

## Александр Михайлович Ли́ла: «Лечение ГИБП – это научно-исследовательская работа»

Интервью с директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктором медицинских наук, профессором Александром Михайловичем Лилы.

**– Александр Михайлович, насколько актуальна сегодня проблема псориатического артрита (ПСА)? Что можно сказать о заболеваемости ПСА в России и в мире?**

– Псориатический артрит относится к группе серонегативных спондилоартритов. Это большая гетерогенная группа заболеваний, куда входят также анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), реактивный артрит, серонегативные увеиты, воспалительные заболевания кишечника и др. При этом псориатический артрит – заболевание, которое развивается, как правило, у пациентов с кожным псориазом, с последующим вовлечением суставов и других органов и систем организма.

Что касается заболеваемости ПСА, то на сегодняшний день она составляет от 0,05 до 1,2% в популяции. Для сравнения: заболеваемость самым частым аутоиммунным ревматическим заболеванием – ревматоидным артритом – составляет 0,8%, если речь идет об остеоартрите, то это 12–13% в популяции. Таким образом, псориатический артрит встречается не настолько часто, а большой разброс данных объясняется тем, что в различных регионах различная частота заболеваемости. В Российской Федерации, например в Ямало-Ненецком округе и ряде других восточных регионов, заболеваемость ПСА, согласно официальной статистике, в разы превышает данные по стране, что мы связываем с существенным улучшением диагностики этого заболевания.

**– Каковы основные причины и факторы риска заболевания?**

– Псориатический артрит является аутоиммунным заболеванием, причина развития которого не установлена. Известны факторы риска – курение, стресс, избыточная масса тела, генетические предпосылки. Все они отдельно или в совокупности могут способствовать тому, что на каком-то этапе в иммунной системе возникают специфические нарушения, которые и приводят к развитию псориаза и ПСА.

**– Расскажите, пожалуйста, об особенностях течения псориатического артрита.**

– Заболевание чаще всего развивается на фоне кожных высыпаний, сопровождающих псориаз, причем нет определенной статистики о временных параметрах – это может быть одновременно с появлением псориатических бляшек, а может и спустя несколько лет. Бывают ситуации, когда ПСА диагностируется при отсутствии у пациента кожных высыпаний, но при наличии типичных клинических проявлений, так



Александр Михайлович Ли́ла

называемый псориатический артрит без псориаза. Одним из диагностических критериев в таких случаях является наличие заболевания у родственников. Следует подчеркнуть, что при ПСА поражаются не только суставы, но и ногти, связки, реже – крестцово-подвздошное сочленение и позвоночник. Характерна так называемая «сосискообразная» деформация пальцев (дактилит), когда развивается отечность всего пальца кисти или стопы за счет вовлечения в воспалительный процесс околосуставных структур, в частности связок. Описана также тяжелая, более редко встречающаяся мутилирующая форма псориатического артрита, при которой развивается остеолиз (деструкция) ногтевых фаланг с последующим укорочением (деформацией) пальцев и инвалидизацией пациента.

Особенность псориатического артрита заключается в том, что для него характерен так называемый псориатический марш, когда в процессе развития заболевания присоединяются поражения других органов и систем организма. Это очень важно знать практическому врачу, так как чем раньше начато лечение, тем более высокая вероятность того, что эти осложнения можно предотвратить. Так, развитие метаболического синдрома на фоне ПСА приводит в последующем к сердечно-сосудистым нарушениям, высокому риску развития сахарного диабета второго типа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и др., тогда как своевременная и адекватная терапия ПСА может предотвращать или сдерживать развитие коморбидных состояний.

**– Насколько высока вероятность инвалидизации при ПСА?**

– Если речь идет о мутилирующей форме заболевания, то в этом случае инвалидизация наступает сразу. При псориатическом артрите поражаются в первую очередь суставы и энтезисы (места прикрепления связок к кости). При энтезите с вовлечением ахиллова сухожилия возникают очень сильные боли в области пятки при минимальных движениях, пациент не может работать, вести нормальную жизнь. Развивающиеся коморбидные состояния тоже очень часто являются фактором инвалидизации. Но и сам псориаз – достаточно тяжелое заболевание, если появляются интенсивные высыпания на лице или руках, пациент часто десоциализируется. Неслучайно один из самых высоких процентов суицидов именно у таких пациентов. А если говорить в целом, то заболевания костно-мышечной системы занимают третье место по трудопотерям и инвалидизации.

**– Сложно ли диагностировать заболевание? И почему важна ранняя диагностика ПсА?**

– При наличии у пациента псориаза нужно выяснить, нет ли у него болей в суставах. Дело в том, что около 40% пациентов с псориазом не обращаются к ревматологу только потому, что их никто об этом не спросил. Согласно критериям CASPAR<sup>1</sup>, если у пациента есть боли в суставах воспалительного характера, то нужно исключить псориатический артрит (табл.). В пользу ПсА свидетельствует также наличие семейного анамнеза, типичных рентгенологических признаков. Если говорить о дифференциальной диагностике, то, во-первых, необходимо исключить ревматоидный артрит, полиостеоартрит с формирующимися узелками Гебердена, а также анкилозирующий спондилит, поскольку при некоторых формах ПсА также имеет место поражение позвоночника.

