BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-274-283

Оригинальная статья / Original article

Практика

Характеристика больных псориатическим артритом, получающих лечение устекинумабом. Данные реальной клинической практики

Ю.Л. Корсакова✉**,** ORCID: 0000-0001-5968-2403, e-mail: yulkorsakova@bk.ru
Е.Ю. Логинова, ORCID: 0000-0001-6875-4552, e-mail: eyloginova@mail.ru
Е.Е. Губарь, ORCID: 0000-0001-5015-7143, e-mail: gubarelena@yandex.ru
Т.В. Коротаева, e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Введение. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в воспалительный процесс кожи, ногтевых пластин, суставов, позвоночника и энтезисов. Ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумаб (УСТ) находит все более широкое применение при псориазе (Пс) и ПсА.

Цель исследования. Провести анализ пациентов с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым был назначен УСТ в течение 2018– 2020 гг.

Материал и методы. УСТ был назначен 17 больным ПсА (9 женщин и 8 мужчин), средний возраст которых 46,4 ± 11,3 года. Длительность течения ПсА – 11 ± 10,5 года. Пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, определялись BSA, индексы PASI, DAPSA, BASDAI.

Результаты. У пациентов наблюдался преимущественно распространенный Пс (BSA 18,2 ± 15,9%). У 94,1% больных был эрозивный артрит, у 100% больных выявлен сакроилеит. Активность ПсА была высокой (DAPSA = 44,9 ± 20,9, BASDAI = 6,2 ± 1,5). У 94% больных имелись два и более сопутствующих заболевания. У 82,4% пациентов наблюдались заболевания системы кровообращения, у 29,5% – печени, у 47% – желудочно-кишечного тракта, у 17,6% – эндокринной системы, у 23,5% больных был вирусный гепатит С, у 17,6% – латентная туберкулезная инфекция, 11,2% перенесли операции на суставах.

Приведенный в статье клинический пример демонстрирует хорошую переносимость УСТ у больной ПсА с рядом сопутствующих заболеваний и возможность увеличить дозу УСТ с 45 до 90 мг при неэффективности терапии.

Выводы. УСТ характеризуется хорошим профилем безопасности, его назначение возможно больным с кардиоваскулярными заболеваниями, ожирением, различными инфекциями, включая латентный туберкулез и др.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, устекинумаб, сопутствующие заболевания, кардиоваскулярные заболевания, инфекции

Для цитирования: Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Коротаева Т.В. Характеристика больных псориатическим артритом, получающих лечение устекинумабом. Данные реальной клинической практики. *Медицинский совет*. 2020;(21):274–283. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-274-283.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab. Evidence from real-life clinical practice

Yulia L. Korsakova✉**,** ORCID: 0000-0001-5968-2403, e-mail: yulkorsakova@bk.ru
Elena Yu. Loginova, ORCID: 0000-0001-6875-4552, e-mail: eyloginova@mail.ru
Elena E. Gubar, ORCID: 0000-0001-5015-7143, e-mail: gubarelena@yandex.ru
Tatiana V. Korotaeva, e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immunoinflammatory disease characterised by involvement of the skin, nail plates, joints, spine and entheses in the inflammatory process. The IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab (UST) is increasingly being used in psoriasis (Ps) and PsA.

Aim of the study. To analyze patients with PsA who were under inpatient treatment in the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology and Radiology and who were prescribed UST during the period from 2018 to 2020.

Material and methods. UST was administered to 17 patients with PsA (9 women and 8 men), mean age was 46.4 ± 11.3 years. Duration of PsA course was 11 ± 10.5 years. Patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination, BSA and PASI, DAPSA and BASDAI indices were determined.

Results. Patients predominantly had widespread Ps (BSA 18.2 ± 15.9%). Erosive arthritis was present in 94.1% of patients, and sacroiliitis was detected in 100% of patients. PsA activity was high (DAPSA = 44.9 ± 20.9, BASDAI = 6.2 ± 1.5).

© Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Коротаева Т.В., 2020

94% of patients had two or more comorbidities. Circulatory system diseases were observed in 82.4% of patients, liver diseases in 29.5%, gastrointestinal diseases in 47%, endocrine system diseases in 17.6%, viral hepatitis C in 23.5%, latent tuberculosis infection in 17.6%, and joint surgery was performed in 11.2% of patients.
The clinical example presented in the article demonstrates good tolerability of UST in a patient with PsA with a number of comorbidities and the possibility to increase the dose of UST from 45 to 90 mg in case of ineffective therapy.
Conclusions. The safety profile of UST is good, and it can be administered to patients with cardiovascular diseases, obesity, various infections, including latent tuberculosis, etc.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, ustekinumab, comorbidities, cardiovascular diseases, infections

For citation: Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Korotaeva T.V. Characteristics of patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab. Evidence from real-life clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):274–283. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-274-283.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в воспалительный процесс кожи, ногтевых пластин, суставов, позвоночника и энтезисов, относится к группе серонегативных спондилоартритов. Распространенность ПсА в развитых странах составляет 0,06–0,25% [1, 2], распространенность в Российской Федерации – 0,37% [3]. При ПсА хронический воспалительный процесс поражает не только опорно-двигательный аппарат, кожу и ногти, но и желудочно-кишечный тракт и орган зрения (иридоциклит, увеит) [4].

Псориаз (Пс) – распространенное иммуноопосредованное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов и воспалением кожи с участие как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, в первую очередь за счет Т-клеток.

