% ДИ: 1,44, 1,65) [3]. Анализ продольной базы данных медицинского страхования на Тайване выявил значимое нарастание частоты пневмонии у больных ПсО (ОР = 1,5; 95% ДИ: 1,21, 1,86). При этом риск госпитализации по поводу пневмонии значимо повышался у больных как легкими (ОР = 1,36; 95% ДИ: 1,09, 1,70), так и средними, и тяжелыми формами ПсО (ОР = 1,68; 95% ДИ: 1,12, 2,52) [4]. В ходе перекрестного исследования с использованием данных общенациональной выборки стационарных больных на протяжении 10-летнего периода американские авторы определяли частоту СКИ у пациентов с ПсО. У данных больных, по сравнению с таковыми без ПсО, значимо нарастали риски развития инфекций, вызванных метициллин-резистентным

Таблица 1
Риск развития СКИ у больных ПсО при лечении иФНО-α

Автор [библиографический источник]	Исследуемый препарат	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)
R. Kalb, et al. [7]	АДА	Иные, кроме ГИБП	2,13 (1,33, 3,41)
R. Kalb, et al. [7]	ИНФ	Иные, кроме ГИБП	2,51 (1,45, 4,33)
Z. Yiu, et al. [8]	ЭТЦ	Иные, кроме ГИБП	0,93 (0,75, 1,60)
P. Davila-Seijo, et al. [9]	ЭТЦ	МТ	1,34 (1,02, 1,76)
P. Davila-Seijo, et al. [9]	ИНФ	МТ	1,71 (1,10, 2,65)
I. Garcia-Doval, et al. [10]	иФНО-α	Иные, кроме ГИБП	0,98 (0,80, 1,19)
A. Dobry, et al. [11]	иФНО-α	Иные, кроме ГИБП	1,31 (1,02, 1,68)
C. Medina, et al. [12]	иФНО-α	Иные, кроме ГИБП	1,40 (0,90, 2,30)

Примечание: МТ – метотрексат.

золотистым стафилококком (ОР = 1,76; 95% ДИ: 1,52, 2,03), целлюлита (ОР = 3,21; 95% ДИ: 3,12, 3,30), *Herpes simplex* – вирусных инфекций (ОР = 2,21; 95% ДИ: 1,70, 2,89), инфекционного артрита (ОР = 1,82; 95% ДИ: 1,58, 2,09), остеомиелита (ОР = 1,31; 95% ДИ: 1,18, 1,46), менингита (ОР = 1,31; 95% ДИ: 1,16, 1,47), энцефалита (ОР = 1,22; 95% ДИ: 1,02, 1,47) и туберкулеза (ТБ) (ОР = 1,68; 95% ДИ: 1,12, 2,52) [5]. J. Takeshita и соавт. [6] проанализировали когорту больных ПсО, полученную из крупной британской базы данных Health Improvement Network. В указанной когорте отмечено значимое нарастание риска СКИ как в целом (ОР = 1,21; 95% ДИ: 1,18, 1,23), так и среди пациентов с умеренными и тяжелыми формами заболевания (ОР = 1,63; 95% ДИ: 1,52, 1,75) по сравнению с референсной группой лиц, не страдавших ПсО. Среди больных умеренными и тяжелыми формами ПсО отмечен значимый риск развития как оппортунистических КИ в целом (ОР = 1,57; 95% ДИ: 1,06, 2,34), так и *Herpes zoster* (HZ) – инфекции, в частности (ОР = 1,17; 95% ДИ: 1,06, 1,30). Авторы полагают, что тяжесть заболевания является предиктором развития СКИ при ПсО.

Последние десятилетия ознаменовались существенными достижениями в ревматологии, обусловленными главным образом активным и нарастающим внедрением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации.

Механизмы, которые лежат в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением БПВП и ГИБП, на сегодняшний день до конца не распознаны. В то же время повышенная восприимчивость больных к тем или иным видам инфекции, возможно, объясняется тем, что действие указанных препаратов, в частности ГИБП, направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, -17, -23, В- и Т-лимфоциты и др.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-α

Открытие основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО-α, обусловило создание группы препаратов (инфликсимаб [ИНФ], адалимумаб [АДА], этанерцепт [ЭТЦ], голимумаб [ГЛМ], цертолизумаба пэгол [ЦЗП]), блокирующих его действие. Применение ингибиторов ФНО-α (иФНО-α), прежде всего при РА, а также при ПсО и ПсА было весьма успешным. В то же время в клинических исследованиях все чаще отмечали такую проблему, как нарастание частоты развития и тяжести течения инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических, а также повышение риска реактивации латентной инфекции, главным образом ТБ. Кроме того, отмечались случаи тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и др.), в том числе заканчивавшиеся летально.