● **Таблица.** Классификационные критерии псориатического артрита CASPAR (2006)\*

Критерий	Баллы
<b>1. Псориаз</b>	
• псориаз в момент осмотра;	2
• псориаз в анамнезе;	1
• семейный анамнез псориаза	1
<b>2. Псориатическая дистрофия ногтей:</b> точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
<b>3. Отрицательный ревматоидный фактор</b> (кроме латекс-теста)	1
<b>4. Дактилит</b>	
• припухлость всего пальца в момент осмотра;	1
• дактилит в анамнезе	1
<b>5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний</b> (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1
<b>Псориатический артрит диагностируется при сумме баллов <math>\geq 3</math> в сочетании с признаками воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит)</b>	

\* Taylor WJ., Gladman D.D., Hellöwll P.S. et al. Arthritis Rheum, 2006; 54: 2665–2673.

Ранняя диагностика, как уже отмечалось, – это возможность предотвратить развитие «псориатического марша» и инвалидизации, а также значительно улучшить качество жизни пациентов, в том числе за счет раннего назначения адекватного лечения, в том числе и кожного псориаза. За последние два года мы провели несколько научно-практических конференций, посвященных ранней диагностике, с участием представителей нескольких специальностей – ревматологов, дерматологов и гастроэнтерологов. Составили список вопросов, которые должен задать на амбулаторном приеме ревматолог, если у пациента есть кожные изменения и симптомы со стороны кишечника, дерматолог – если есть поражение суставов, и гастроэнтеролог – если есть поражение кожи и суставов. Такие анкеты были очень позитивно приняты медицинским сообществом, и существенно помогают в постановке диагноза.

**– Если говорить о современных стандартах лечения ПсА, то каковы основные направления и цели терапии?**

– На сегодняшний день утверждена стратегия лечения ПсА, которая получила название Treat-to-target – «лечение до цели», а цель терапии – достижение низкой активности или ремиссии заболевания. Достигая цели, мы полностью купируем симптомы заболевания и предотвращаем развитие тех осложнений, о которых уже упоминалось. Есть схемы лечения, направленные на купирование преобладающих доменов заболевания в зависимости от их клинической выраженности, – поражений кожи, артрита, энтезита и т.д. Например, если у пациента имеется суставной синдром, назначается метотрексат, как и при лечении ревматоидного артрита; если есть тяжелые кожные проявления, то возможно применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых тоже есть существенные различия – одни лучше купируют воспалительный синдром, другие эффективны при кожных проявлениях. В этой связи назначение высокотехнологических методов лечения должно проводиться только в специализированных центрах специально подготовленным медицинским персоналом.

**– Что считается критерием эффективности терапии?**

– Критерий эффективности – это отсутствие суставного синдрома и чистая кожа, т. е. ремиссия заболевания. Иначе говоря, у пациента есть диагноз, но при этом у него отсутствуют жалобы на состояние здоровья и сохраняется высокое качество жизни.

**– Какие возможности управления болезнью с помощью лекарственной терапии имеются в настоящее время? Что такое «окно возможности» в терапии ПсА?**

– Мне вспоминается история, рассказанная однажды профессором Карло Селми из Миланского университета, который сказал пришедшему к нему пациенту: «Вам очень повезло, что вы заболели псориатическим артритом в 2018 году». Современные возможности лечения несравнимы с теми, что были 15–20 лет назад. «Окно возможности» – это тот период, в течение которого, при условии ранней диагностики и начала адекватной терапии, заведомо можно получить отдаленные результаты значительно лучше, чем если диагностика и начало лечения отсрочены на много месяцев или лет. Хотя и в этом случае возможен хороший результат, поскольку терапия может быть эффективной и многое зависит от особенностей и характера течения заболевания. И основная задача специалиста – попасть в это «окно», чтобы пациент не инвалидизировался. Для ревматоидного артрита «окно возможности», согласно данным клинических исследований, составляет порядка 12–14 недель. Это приемлемо и для псориатического артрита, но все зависит от того, как протекает заболевание, в какой форме. Бывают и спонтанные ремиссии, когда минимальная терапия приводит к успеху.