В патогенезе Пс и ПсА ведущая роль отводится Т-клеткам, продуцирующим высокие уровни интерлейкина 17 (ИЛ-17) в ответ на гиперпродукцию ИЛ-23. Центральная роль оси ИЛ-23/ИЛ-17А в патофизиологии при Пс и ПсА подтверждена эффективностью моноклональных антител. Эффект антагонистов фактора некроза опухоли α (ФНО), вероятно, проявляется косвенно, поскольку ФНО является предшествующим индуктором ИЛ-23 и действует синергетически с ИЛ-17, увеличивая активацию многих провоспалительных генов [5].

Больные ПсА и Пс часто страдают от нарушения социальной и профессиональной адаптации, а также от сердечно-сосудистых, метаболических и психиатрических коморбидных заболеваний [6]. Как следствие, у этих пациентов наблюдается значительное снижению качества жизни, связанного со здоровьем [7], а также значительное снижение производительности труда [8].

ПсА поражает людей любого возраста, расы, пола с одинаковой частотой. При ПсА и Пс отмечается повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) [9–12].

В настоящее время хронический воспалительный процесс при Пс и ПсА рассматривается в качестве фактора, влияющего на развитие кардиоваскулярных заболеваний, ожирение [13]. ФНО и другие медиаторы воспаления [14] способствуют поддержанию состояния хронического системного воспаления, что приводит к развитию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний [15] вместе с увеличением количества сопутствующих заболеваний, в том числе метаболического синдрома (ожирение, гипертония, дислипидемия и диабет), хронических заболеваний почек, желудочно-кишечных заболеваний, расстройства настроения (депрессия и тревожность) и онкологических заболеваний [16, 17]. О том, что ожирение связано с хроническим воспалением, свидетельствуют исследования, которые показывают значительное повышение уровня многих цитокинов, в том числе ИЛ-17 и ИЛ-23, в плазме у женщин с ожирением по сравнению с худощавыми людьми [18]. Кроме того, эпидемиологические исследования также продемонстрировали более высокий риск развития ожирения у больных ПсА, что может быть объяснено наличием общих патофизиологических механизмов [19].

В РФ для лечения ПсА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, которые применяют преимущественно локально (внутрисуставно и/или в места прикрепления энтезов), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические БПВП (тсБПВП), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [20]. К сБПВП относят метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин (ССЗ), циклоспорин А (ЦсА), к тсБПВП – ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт (АПР) и ингибитор янус-киназ тофацитиниб (ТОФА). К ГИБП – ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГОЛ), цертолоизумаба-пегол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ)), ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб (УСТ), ингибиторы ИЛ-17 секукинумаб (СЕК) и иксекизумаб (ИКСЕ), нетакимаб. Целью лечения является достижение ремиссии либо минимальной активности заболевания, снижение темпов костно-суставной деструкции, улучшение качества жизни больных, предупреждение развития инвалидизации.

Традиционно больные ПсА лечились НПВП и сБПВП. Однако способность этих препаратов замедлять рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов не была доказана. Напротив, в этом отношении эффективны

ингибиторы ФНО-α ЭТЦ, ИНФ, АДА, ГОЛ и ЦЗП. Активно изучаются возможности новых методов лечения, к которым относятся апремиласт, тофацитиниб и несколько новых ГИБП, влияющих на путь ИЛ-23/ИЛ-17, включая СЕК, бродалумаб, ИКСЕ и УСТ [21].

В последние годы в клиническую практику вошел ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23 УСТ для лечения Пс и ПсА [22, 23]. УСТ представляет собой человеческое моноклональное антитело, связывающее субъединицу p40, общую для ИЛ-12 и ИЛ-23, является эффективным препаратом для лечения Пс [24, 25] и ПсА [26–28]. Эффективность УСТ продемонстрирована у пациентов с ПсА в исследованиях фазы III PSUMMIT 1 и 2. Хотя его эффективность при артрите не так высока, как у ингибиторов ФНО-α, тем не менее УСТ высокоэффективен при Пс, а также оказывает положительное воздействие на дактилиты и энтезиты, тормозит темпы рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [29].

Накапливающиеся данные указывают на то, что среди больных Пс существует повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе риск фибрилляции предсердий (ФП), что может свидетельствовать о необходимости контроля системного воспаления. Постепенно накапливаются данные о сравнительной безопасности для сердечно-сосудистой системы современных ГИБП. Было проведено исследование, посвященное оценке риска ФП и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация коронарных сосудов), связанных с лечением УСТ, по сравнению с ингибиторами ФНО-α у больных Пс и ПсА [30]. В исследование были включены 60 028 больных Пс или ПсА, получавшие УСТ (9071 пациент) или ингибиторы ФНО-α (50 957 пациентов). Существенных различий в риске возникновения ФП или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после начала приема УСТ по сравнению с ингибиторами ФНО-α не наблюдалось. Эта информация может быть полезна при оценке рисков и преимуществ различных стратегий системного лечения псориатической болезни.

Применение ингибиторов ФНО-α ограничено при наличии застойной сердечной недостаточности III–IV функционального класса, в случаях легкой или среднетяжелой сердечной недостаточности их применяют с осторожностью [31]. При назначении ингибитора ИЛ-12/23 таких ограничений нет.