Как видно из табл. 1, в большинстве исследований риск развития СКИ был значимо выше у больных ПсО, получавших терапию иФНО-α.

У пациентов с ПсА, включенных в британский регистр, частота СКИ на фоне терапии иФНО-α (АДА, ИНФ, ЭТЦ) составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные серонегативной формой ревматоидного артрита (РА), получавшие стандартные БПВП (сБПВП) [13]. В ходе исследования RAPID-PsA, целью которого была оценка эффективности и безопасности ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдали у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [14]. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) GO-REVEAL и его продолженной фазы, включавшей 394 больных ПсА, которые получали ГЛМ в дозе 50–100 мг каждые 4 недели, частота СКИ составила 3,8% или 1,16 на 100 пациенто-лет [15].

По данным итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента со спондилоартропатиями (СпА), в том числе 1633 с ПсА, которые получали разные иФНО-α, как минимум одна СКИ зафиксирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4 на 100 пациенто-лет. Максимальная частота СКИ зарегистрирована в группе больных ПсА – 5,2 на 100 пациенто-лет, далее, в порядке убывания, следовали пациенты с анкилозирующим спондилитом (АС), недифференцированной СпА и энтеропатическим артритом – 4,3, 3,0 и 2,7 на 100 пациенто-лет соответственно. В 32% случаев развитие СКИ наблюдалось в течение первых 12 месяцев лечения. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (пневмонии, бронхиты) и кожа. Среди случаев СКИ с верифицированным этиологическим агентом бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые – 10,2%, вирусные (включая HZ) – 5,6%. По данным мультивари-

Таблица 2
Схемы превентивного лечения поверхностных форм кандидоза

Локализация кандидоза	Доза флуконазола	Длительность лечения
Ротоглоточный	100–200 мг в сутки	7–14 дней
Пищеводный – острый – рецидивирующий	200–400 мг в сутки 100–200 мг	3 раза в неделю
Вульвовагинальный – острый – острый выраженный – рецидивирующий	150 мг 150 мг 150 мг	Однократно Каждые 72 часа (всего 2–3 дозы) Индукционная местная терапия (миконазол, клотримазол) или флуконазол внутрь, затем еженедельно

антного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p < 0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО- α ($p = 0,03$), лечение глюкокортикоидами (ГК) ($p = 0,012$) и мужской пол ($p = 0,012$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарастании риска развития СКИ при лечении иФНО- α больных СпА [16].

В другом итальянском регистре, включавшем пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, среди больных ПсА и выраженным ПсО, получавших иФНО- α , структура СКИ в зависимости от локализации была следующей: респираторный тракт – 35,4%; желудочно-кишечный тракт – 20,0%; сепсис – 10,8%; кожа и мягкие ткани – 7,7%; септический артрит – 6,1%; мочевыводящий тракт, туберкулез, герпетические инфекции – по 3,1% каждое; прочие – 10,8%. В указанной группе пациентов в качестве значимых факторов риска СКИ фигурировали повышенный индекс коморбидности Чарлсона ($p < 0,0001$) и ежегодное количество назначений СБПВП ($p < 0,0200$) [17].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций у больных ПсО и ПсА наблюдается при использовании любого иФНО- α . Это подтверждается данными метаанализа, в котором показано, что применение иФНО- α у больных воспалительными артропатиями (РА, ПсА, АС) значительно повышает риск развития любой инфекции на 20%, СКИ – на 40%, ТБ – на 250% [18].

Устекинумаб

Устекинумаб (УСТ) – препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ-12, –23, зарегистрирован в России в 2013 году для лечения ПсО

средней и тяжелой степени и активного ПсА с предшествующей неэффективностью СБПВП. По данным крупных РКИ, частота СКИ при лечении УСТ была низкой и не превышала таковую в контрольных группах (PSUMMIT 1–5 (0,8%) больных; PSUMMIT 2–2 (0,96%) больных) [19]. В крупном многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем более 4 тысяч больных ПсО, которые получали различные препараты, частота СКИ составила 1,00, 2,58, 1,99, 2,12 и 3,01 случая на 100 пациенто-лет для УСТ, ЭТЦ, АДА, ИНФ и БПВП соответственно [20]. В интегрированный анализ безопасности УСТ, выполненный по данным 12 регистрационных исследований, были включены 3 117 больных с ПсО, 1018 – с ПсА, 1 749 – с болезнью Крона. Частота СКИ в указанных группах при лечении УСТ составила 1,4, 0,9 и 6,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Зарегистрировано семь случаев оппортунистических инфекций: кандидоз пищевода – три, ТБ, диссеминированный гистоплазмоз, листериозный менингит и НЗ-инфекция – по одному случаю каждое [21].