**– Могли бы мы более подробно поговорить о месте генно-инженерных биологических препаратов в лечении ПсА и об особенностях ведения пациентов на ГИБП?**

– ГИБП существенно изменили наше представление о потенциальных возможностях терапии псориатического

<sup>1</sup> CASPAR – CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis

артрита. В начале 2000-х годов мы получили ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, которые показали свою высокую эффективность как в отношении суставного синдрома, так и кожных проявлений ПсА. Сегодня это значительно больший спектр препаратов, среди которых ингибитор интерлейкина-12/23 (устекинумаб), доказавший свою эффективность, в т. ч. при очень тяжелом кожном синдроме, ингибитор интерлейкина-17 (секукинумаб), успешно применяющийся как при суставном синдроме, так и при поражении позвоночника. Имеется препарат из группы малых молекул – ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апемиласт), ингибиторы янус-киназ – тофацитиниб и барицитиниб, а также целая серия препаратов, по поводу которых проводятся клинические исследования. Таким образом, спектр лекарственных препаратов расширяется и уже возникает проблема выбора – нужно сориентироваться, какой из них предпочтительнее назначить в качестве лекарства первой линии. Известно, что чем лучше будет «выживаемость» у первого препарата (оптимально 5–7 лет), тем выше вероятность индукции длительной ремиссии, поскольку каждый последующий может быть ниже по эффективности. Поэтому так важен выбор терапии, а это может осуществить только высококвалифицированный специалист.

**– Устекинумаб – препарат с 10-летним опытом применения на российском рынке. Для каких пациентов, с Вашей точки зрения, оптимальна терапия данным препаратом?**

– Портрет пациента, для которого устекинумаб особенно эффективен, можно сформулировать следующим образом: тяжелый псориаз с суставными проявлениями, энтезитами, дактилитами и коморбидными состояниями – метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, воспалительными заболеваниями кишечника, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией и др. По данным международного и российского регистра пациентов с псориазом и псориатическим артритом, устекинумаб в этом случае является препаратом выбора, так как обладает лучшей выживаемостью терапии в сравнении с другими генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами. Практический опыт, накопленный к настоящему времени, а также результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что устекинумаб может использоваться и при других нозологических формах. В частности, сейчас продолжаются клинические исследования при системной красной волчанке и язвенном колите.

Я не устаю повторять, что лечение конкретного больного генно-инженерными биологическими или таргетными синтетическими препаратами – это отдельная научно-исследовательская работа, целый процесс, который позволяет определить: почему лечение эффективно, почему неэффективно, какие возникают побочные эффекты, кому терапия подходит лучше, а кому не показана. Например, для ПсА с метаболическим синдромом предпочтительны препараты, которые в том числе снижают массу тела и уровень сахара крови. Сейчас мы располагаем более десятком ГИБП, по эффективности и побочным эффектам они примерно одинаковы. Но у каждого препарата есть свои особенности – одни могут использоваться при латентной

форме туберкулеза, другие – нет; при назначении некоторых из них существует риск развития herpes zoster, другие могут использоваться при беременности и кормлении грудью и т. д. Все эти препараты сейчас уже хорошо изучены и при определении портрета пациента мы руководствуемся этими знаниями, что позволяет подобрать оптимальную терапию. Поэтому образование и профессионализм врача – это залог успешного лечения не только ПсА, но и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

**– И в заключение несколько слов о перспективах в области лечения ПсА.**

– Как уже отмечалось, с каждым годом появляются новые лекарственные препараты, при этом наряду с эффективностью во главу угла ставится их безопасность. Очень важно найти этот баланс эффективности и безопасности, хотя это непросто. Существует также тенденция к тому, чтобы препарат использовался не внутривенно, а подкожно (возможность выполнения инъекции самим пациентом), не парентерально, а в виде таблетированных форм, а промежутки между его применением были как можно более длинными. Недавно в прессе появилась информация о том, что в России создан и проходит клинические исследования новый препарат (антитела к Т-лимфоцитам) для лечения болезни Бехтерева, и он может быть эффективен при HLA-B27-положительных вариантах псориатического артрита. По мнению исследователей, это лекарство может применяться с интервалом один раз в год, а может быть и еще реже (потенциально один раз в 3–5 лет). Использование таких пролонгированных форм, конечно, значительно облегчило бы терапию и повысило комплаентность. Все это способствует улучшению качества жизни, связанного с болезнью. Конечно, хотелось бы, чтобы это были очень эффективные лекарства. Кстати, сегодня эффективность лекарственной терапии ревматических заболеваний, включая ГИБП, составляет в среднем 60%.

Есть еще ряд моментов, о которых стоит упомянуть. Это так называемая проблема «переключения» препарата: по медицинским показаниям, когда его заменяют на другой в случае неэффективности или развития побочных эффектов, или «немедицинское переключение» – если препарат эффективен, но его, к примеру, нет в наличии, тогда назначают другой препарат с таким же или иным механизмом действия или переключают на биосимиляр (аналог дженерика). Кроме того, недавно была сформулирована проблема «перелечивания больных», когда, например, мы видим, что у пациента исчезли кожные и суставные проявления, нормализовались лабораторные показатели, а он говорит, что плохо себя чувствует. И в некоторых случаях у врача появляется желание «усилить» терапию, хотя ее, возможно, надо минимизировать, так как болевой синдром приобрел совершенно иной патогенетический характер (нейропатическая, нейропластическая боль), которая потребует совершенно иных подходов к лечению.

Будем ждать новые лекарственные препараты и результаты их клинических исследований, которые позволят оптимизировать подходы к терапии. Прогноз – оптимистичный! 

Беседовала Людмила Головина