ПсА взаимосвязан с ожирением, что подтверждается взаимным влиянием этих патологических процессов на ключевые молекулы, такие как ФНО-α. Общепризнано, что ожирение связано с более слабым терапевтическим ответом на лечение ингибиторами ФНО-α при Пс [32], ингибиторы ФНО-α могут вызывать увеличение веса у пациентов с ПсА [33], а избыточный вес может снижать их эффективность [34, 35]. Эти данные следует учитывать при выборе лечения.

При лечении УСТ не наблюдается очевидного влияния этого препарата на массу тела [36]. Лечение в течение 7 мес пациентов с хроническим бляшечным Пс ингибитором ИЛ-12/23, УСТ (n = 79) не сопровождалось увеличением индекса массы тела (ИМТ) или массы тела по сравнению с ИНФ (n = 83) [37], что свидетельствует о том, что УСТ может быть перспективным препаратом для лечения больных ПсА и Пс с ожирением.

На фоне лечения ингибиторами ФНО-α существует возможность реактивации латентной туберкулезной инфекции. Развитие туберкулеза было отмечено у 0,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α [38, 39]. В крупном метаанализе рандомизированных контролируемых и открытых исследований применения ингибиторов ФНО-α для лечения пациентов с различными ревматическими заболеваниями, включая ПсА, было показано, что терапия ингибиторами ФНО-α сопровождается увеличением риска любых инфекций (на 20%), серьезных инфекций (на 40%) и туберкулеза (на 250%) по сравнению с контролем [40].

При длительной терапии УСТ случаев активного туберкулеза, грибковых инфекций, сальмонеллеза или атипичных микобактериальных инфекций зарегистрировано не было [41].

Одной из важных проблем при выборе ГИБП для лечения ПсА является наличие вирусного гепатита В (ВГВ) или С (ВГС). Было подсчитано, что 2 млрд человек во всем мире инфицированы ВГВ и примерно 240 млн человек имеют хроническую инфекцию ВГВ. Более того, во всем мире насчитывается около 71 млн человек с хронической инфекцией ВГС, причем значительная часть из них не знает, что инфицирована [42]. У больных Пс с положительным HB-cor антигеном лечение ингибиторами ФНО-α, УСТ и ЦсА связано с умеренным риском (1–10%) реактивации вируса, и им следует определять ДНК ВГВ или поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и уровень аланинаминотрансферазы, а также этим больным следует проводить плановую превентивную противовирусную терапию. Пациенты с положительным антигеном против гепатита В, получающие МТ, ацитретин или АПР, имеют низкий риск реактивации (<1%) и не нуждаются в терапии ВГВ, а мониторинг ВГВ в их случае не следует считать обязательным. Нет убедительных данных для ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23 [42]. По данным S.W. Ting и соавт., из 54 больных, являвшихся неактивными носителями вируса гепатита В, на фоне лечения УСТ только у трех была выявлена реактивация вируса и ни у одного из них не было печеночной недостаточности [43]. Результаты исследования показывают, что УСТ может быть безопасным для пациентов с Пс, поскольку ни у одного из них не развился стойкий гепатит или острая печеночная недостаточность во время терапии. Однако повторное появление ДНК ВГВ в плазме требует надлежащего мониторинга вирусной нагрузки ВГВ во время лечения УСТ.

Относительно лечения пациентов с Пс и ПсА и сопутствующей инфекцией ВГС имеется относительно ограниченное количество данных.

При Пс с наличием инфекции ВГС возможно применение ацитретина и ЦсА, в то время как МТ в целом противопоказан из-за его значительного риска токсичности для печени [44–47].

Применение ингибиторов ФНО-α считается относительно безопасным у больных Пс с наличием ВГС. Что касается ИЛ-12 и ИЛ-23, на которые воздействует УСТ, пока данных об их активности при ВГС немного: так, выявлено, что ИЛ-12 может играть важную роль в борьбе с ВГС как в острой, так и в хронической фазе инфекции [48–50]. A. Abuchar и соавт. опубликовали данные о лечении УСТ больных Пс с наличием инфекции ВГС, у которых не наблюдалась активация ВГС [51]. H.Y. Chiu et al. [52] представили данные о четырех больных Пс с инфекцией ВГС, получавших УСТ от 5 до 11 мес. В течение периода наблюдения количество копий вируса гепатита С увеличилось в трех случаях, и у одного пациента была выявлена реактивация ВГС. По данным других авторов, у больных Пс и ВГС на фоне лечения УСТ наблюдалось снижение вирусной нагрузки и небольшое повышение АЛТ и АСТ у одного больного, у другого – к концу периода наблюдения вирусная нагрузка, печеночные трансаминазы остались неизменными [53]. Необходимы дальнейшие наблюдения и накопление данных, чтобы точнее оценить возможности лечения УСТ больных Пс и ПсА, инфицированных ВГС.

Не меньший интерес вызывает влияние терапии ГИБП на риск развития онкологических заболеваний. Согласно данным регистра PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), в котором оценивались впервые выявленные злокачественные образования (кроме немеланомного рака кожи) у больных Пс, получавших метотрексат, УСТ, ингибиторы ФНО-α, оказалось, что среди 12 090 пациентов было выявлено 252 случая злокачественных новообразований. Авторами был сделан вывод, что риск злокачественных новообразований у больных Пс повышается при длительном (не менее 12 мес) лечении ингибиторами ФНО-α, но не на фоне лечения МТ и УСТ [54].