Секукинумаб

Секукинумаб (СКМ) представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ-17А. Препарат зарегистрирован в РФ для лечения ПсО, ПсА и АС. Показано, что опосредованный ИЛ-17 сигнальный путь играет важную роль в хронизации синовиального воспаления, а также возникновении и развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при указанных заболеваниях. Следует отметить, что ИЛ-17 играет ведущую

роль в формировании иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых) против *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение СКМ может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций. По данным РКИ III фазы (ERASURE, FIXTURE), включавших 2044 больных ПсО, частота развития кандидоза была выше в группе пациентов, получавших СКМ (4,7%), по сравнению с ЭТЦ (1,2%) и плацебо (0,3%) [22]. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован у 11 (3,7%, все в группе СКМ). Во всех случаях кандидозная инфекция была локальной, легкой или средней степени тяжести и претерпела полное обратное развитие спонтанно или в результате противогрибковой терапии [23]. Учитывая повышенную склонность к развитию кандидоза при лечении СКМ, рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования в отношении *Candida spp.* и, при необходимости, проведение курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами (табл. 2). В последнем случае средством выбора является флуконазол [24].

Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности длительного (4–5 лет) применения СКМ при ПсО, ПсА и АС. Кумулятивная длительность приема препарата составила 96054 пациенто-лет. В указанных группах больных СКИ наблюдались с частотой 1,4, 1,9 и 1,2, кандидозные инфекции – 2,2, 1,5 и 0,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно [25].

Иксекизумаб

Иксекизумаб (ИЗМ) – гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ-17А и ИЛ-17А/F из подкласса иммуноглобулинов G4. Повышение концентрации ИЛ-17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе ПсО и ПсА. ИЗМ селективно связывается с ИЛ-17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности, в результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ-17А и его рецептором. Препарат зарегистри-

рован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного ПсО при необходимости проведения системной терапии, а также с активным ПсА в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими БПВП или при ее непереносимости [26].

По данным комплексного анализа трех исследований (SPIRIT-P1-P3), включавших 1 118 больных ПсА, которые получали ИЗМ, наиболее распространенными инфекционными осложнениями были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и бронхит. Частота СКИ в целом составила 1,3, в том числе пневмония – 0,3, бронхит – 0,2, а также латентный ТБ (госпитализация для обследования на предмет исключения активного процесса), инфекция нижних дыхательных путей и кандидоз пищевода – по 0,1 случая каждое на 100 пациенто-лет соответственно. Частота прекращения лечения по причине СКИ составила 1,2 на 100 пациенто-лет. Симптомы кандидоза наблюдали у 39 больных (2,1 на 100 пациенто-лет), однако лечение не прекращали ни в одном случае. Локальная НЗ-инфекция отмечена в 15 случаях (0,8 на 100 пациенто-лет) [27].

В ходе многоцентрового РКИ сопоставили эффективность и безопасность ИЗМ и АДА у больных активным ПсА. В целом частота инфекционных осложнений (большинство из которых были отнесены к легким и умеренным) была сходной в обеих группах (ИЗМ – 36%, АДА – 31%). СКИ чаще наблюдались в группе АДА (2,8 и 1,4% соответственно), в то время как кандидозные инфекции – среди больных, получавших ИЗМ (2,5 и 0,7%) [28].

Тофациитиниб

Тофациитиниб (ТОФА) – ингибитор янус-киназ 1–3-го типов, в последние годы активно применяется для лечения ПсА. Показана способность ТОФА существенно замедлять прогрессирование структурных изменений в суставах у этих пациентов.