Таким образом, УСТ характеризуется хорошим профилем эффективности и безопасности и может быть назначен как препарат 1-й линии среди ГИБП, а также при неэффективности других ГИБП как препарат 2-й или 3-й линии и т.д. Данных о лечении УСТ больных ПсА в реальной клинической практике в настоящее время недостаточно, в связи с чем мы провели оценку профиля больных, получающих УСТ, а также в дальнейшем планируется подробный анализ динамики их состояния.

Цель исследования – провести анализ пациентов с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым был назначен УСТ в течение 2018–2020 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

17 пациентов, страдающих ПсА, соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) [55], находились на лечении в стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2018 по 2020 г. и получили подкожно ингибитор ИЛ-12/23 УСТ. Среди них было 9 женщин и 8 мужчин, возраст которых колебался от 25 до 67 лет, средний возраст больных составил 46,4 ± 11,3 года. Длительность течения Пс составила 15,5 ± 10,0 года, от 1 года до 33 лет, ПсА – 11 ± 10,5 года, от 1 года до 33 лет.

Пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, определялось число болезненных и припухших суставов, дактилитов, энтезитов, рентгенологическая стадия деструктивных изменений суставов (по Штейнброкеру) и поражения крестцово-подвздошных суставов (сакроилеита) по Келлгрену. Определялись оценка пациентом боли (по визуальной аналоговой шкале ВАШ) от 0 до 100 мм, общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, мм, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ, мм, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Тяжесть Пс определялась на основании определения площади поверхности кожи, пораженной Пс, BSA (Body Surface Area), исходя из принципа, что 1% площади поверхности тела соответствует площади ладони пациента: при значении BSA < 3% диагностируется легкая степень тяжести Пс, при 3% ⩽ BSA < 10% – средняя степень, при BSA ⩾ 10% – тяжелый псориаз [56], а также индекса распространенности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [57].

Активность ПсА определялась с помощью индекса DAPSA (Disease Activity PSoriatic Arthritis):

DAPSA = ЧБС (68) + ЧПС (66) + ОБП (ВАШ, 0–10 см) + + ОЗП (ВАШ, 0–10 см) + С-РБ (мг/дл),

где ЧБС – число болезненных суставов из 68; ЧПС – число припухших суставов из 66; ОБП – оценка пациентом боли (определяется по ВАШ от 0 до 10 см); ОЗП – общая оценка активности заболевания пациентом (определяется по ВАШ от 0 до 10 см); С-РБ – С-реактивный белок.

Пороговые значения DAPSA для определения активности ПсА: высокая активность – DAPSA > 28; умеренная – 14 < DAPSA ⩽ 28; низкая – 4 < DAPSA ⩽ 14; ремиссия – DAPSA ⩽ 4 [58]. Активность спондилита оценивалась по индексу активности анкилозирующего спондилита BASDAI [59].

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы описательной статистики. Результаты представлены в виде *M* (среднее значение) ± *SD* (стандартное отклонение), минимальное и максимальное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов наблюдался преимущественно распространенный Пс, среднее значение площади поражения кожи BSA составило 18,2 ± 15,9%, BSA < 3% было у 1 (5,9%) больного, 10% < BSA ⩾ 3% – у 6 (35,3%), BSA ⩾ 10 – у 10 (58,8%). Индекс распространенности и тяжести Пс PASI был в среднем 14,1 ± 9,11 балла, от 1,8 до 33,1, значение PASI > 10 баллов наблюдалось у 10 (58,8%) больных.

У 16 из 17 (94,1%) больных был эрозивный артрит (2–4-я стадии), у всех 17 больных выявлен сакроилеит

(у 16 – двухсторонний и у одного – односторонний). Активность ПсА по индексу DAPSA составила 44,9 ± 20,9 балла, от 18,7 до 91,1. Наблюдалась высокая активность ПсА по DAPSA у 15 (88%) больных, у 2 (12%) – умеренная. Уровень С-РБ был 25,5 ± 41,9 мг/л, от 1,7 до 168 мг/л. Активность спондилита оказалось высокой у всех 17 пациентов, среднее значение индекса BASDAI составило 6,2 ± 1,5, от 4 до 8,7. Среди 17 больных дактилиты и энтезиты выявлялись одинаково часто – у 14 (82,3%) больных (*табл. 1*).

Таблица 1. Характеристика госпитальной группы больных ПсА, которым был назначен УСТ в течение 2018–2020 гг.
Table 1. Characteristics of the hospital group of PsA patients who were prescribed UST during 2018–2020

Характеристика госпитальной группы больных ПсА	Число пациентов
Всего	17
Женщин	9 (52,9%)
Мужчин	8 (47,1%)
Длительность Пс, годы	15,5 ± 10,0
Длительность ПсА, годы	11 ± 10,5
ИМТ	29,9 ± 4,3
Число больных с ИМТ ≥ 30 кг/м^2	10 (58,8%)
BSA, %	18,2 ± 15,9
PASI	14,1 ± 9,11
DAPSA	44,9 ± 20,9
С-РБ	25,5 ± 41,9
Число больных с эрозивным артритом (рентгенологическая стадия): 2-я стадия 3-я стадия 4-я стадия	 8 (47%) 6 (35%) 2 (11,8%)
BASDAI	6,2 ± 1,5
Число больных с односторонним сакроилеитом	1 (5,9%)
Число больных с двухсторонним сакроилеитом	16 (94,1%)
Число больных с дактилитами	14 (82,3%)
Число больных с энтезитами	14 (82,3%)

У пациентов помимо ПсА и Пс был выявлен ряд сопутствующих и коморбидных заболеваний (*табл. 2*). У 16 из 17 больных (94%) имелось два и более сопутствующих заболевания, только у одной пациентки кроме ПсА и Пс не были выявлены другие патологии. У 82,4% пациентов наблюдались заболевания системы кровообращения, у 29,5% – печени, у 47% – желудочно-кишечного тракта, у 17,6% – эндокринной системы, у 17,6% – латентная туберкулезная инфекция, некоторые перенесли операции на суставах (11,2%). У четырех (23,5%) больных в анамнезе был вирусный гепатит С, по поводу которого три из них получили противовирусную терапию.