G. Burmester и соавт. [29] выполнили интегрированный анализ безопасности ТОФА при ПсА в рамках III фазы и долгосрочных продолженных исследований в сопоставлении с данными наблюдательных исследований в реальной клинической практике. В когорте сопоставления доз препарата СКИ зарегистрированы у 2 (1,3 на 100 пациенто-лет) и 3 (2,0 на 100 пациенто-лет) больных из групп, получавших ТОФА 10 и 20 мг в сутки соответственно. Среди всех пациентов, получавших ТОФА в рамках III фазы и продолженных исследований, СКИ наблюдались у 11 (1,4 на 100 пациенто-лет) больных во время лечения и спустя 28 дней после его окончания. В группах сравнения в зависимости от схемы терапии частота СКИ была следующей: ГИБП – 2,2–2,5; ГИБП + БПВП – 2,3–2,8; иФНО-α – 2,2–2,5; иФНО-α + БПВП – 2,2–2,7; АДА – 1,1–1,3; ЭТЦ – 1,4–1,7; ИНФ – 3,9–4,6; ГЛМ – 2,9; ЦЗП – 7,9–8,1; апремиласт – 4,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Апремиласт

Апремиласт (АПР) – это таблетированный ингибитор фосфодиэстеразы четвертого типа (ФДЭ-4), которая разрушает циклический аденозинмонофосфат. Увеличение содержания последнего в клетках, экспрессирующих ФДЭ-4, сопровождается подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α, интерферона γ, ИЛ-12, -17, -22, -23, и хемокинов (CXCL-9, CXCL-10 и CCL-4). Таким образом, АПР действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [29]. Препарат зарегистрирован в РФ для лечения бляшечного ПсО и активного ПсА.

Применение АПР при указанных нозологиях ассоциировалось с низкой частотой СКИ (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, дивертикулит) – 0,7 и 1,0 случая на 100 пациенто-лет при длительности терапии, составлявшей 52 недели и более 3 лет соответственно [31]. В недавно опубликованной работе с использованием базы данных Market Scan,

включавшей более 130 тысяч больных ПсО и ПсА, американские авторы показали, что частота возникновения или обострения некоторых оппортунистических инфекций, в частности ТБ, гепатита С и НЗ, также была низкой при монотерапии АПР и составила 0,2, 0,6 и 6,4 случая на 1 000 пациенто-лет соответственно [32].

Туберкулезная инфекция

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении практически всеми ГИБП (в большей или меньшей степени). По данным шведских авторов, при назначении ГИБП «биологически наивным» больным АС, СпА и ПсА риск развития ТБ повышается в 7,5 раза (95% ДИ: 1,9–29,0) [33]. В работе турецких исследователей применение иФНО-α у больных ПсА вело к 13-кратному (!) нарастанию риска развития ТБ [34]. Описаны случаи развития ТБ-инфекции у пациентов ПсО [35, 36] и воспалительными заболеваниями кишечника при лечении УСТ [37, 38], а также формирования первичной туберкуломы через 208 недель терапии СКМ по поводу АС [39].

Опасность развития ТБ на фоне биологической терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [40]. Авторы подчеркивают, что, с учетом расширения показаний к применению биологической терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

Хронические вирусные гепатиты *Hepatitis B*

Курация больных РЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства среди пациентов с воспалительными заболеваниями суставов колеблется от 10 до 66%. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех ГИБП, применяемых при ПсО и ПсА в России [41].

В соответствии с современными рекомендациями всем больным РЗ (включая ПсА) перед назначением иммуносупрессивной терапии показано определение нескольких маркеров гепатита В с целью определения риска реактивации HBV-инфекции. Для больных ПсО эксперты-дерматологи предлагают следующий порядок назначения ГИБП: 1) УСТ; 2) ингибиторы ИЛ-17; 3) иФНО- α [42]. Необходимо подчеркнуть, что у неактивных HBV-носителей ГИБП-терапия может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 недели до начала ГИБП-терапии и продолжают по меньшей мере 6–12 месяцев после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител, уровней вирусемии и трансаминаз каждые 4–8 недель. Снижение титра HBs-антител в сыворотке при латентной HBV-инфекции является первым предвестником обратной сероконверсии в HBs-антиген и развития реактивации процесса.

Hepatitis C

Вирус гепатита С (HCV) является одной из основных причин хронических заболеваний печени во всем мире. Длительное естественное течение HCV-инфекции весьма разнообразно. Поражение печени может варьировать

от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярной карциномой. По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени, на сегодняшний день в мире насчитывается около 71 млн лиц, имеющих HCV-хроническую инфекцию [43].