Наличие различных сопутствующих заболеваний порой значительно осложняло выбор терапии ПсА. Так, пациентке, страдавшей ВГС с низкой вирулентной нагрузкой и острым лимфобластным лейкозом в анамнезе (длительная ремиссия в течение 16 лет), после консультации гепатолога было решено назначить УСТ, который она получает с хорошим эффектом, а проведение противовирусной терапии планируется в зависимости от вирулентной нагрузки (будет проводиться контроль каждые 3 мес.).

Пациенты в течение заболевания получали лечение различными НПВП, сБПВП, тсБПВП, ГИБП, глюкокортикоидами (ГК) внутрисуставно, в виде пульс-терапии и системно (внутрь) (*табл. 3*). Так, все больные получали за время болезни НПВ, ГК внутрисуставно, из сБПВП большинство

Таблица 2. Сопутствующие и коморбидные заболевания у больных ПсА
Table 2. Concomitant and comorbid diseases in patients with PsA

Диагноз	Число больных
Артериальная гипертензия	14 (82,4%)
ИБС: стенокардия напряжения ФК 2	2 (11,8%)
Сахарный диабет 2-го типа	3 (17,6%)
Диабетическая полинейропатия	1 (5,9%)
Ожирение	3 (17,6%)
Хронический ВГС	4 (23,5%)
Стеатоз печени	2 (11,8%)
Фиброз печени	2 (11,8%)
Аутоиммунный гепатит	1 (5,9%)
Хронический гастрит	4 (23,5%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (17,6%)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	2 (11,8%)
Хроническая передняя анальная трещина со спазмом сфинктера	1 (5,9%)
Варикозное расширение вен пищевода	1 (5,9%)
Мочекаменная болезнь	1 (5,9%)
Латентный туберкулез	3 (17,6%)
Сифилис в анамнезе	1 (5,9%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2 (11,8%)
Окклюзирующий тромбоз правой подключичной вены	1 (5,9%)
Остеопороз	2 (11,8%)
Посттромбофлебитический синдром вен бедренно-подколенного-берцового сегмента слева (2012 г.)	1 (5,9%)
Острый лимфобластный лейкоз (длительная ремиссия 16 лет)	1 (5,9%)
Фиброзно-кистозная мастопатия	1 (5,9%)
Состояние после остеосинтеза шейки правого бедра	1 (5,9%)
Артродез правого голеностопного сустава	1 (5,9%)

Таблица 3. Предшествующая терапия у больных ПсА
Table 3. Prior therapy in patients with PsA

Терапия	Число больных, получавших лечение
НПВП	17 (100%)
ГК внутрисуставно	17 (100%)
Пульс-терапия ГК	5 (29,4%)
ГК внутрь (преднизолон, метипред)	5 (29,4%)
Метотрексат	12 (70,6%)
Сульфасалазин	7 (41,2%)
Лефлуномид	5 (29,4%)
Циклоспорин А	2 (11,8%)
Апремиласт	2 (11,8%)
Тофацитиниб	1 (5,9%)
Инфликсимаб	3 (17,6%)
Адалимумаб	2 (11,8%)
Этанерцепт	2 (11,8%)
Секукинумаб	1 (5,9%)
Устекинумаб	1 (5,9%)
Гуселькумаб	1 (5,9%)
Тоцилизумаб	1 (5,9%)
Ацитретин	2 (11,8%)
Плазмаферез	1 (5,9%)

(12 – 70,6% пациентов) получали МТ в дозах от 7,5 до 25 мг в неделю, преимущественно парентерально, ССЗ – 7 (41,2%), ЛЕФ – 5 (29,4%), ЦсА – 2 (11,8%), тсБПВП принимали трое больных (АПР – 2 (11,8%), ТОФА – 1 (5,9%)). УСТ в комбинации с МТ был назначен 11 больным, в комбинации с ССЗ – двум, в комбинации с МТ 20 мг в неделю и ЛЕФ 20 мг в день – одному. Ряд пациентов получали ГИБП: ИНФ – трое (17,6%), АДА – двое (11,8%), ЭТА – двое (11,8%), СЕК – один (5,9%), УСТ – один (5,9%), ГУС – один (5,9%), тоцилизумаб – один (5,9%), ацитретин – двое (11,8%). До назначения УСТ шестеро больных получали ГИБП (преимущественно ингибиторы ФНО-α, в одном случае – ингибитор ИЛ-17), из них двое больных получали 2 ГИБП, один – 3 ГИБП.