По данным уже упоминавшегося ретроспективного когортного исследования [32], частота реактивации HCV-инфекции среди больных ПсО и ПсА, в зависимости от терапии, была следующей: БПВП – 0,5; иФНО- α – 0,6; ингибиторы ИЛ-17, –12, –23 – 0,5; АПР – 0,7 случая на 1000 пациенто-лет соответственно.

Интерес к проблеме применения БПВП и ГИБП в ревматологии при HCV-инфекции значительно возрос в связи с разработкой и внедрением в практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), применение которых позволяет достичь высоких показателей устойчивого вирусологического ответа и избежать лекарственных схем с применением интерферона и рибавирина.

В 2019 году экспертами Итальянского общества ревматологов и Итальянского общества инфекционных и тропических болезней были опубликованы согласительные рекомендации, посвященные курации пациентов с гепатитом С и РА [44]. Основные положения этих рекомендаций применительно к пациентам с ПсА можно свести к следующему.

1. HCV-антитела следует определять у всех больных ПсА на момент постановки диагноза, но в любом случае – до начала лечения БПВП и ГИБП. HCV-РНК (вирусную нагрузку) следует определять у всех HCV-положительных больных, а также у HCV-негативных пациентов с клиническими и лабораторными признаками патологии печени (или наличием ее в анамнезе).
2. Для всех HCV-инфицированных больных ПсА следует предусматривать эрадикацию вируса с помощью ПППД, которую надо выполнить до начала терапии БПВП и ГИБП. Терапию ПППД не сочетают с БПВП и ГИБП, так как отсутствуют данные по безопасности их совместного применения.

3. Сульфасалазин (для больных с классом А тяжести цирроза печени по Чайльд-Пью) рассматривается как безопасный препарат. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при признаках цирроза печени всех классов. Показана антиHCV-активность циклоспорина А. ИФНО- α (ЭТЦ) обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся больными с HCV-инфекцией.
4. Данные об отдаленной безопасности ГИБП не являются окончательными. Поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

В целом для окончательной оценки безопасности применения БПВП и ГИБП при ПсА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения.

Herpes zoster

В ретроспективном когортном исследовании встречаемость HZ-инфекции у больных ПсО и ПсА в целом составила 8,9 эпизода на 1000 пациенто-лет. В зависимости от терапии частота HZ-инфекции была следующей: БПВП – 9,9; иФНО- α – 9,4; ингибиторы ИЛ-17, –12, –23 – 6,7; АПР – 7,0 случая на 1000 пациенто-лет соответственно [34].

В 2015 году К. Winthrop и соавт. проанализировали данные клинических исследований ингибитора янус-киназ 1,3-тофацитиниба (ТОФА) у больных РА и сделали вывод о нарастании частоты HZ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. Отмечен более высокий риск HZ-инфекции у пациентов, принадлежащих к азиатской расе (ОШ = 2,4; 95% ДИ: 1,9–3,2) [45]. В дальнейшем в рамках II–III фазы РКИ и продолженных исследований было показано нарастание частоты HZ-инфекции у больных ПсО, получавших ТОФА [45]. G. Burmester и соавт. [29], анализируя результаты применения ТОФА при ПсА, показали,

что частота НЗ-инфекции составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет. Авторы подчеркивают, что эти показатели были несколько ниже отмеченных в клинических исследованиях ТОФА при РА.

Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция для ингибиторов янус-киназ [47]. Так, для ТОФА показано, что препарат снижает продукцию интерферона- γ (тем самым способствуя уменьшению его антивирусного эффекта), уменьшает пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4⁺ Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что вакцинация против НЗ, выполненная до начала применения ТОФА, может повысить контроль за данной инфекцией [48].

Вакцинация

В соответствии с недавно обновленными рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [49] и других научных ревматологических ассоциаций иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным с ИВРЗ (включая ПсА), получающим иммуносупрессивную терапию, вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

В 2019 году эксперты медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом опубликовали систематический обзор и разработанные на его основе рекомендации по применению рекомбинантной вакцины против НЗ-инфекции (RHZV) у больных ПсО и ПсА [50]. Основные пункты этих рекомендаций:

- RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина при ПсО и ПсА;
- по возможности RHZV следует назначать больным с ПсО и ПсА до начала системной терапии,

но применение этой вакцины безопасно на фоне терапии БПВП и ГИБП;

- RHZV следует назначать всем больным с ПсО и ПсА старше 50 лет, также пациентам до 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП + БПВП) терапию, поскольку эти больные имеют повышенный риск НЗ-инфекции;
- применение RHZV для больных с ПсО и ПсА до 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, обсуждается в каждом случае с индивидуальной оценкой риска.

Таким образом, проблема КИ при ПсО и ПсА по-прежнему существует и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения указанных нозологий на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последних представляет собой одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии и дерматологии.

Список литературы

1. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan; 80 (1): 251–265. e19. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
2. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar; 70 Suppl 1: i77–84. DOI: 10.1136/ard.2010.140582.
3. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec; 65 (6): 1135–44. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.036.
4. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, et al. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014 Dec 26; 9 (12): e116077. DOI: 10.1371/journal.pone.0116077.
5. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JL. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug; 75 (2): 287–96. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.04.00.
6. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. Risk of serious infection, opportunistic infection, and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (8): 1726–35.
7. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep; 151 (9): 961–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
8. Yiu ZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Mar; 138 (3): 534–541. DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.005.
9. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb; 137 (2): 313–321. DOI: 10.1016/j.jid.2016.08.034.
10. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of PsoneRegistries. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb; 76 (2): 299–308. e16. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.039.

11. Dobry AS, Quesenberry CP, Ray GT, et al. Serious infections among a large cohort of subjects with systemically treated psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov; 77 (5): 838–844. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.047.
12. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 May; 29 (5): 858–64. DOI: 10.1111/jdv.12688.
13. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010; 49 (4): 697–705. DOI: 10.1093/rheumatology/kep423.
14. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumabpegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumor necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015 Jun 25; 1 (1): e000119. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
15. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (9): 1689–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
16. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al. Rate of serious infections in spondyloarthritis patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug; 37 (4): 649–655.
17. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018 Sep 19; 15: 87–93. DOI: 10.1016/j.jare.2018.09.003.
18. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec; 15 (supl1): 11–34. DOI: 10.1080/14740338.2016.1240783.
19. McKeage K. Ustekinumab: A Review of Its Use in Psoriatic Arthritis. *Drugs* (2014) 74: 1029–1039. DOI: 10.1007/s40265-014-0242-4.
20. Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol*. 2019 Nov 28; 3: 52. DOI: 10.1186/s41927-019-0094-3.
21. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase III/III Clinical Development Programs. *Drug Saf*. 2019 Jun; 42 (6): 751–768. DOI: 10.1007/s40264-019-00797-3.
22. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–38. DOI: 10.1056/NEJMoA1314258.
23. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19; 386 (9999): 1137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)61134-5.
24. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017 Jul; 177 (1): 47–62. DOI: 10.1111/bjd.15015.
25. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/s13075-019-1882-2.
26. Препарат Талс™ (иксекизумаб) компании «Айлли» зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с активным псориатическим артритом. Современная ревматология. 2019; 13 (4): 148.
27. Combe B, Rahman P, Kameda H, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 21; 22 (1): 14. DOI: 10.1186/s13075-020-2099-0.

28. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan; 79 (1): 123–131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
29. Burmester GR, Curtis JR, Yun H, et al. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data. *Drug Saf*. 2020 Jan 31. DOI: 10.1007/s40264-020-00904-9.
30. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother* 2016; 50 (4): 282–90. DOI: 10.1177/1060028015627467.
31. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017 Mar; 77 (4): 459–472. DOI: 10.1007/s40265-017-0709-1.
32. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 12; 12: 153–161. DOI: 10.2147/CLEP.S239511.
33. de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct; 70 (10): 1563–1567. DOI: 10.1002/acr.23487.
34. Aydin V, Akici A, Isli F. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor- α therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug; 44 (4): 553–560. DOI: 10.1111/jcpt.12814.
35. Lynch M, Roche L, Horgan M, et al. Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2017 Apr 14; 3 (3): 230–232. DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.02.001.
36. Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011 Sep; 63 (3): 154–63. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005.
37. Verstockt B, Deleeneer B, Van Assche G, et al. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jul; 16 (7): 809–821. DOI: 10.1080/14740338.2017.1338273.
38. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 1946–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.
39. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1; 58 (5): 859–868.
40. Лукина Г.В., Борисов С.Е. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн. Российские рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 394–410. [Lukina G.V., Borisov S.E. Screening i monitoring tüberkuleznoj infekcii u bol'nyh revmaticheskimi zabolëvaniyami, poluchayushchimi genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. V kn. Rossijskie rekomendacii. Revmatologiya. Pod red. E.L. Nasonova. M., GEOTAR-Media, 2017. S. 394–410. (In Russ.)]
41. Snasi I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul; 77 (1): 88–97. e5. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.01.037.
42. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb; 19 (1): 1–13. DOI: 10.1007/s40257-017-0328-3.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug; 69 (2): 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
44. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan 22; 1–8. DOI: 10.1080/14397595.2018.1558918.
45. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct; 66 (10): 2675–84. DOI: 10.1002/art.38745.
46. Winthrop KL, Lebowitz M, Cohen AD, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug; 77 (2): 302–309. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.023.
47. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14 (11): 945–956. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
48. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4 + T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019 May 18. DOI: 10.1093/rheumatology/kez175.
49. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan; 79 (1): 39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
50. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81 (1): 102–110. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М., Коротаева Т.В. Проблема коморбидных инфекций у больных псориатическим артритом. Медицинский алфавит. 2020; (15): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-22-28>