Среди пациентов, получавших различные ГИБП за время течения заболевания, отмена этих препаратов имела место по разным причинам: развитие латентного туберкулеза (у одного), аллергические реакции – у двух (крапивница, анафилактический шок), у остальных – в связи с неэффективностью. Один из пациентов получал УСТ с хорошим эффектом во время участия в клиническом исследовании в прошлом, затем – ИНФ с недостаточным эффектом, после чего получал гуселькумаб в течение 5 лет с удовлетворительным эффектом во время участия в клиническом исследовании. Другая больная получала по поводу ПсА в разные периоды ССЗ, МТ 15–20 мг в неделю, АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели, ЭТА 50 мг в неделю, СЕК 300 мг подкожно, ТОФА 10 мг в сутки, проводилась пульс терапия Солу-Медролом 750 мг внутривенно, однако терапия тем или иным препаратом отменялась из-за неэффективности как для ПсА, так и для Пс (прогрессирование артрита и Пс).

В течение года и более УСТ продолжают принимать 10 пациентов, одной больной препарат отменен из-за вторичной неэффективности для артрита, но не для Пс, для другой увеличена доза УСТ до 90 мг из-за недостаточной эффективности. История заболевания второй пациентки представлена в следующем клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная П, 61 г., страдает Пс с 2013 г., ПсА – с 2015 г. Установлен диагноз «псориатический спондилит, двухсторонний сакроилеит 2-й стадии по Келлгрену с поражением суставов конечностей, эрозивный полиартрит (рентгенологическая стадия III), двухсторонний коксит, активность высокая (DAPSA – 51,62; BASDAI – 4,8), дактилиты (в анамнезе), энтезиты. ФН2. Распространенный бляшечный псориаз, стационарная стадия (BSA – 25%, PASI – 19,6)».

У больной выявлены следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й стадии, 3-й степени; постменопаузальный остеопороз позвоночника (компрессионный перелом позвоночника по рентгенографии); хронический ВГС, вирусная нагрузка не определяется (курс противовирусной терапии препаратами прямого действия); цирроз печени (фиброз F-4 по шкале Metavir по данным эластографии); сахарный диабет 2-го типа, инсулинопотребный; ожирение (ИМТ = 33,05 кг/м^2).

Получала УСТ 45 мг в течение года в комбинации с ССЗ 2,0 г в сутки. Улучшение состояния кожи и суставов отмечала до 40-й недели терапии, после чего стал прогрессировать Пс, усилились боль и припухлость суставов, к 52-й неделе наблюдалась высокая клинико-лабораторная активность ПсА (*рис. 1–3*).

В связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, наличием сопутствующих патологий пациентке согласно рекомендациям по лечению УСТ было назначено повышение дозы УСТ до 90 мг на одну инъекцию, а также в дальнейшем возможно уменьшение интервала между введениями препарата до 8 нед. В настоящее время пациентка продолжает назначенную терапию и наблюдение. Роста вирусной нагрузки не выявляется.

Таким образом, УСТ назначался пациентом со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, с высокой активностью периферического артрита и спондилита, с наличием разнообразных сопутствующих заболеваний, в т. ч. инфекционных, кардиоваскулярных и метаболических. Большинство из наших пациентов можно отнести к группе «трудный пациент», у них наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на проводимое лечение различными сБПВП, тсБПВП и ГИБП, непереносимость или неэффективность препаратов, которые в большинстве случаев демонстрируют хороший эффект. УСТ назначался больным чаще в комбинации с сБПВП, только одной пациентке – в виде монотерапии из-за непереносимости сБПВП.

Рисунок 1. Больная П., 61 г., распространенный бляшечный Пс
Figure 1. Patient P, 61 years old, widespread plaque Ps

Рисунок 2. Больная П., припухлость, деформации суставов конечностей
Figure 2. Patient P, swelling, deformities of limb joints

Рисунок 3. Эрозивный артрит 3-й стадии (a, b), двухсторонний сакроилеит 2-й стадии (c), компрессионный перелом 5-го поясничного позвонка, синдесмофит, остеофиты в нижнегрудном отделе позвоночника (d), остеонекроз головки правой плечевой кости (МРТ) (e)
Figure 3. Stage 3 erosive arthritis (a, b), stage 2 bilateral sacroiliitis (c), compression fracture of the 5th lumbar vertebra, syndesmophyte, osteophytes in the lower thoracic spine (d), osteonecrosis of the head of the right humerus (MRI) (e)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет каких-либо лабораторных маркеров, указывающих, какой именно препарат следует назначать тому или иному пациенту. Следует ориентироваться на клинические проявления ПсА, а также на наличие коморбидных и сопутствующих состояний.

Что касается возможностей лечения больных ПсА, ГИБП и тсБПВП убедительно показали схожую эффективность при лечении периферических артритов (непрямое сравнение показало следующий процент пациентов, соответствующих критериям ACR20: УСТ 90 мг, 42%; СЕК 300 мг, 54%; бродалумаб 280 мг, 64%; абатацепт 10 мг/кг, 48%; АПР 20 мг в сутки, 43,5%, что сопоставимо с ИНФ 5 мг/кг, 65%; ЦЗП 200 мг каждые 2 нед, 58%; ГОЛ 100 мг ежемесячно, 61%; АДА 40 мг каждые 2 нед, 58%; ЭТА 25 мг 2 раза в неделю, 59%). Другие проявления ПсА, такие как дактилит и энтезит, эффективно контролировались ингибиторами ФНО-α, а также УСТ и СЕК. На воспалительный процесс в позвоночнике положительное влияние оказывают ингибиторы ФНО-α, УСТ и СЕК. Поражение ногтей, энтезит и дактилит, связанные с ПсА, улучшаются на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, АПР и СЕК [60].