For citation: Belov B.S., Muravyova N.V., Baranova M.M., Korotaeva T.V. Problem of comorbid infections in patients with psoriatic arthritis. Medical alphabet. 2020; (15): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-22-28>



Оригинальный российский препарат против псориаза зарегистрирован для лечения болезни Бехтерева

В начале года Минздрав России одобрил регистрацию российского препарата с МНН нетакимаб по дополнительному показанию – анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Первоначально первое российское оригинальное лекарственное средство на основе моноклональных антител против ИЛ-17 биотехнологической компании BIOCAD было зарегистрировано для лечения среднетяжелой и тяжелой степени псориаза.

Нетакимаб, обладающий благоприятным профилем безопасности и эффективностью при лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, с нынешнего года будет доступен для назначения взрослым пациентам с диагнозом (анкилозирующий спондилит) при недостаточном ответе на стандартную терапию.

В основе молекулы нетакимаба содержится иммуноглобулин ламы, максимально близкий к иммуноглобулину человека, что позволило обеспечить низкую иммуногенность препарата и длительный эффект терапии (по данным клинических исследований, проведенных компанией BIOCAD, 80% пациентов с анкилозирующим спондилитом достигают ответа по индексу ASAS 40 через год терапии). Физико-химические характеристики препарата способствуют его хорошей переносимости.

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA подтвердили эффективность и безопасность препарата у больных активным анкилозирующим спондилитом. Участниками исследования стали 228 больных с анкилозирующим спондилитом, сохраняющим активность, несмотря на прием стандартного лечения как минимум за месяц до скринингового обследования. Применение нетакимаба в дозе 120 мг приводило к выраженному терапевтическому эффекту: клинически значимое улучшение наблюдалось уже при первой оценке на 4-й неделе терапии; через 16 недель терапии отмечалось снижение выраженности остеоита, по данным МРТ, как в позвоночнике, так и в крестцово-подвздошных суставах. Терапия нетакимабом хорошо переносилась пациентами, частота нежелательных явлений не отличалась от группы, принимающей плацебо.

Среди генно-инженерных препаратов для лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом в настоящее время чаще всего применяются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, оказывающие преимущественно противовоспалительный эффект. Новый класс препаратов – ингибиторы интерлейкина-17, к которым относится нетакимаб, кроме уменьшения воспаления, способны подавлять избыточный рост новой костной ткани, таким образом препятствуя прогрессированию заболевания и инвалидизации пациентов.

По данным анализа цен на биологические препараты НВС за 2019 год, годовой курс терапии нетакимабом будет на 25% ниже средней годовой стоимости терапии анкилозирующего спондилита препаратами класса ингибиторов фактора некроза опухоли альфа. Предельная отпускная цена на нетакимаб согласно Государственному реестру лекарственных средств Минздрава России составляет 20 тысяч руб. (с НДС).

Анкилозирующий спондилит – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. По данным исследования, опубликованного в журнале «Ревматология» (т. 53, изд. 4, апрель 2014 г.), распространенность заболевания в мире составляет около 1%. По данным Минздрава, в России диагноз (анкилозирующий спондилит) поставлен 118 тысячам пациентам. Пик заболеваемости приходится на возраст 25–35 лет, функциональные нарушения развиваются в первые 10 лет болезни. В генно-инженерных биопрепаратах нуждаются около 40 тысяч пациентов, обеспеченность ими на данный момент – менее 10% от потребности.