Среди коморбидных состояний у больных Пс и ПсА важнейшими являются кардиоваскулярные заболевания [61, 62]. Данные эпидемиологических исследований показывают, что Пс и ПсА являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний с повышением риска ишемической болезни сердца на 28%, повышением риска инсульта на 6–12% и повышением риска инфаркта миокарда и инсульта на 20% по сравнению с популяцией в целом [63–65]. Поскольку в нескольких исследованиях сообщается, что хроническое воспаление при Пс связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, растет интерес к раннему назначению системной терапии для уменьшения воспаления на ранней стадии заболевания [66–69].

В реальной клинической практике назначение ГИБП больным ПсА с неэффективностью, непереносимостью ряда медикаментов в анамнезе, с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных, злокачественных, представляет значительные трудности. Следует учитывать, что назначаемое лечение не должно ухудшить течение сопутствующих заболеваний, риск при назначении ГИБП не должен превышать пользу для больного. Одним из препаратов, характеризующихся удовлетворительным профилем безопасности, является УСТ, который является эффективным при лечении среднетяжелого и тяжелого бляшечного Пс и ПсА, кроме того, его назначение возможно больным с кардиоваскулярными заболеваниями, ожирением, различными инфекциями, включая латентный туберкулез и др.

Поступила / Received 05.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2020
Принята в печать / Accepted 02.11.2020

Список литературы / References

1. Ogdie A., Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
2. McArdle A., Pennington S., Fitzgerald O. Clinical features of psoriatic arthritis: a comprehensive review of unmet clinical needs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):271–294. doi: 10.1007/s12016-017-8630-7.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
4. Zeboulon N., Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):955–959. doi: 10.1136/ard.2007.075754.
5. Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;14(3):645–653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004.
6. Dowlatshahi E.A., Wakkee M., Arends L.R., Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542–1551. doi: 10.1038/jid.2013.508.
7. de Korte J., Sprangers M.A., Mombers F.M., Bos J.D. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):140–147. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09110.x.
8. Schaefer C.P., Cappelleri J.C., Cheng R., Cole J.C., Guenthner S., Fowler J.et al. Health care resource use, productivity, and costs among patients with moderate to severe plaque psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):585–593.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.049.
9. Dubreuil M., Rho Y.H., Man D., Zhu Y., Zhang Y., Love T.J. et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):346–352. doi: 10.1093/rheumatology/ket343.
10. Ogdie A., Grewal S.K., Noe M.H., Shin D.B., Takeshita J., Chiesa Fuxench Z. et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):760–767. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.024.
11. Labitigan M., Bahce-Altuntas A., Kremer J.M., Reed G., Greenberg J.D., Jordan N. et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):600–607. doi: 10.1002/acr.22185.
12. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., Gonzalez-Lara L., Queiro-Silva R., Martinez-Camblor P., Maldonado-Seral C. et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):783–793. doi: 10.1111/bjd.12473.
13. Caso F., Del Puente A., Oliviero F., Peluso R., Girolimetto N., Bottiglieri P. et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579–586. doi: 10.1007/s10067-017-3975-0.
14. Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J., Puig L., Emery P., Barker J.N. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1785–1796. doi: 10.1038/jid.2010.103.
15. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
16. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):393–403. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065.
17. McDonough E., Ayearst R., Eder L., Chandran V., Rosen C.F., Thavaneswaran A., Gladman D.D. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41(5):887–896. doi: 10.3899/jrheum.130797.
18. Sumarac-Dumanovic M., Stevanovic D., Ljubic A., Jorga J., Simic M., Stamenkovic-Pejkovic D. et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond.)*. 2009;33(1):151–156. doi: 10.1038/ijo.2008.216.
19. Husni M.E. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):677–698. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.008.

20. Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
Nasonov E.L. (ed.) *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
21. Raychaudhuri S.P., Wilken R., Sukhov A.C., Raychaudhuri S.K., Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;76:21–37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009.
22. Johnsson H.J., Mcinnes I.B. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl. 93):S115–8. Available at: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9895.
23. Wang E.A., Suzuki E., Maverakis E., Adamopoulos I.E. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):272–277. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17037.
24. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
25. Tsai T.F., Ho J.C., Song M., Szapary P., Guzzo C., Shen Y.K. 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;63(3):154–163. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005.
26. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I.B., Puig L., Li S. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990–999. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655.
27. McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B., Puig L., Rahman P., Ritchlin C. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780–789. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
28. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A., Shen Y.K., Li S., Guzzo C. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373(9664):633–640. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9.
29. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P., Puig L., Gottlieb A.B., Li S. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741.
30. Lee M.P., Desai R.J., Jin Y., Brill G., Ogdie A., Kim S.C. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(6):700–707. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0001.
31. Ding T., Ledingham J., Luqmani R., Westlake S., Hyrich K., Lunt M. et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2217–2219. doi: 10.1093/rheumatology/keq249a.
32. Al-Mutairi N., Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):749–756. doi: 10.1517/14712598.2014.900541.
33. Renzo L.D., Saraceno R., Schipani C., Rizzo M., Bianchi A., Noce A. et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther*. 2011;24(4):446–451. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01439.x.
34. Galindez E., Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Reumatol Clin*. 2016;12(6):307–312. doi: 10.1016/j.reuma.2015.12.005.
35. Iannone F., Lopalco G., Rigante D., Orlando I., Cantarini L., Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):447–450. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.010.
36. Iannone F., Santo L., Bucci R., Semeraro A., Carlino G., Paoletti F. et al. Drug survival and effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Real-life data from the biologic Apulian registry (BIOPURE). *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):667–675. doi: 10.1007/s10067-018-3989-2.
37. Gisondi P., Conti A., Galdo G., Piaserico S., De Simone C., Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1124–1127. doi: 10.1111/bjd.12235.
38. Xie X., Li F., Chen J.W., Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF-α biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(4):268–274. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.005.
39. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV и HBV инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(4):85–91. Режим доступа: https://clinpharm-journal.ru/files/articles/etanertsept-bezopasnost-pri-hcv-i-hbv-infektsii-i-latentnom-tuberkuleze-risk-bakterialnyh-infektsij-i-vaktsinatsiya-chast-2.pdf.
Novikov P.I., Moiseev S.V. Etanercept: safety in patients with HCV- and HBV-infection and latent tuberculosis, risk of bacterial infections and vaccinations (part 2). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Farmacol Ther.* 2016;25(4):85–91. (In Russ.) Available at: https://clinpharm-journal.ru/files/articles/etanertsept-bezopasnost-pri-hcv-i-hbv-infektsii-i-latentnom-tuberkuleze-risk-bakterialnyh-infektsij-i-vaktsinatsiya-chast-2.pdf.
40. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., González-Lorenzo M., Bastiampillai A.J. 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;15(Suppl. 1):11–34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
41. Papp K.A., Griffiths C.E., Gordon K., Lebwohl M., Szapary P.O., Wasfi Y. et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. doi: 10.1111/bjd.12214.
42. Piaserico S., Messina F., Russo F.P. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(6):829–845. doi: 10.1007/s40257-019-00457-3.
43. Ting S.W., Chen Y.C., Huang Y.H. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):873–880. doi: 10.1007/s40261-018-0671-z.
44. Czarnecka-Operacz M., Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):392–400. doi: 10.5114/pdia.2014.47121.
45. Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G., Bagel J., Blauvelt A., Duffin K.C. et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):95–102. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1410.
46. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
47. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277–2294. doi: 10.1111/jdv.13354.
48. Conde-Taboada A., Muñoz J.P., Muñoz L.C., López-Bran E. Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1077–1080. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.057.
49. Cooper S., Erickson A.L., Adams E.J., Kansopon J., Weiner A.J., Chien D.Y. et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity*. 1999;10(4):439–449. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80044-8.
50. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R., Chapman R., Chung R.T., Dohrenwend P. et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med*. 2000;191(9):1499–1512. doi: 10.1084/jem.191.9.1499.
51. Abuchar A., Vitiello M., Kerdel F.A. Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):381–382. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04876.x.
52. Chiu H.Y., Chen C.H., Wu M.S., Cheng Y.P., Tsai T.F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295–303. doi: 10.1111/bjd.12461.
53. Navarro R., Vilarrasa E., Herranz P., Puig L., Bordas X., Carrascosa J.M. et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):609–616. doi: 10.1111/bjd.12045.
54. Fiorentino D., Ho V., Lebwohl M.G., Leite L., Hopkins L., Galindo C. et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):845–854. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013.
55. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthr Rheum*. 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972.

56. Horn E.J., Fox K.M., Patel V., Chiou C.F., Dann F., Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):963–971. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.023.
57. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238–244. doi: 10.1159/000250839.
58. Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507.
59. Garret S., Jenkinson T., Kennedy L.C., Whitelock H., Gaisford P., Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286–2291. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699630.
60. Elyoussfi S., Thomas B.J., Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):603–612. doi: 10.1007/s00296-016-3436-0.
61. Jamnitski A., Symmons D., Peters M.J., Sattar N., McInnes I., Nurmohamed M.T. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):211–216. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201194.
62. Ogdie A., Yu Y., Haynes K., Love T.J., Maliha S., Jiang Y. et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326–332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
63. Kimball A.B., Guerin A., Latremouille-Viau D., Yu A.P., Gupta S., Bao Y., Mulani P. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2010;123(4):350–357. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.08.022.
64. Gelfand J.M., Dommasch E.D., Shin D.B., Azfar R.S., Kurd S.K., Wang X., Troxel A.B. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2411–2418. doi: 10.1038/jid.2009.112.
65. Xu T., Zhang Y.H. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1345–1350. doi: 10.1111/bjd.12002.
66. Frers R.A.K., Bisoendial R.J., Montoya S.F., Kerzkerg E., Castilla R., Tak P.P. et al. Psoriasis and cardiovascular risk: Immune-mediated crosstalk between metabolic, vascular and autoimmune inflammation. *IJC Metab Endocr*. 2015;6:43–54. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.01.005.
67. Fernández-Gutiérrez B., Perrotti P.P., Gisbert J.P., Domènech E., Fernández-Nebro A., Cañete J.D. et al. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: A cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(26):e7308. doi: 10.1097/MD.0000000000007308.
68. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., de Wit M., Cutolo M., Dougados M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
69. Coates L.C., Moverley A.R., McParland L., Brown S., Navarro-Coy N., O'Dwyer J.L. et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10012):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.

Информация об авторах:

Корсакова Юлия Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Логинова Елена Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: eyloginova@mail.ru

Губарь Елена Ефимовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: gubarelena@yandex.ru

Коротаева Татьяна Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Information about the authors:

Yulia L. Korsakova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Elena Yu. Loginova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: eyloginova@mail.ru

Elena E. Gubar, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: gubarelena@yandex.ru

Tatiana V. Korotaeva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com