



# Инновации в ведении больных с ревматическими заболеваниями

Современным возможностям диагностики и патогенетической терапии аксиального спондилоартрита были посвящены выступления ведущих российских экспертов, состоявшиеся при поддержке компании «Скопинфарм» в рамках межрегиональной научно-практической конференции «Прогресс ревматологии 2024» (Москва, 26 ноября 2024 г.). Особый акцент был сделан на эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкина 17А секукиумаба у пациентов с аксиальным спондилоартритом.



Профессор, д.м.н.  
Д.Е. Каратеев

Как отметил руководитель отделения ревматологии, заведующий кафедрой ревматологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, руководитель Московского областного ревматологического центра, главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Московской области, д.м.н., профессор Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ, на сегодняшний день предоставлено достаточное количество доказательств того, что интерлейкин 17А (ИЛ-17А) занимает центральное место

## В поисках гармонии: существует ли универсальный подход к выбору терапии генно-инженерными биологическими препаратами пациенту с аксиальным спондилоартритом

в патогенезе спондилоартритов (СПА)<sup>1</sup>. Именно механизмы иммунного воспаления являются причиной того, что СПА, представляющие собой довольно разнообразную группу заболеваний, имеют общие клинические проявления в виде спондилита, энтезита, тендинита и тендовагинита, артрита и синовита, дактилита, а также внескелетные проявления в виде увеита, псориаза и псориазоподобных высыпаний, колита.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, между появлением симптоматики и постановкой диагноза «анкилозирующий спондилит» (АС) в среднем проходит семь лет. Поздняя диагностика СПА прежде всего обусловлена отсутствием настроения врачей первичного звена в отношении этой группы заболеваний. Именно поэтому Д.Е. Каратеев и соавт. разработали для терапевтов и врачей общей практики алгоритм дифференциальной диагности-

ки боли в спине, который был опубликован в 2021 г. в журнале Opinion Leader.

Согласно критериям Международного общества по изучению спондилоартритов 2009 г., аксиальный спондилоартрит (аксСПА) устанавливается на основании верификации сакроилиита с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии при наличии одного и более признаков СПА (воспалительная боль в спине, артрит, энтезит, увеит, дактилит и др.) либо на основании верификации серопозитивности по HLA-B27 при наличии двух и более признаков СПА<sup>2</sup>.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о классификации нерентгенологического аксиального спондилоартрита и рентгенологического, или анкилозирующего спондилита, как одного или двух разных заболеваний. По мнению международных экспертов, нерентгенологический аксСПА и рентгенологический

<sup>1</sup> Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 8–15.

<sup>2</sup> Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68 (6): 777–783.



## Межрегиональная научно-практическая конференция «Прогресс ревматологии 2024»

(АС) должны рассматриваться как две разные патологии<sup>3</sup>.

Определенные трудности возникают при диагностике псориатического артрита (ПсА), в том числе псориатического спондилита. Анализ данных немецкого регистра RABBIT продемонстрировал различия между псориатическим спондилитом и АС в сочетании с псориазом в отношении частоты выявления HLA-B27 (14 против 75%), периферических проявлений (88 против 31%), наличия сакроилиита (21 против 70%) и увеита (3,4 против 21,0%)<sup>4</sup>. К сожалению, псориатический спондилит, который может приводить к таким же тяжелым функциональным нарушениям, что и болезнь Бехтерева, недостаточно диагностируется в клинической практике.

В настоящее время разработанная для ревматоидного артрита стратегия лечения до достижения цели (treat-to-target) распространяется практически на все иммуновоспалительные ревматические заболевания. Различие заключается лишь в том, что для оценки активности заболеваний используются разные индексы. Так, согласно алгоритму лечения аксиального и периферического (псориатического) СпА, представленному Международной группой экспертов в 2017 г., активность акСпА определяется с помощью ASDAS, псориатического артрита – с помощью DAPSA.

Основная цель лечения заключается в достижении ремиссии или низкой активности заболевания. При СпА более точным и часто применяемым понятием является «минимальная активность заболевания».

Коррекция терапии проводится в зависимости от активности заболевания.

Далее профессор Д.Е. Каратеев представил краткий алгоритм лечения больных спондилоартритом, согласно которому стартовой терапией и при аксиальном, и при периферическом поражении являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больному СпА с преимущественно аксиальным поражением при неэффективности двух НПВП назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) либо таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). Лицам со СпА с преимущественно периферическим поражением при неэффективности двух НПВП показаны БПВП (сульфасалазин, метотрексат) и только при их неэффективности – ГИБП, тсБПВП<sup>5</sup>.

Безусловно, эффективность ГИБП и тсБПВП при разных вариантах и проявлениях СпА неодинакова. Так, при периферическом артрите более эффективны ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), ингибиторы ИЛ-17А, ингибиторы янус-киназы (ЯК). При спондилите высокую эффективность демонстрируют ингибиторы ИЛ-17А и ингибиторы ФНО, при энтезитах и дактилитах – ингибиторы ИЛ-17А, ингибиторы ИЛ-23 и ингибиторы ЯК. При псориатическом артрите максимально выраженный эффект отмечается при применении ингибиторов ИЛ-23, ингибиторов ИЛ-17А и ингибиторов ЯК.

Таким образом, ингибиторы ИЛ-17А обладают оптимальным профилем суммарной эффективности.

Среди ингибиторов ИЛ-17А наиболее изученным является секукинумаб (препарат Козэнтикс). В двойном слепом рандомизированном исследовании MAXIMISE у 485 биологически наивных пациентов с аксиальными проявлениями ПсА и неадекватным ответом на предшествующую терапию НПВП применение секукинумаба в дозах 300 и 150 мг на 12-й неделе привело к значительному улучшению симптомов и признаков (включая более выраженное снижение интенсивности боли в спине от исходного значения), а также к улучшению функционального статуса по сравнению с приемом плацебо.

При использовании секукинумаба в обеих дозах улучшение индекса ASAS 20 и 40 отмечено уже на четвертой неделе с сохранением эффекта вплоть до 52 недель<sup>5</sup>. В когортных исследованиях на основе анализа данных пациентов с ПсА и АС оценивалась выживаемость (долговременная эффективность) терапии секукинумабом. Согласно данным регистра SERENA, по прошествии пяти лет лечение секукинумабом продолжили 55,7% пациентов с ПсА и 61,1% пациентов с АС<sup>6</sup>.

Одним из важнейших выводов исследований MEASURE было структурно-модифицирующее действие секукинумаба. Так, в исследовании MEASURE 1 более чем у 80% пациентов, получавших лечение секукинумабом в течение двух лет, на протяжении четырех лет не наблюдалось прогрессирования структурных изменений позвоночника (mSASSS < 2 по сравнению с исходным уровнем). Более того, у пациентов с синдесмофитами такая терапия приостанавливала

<sup>3</sup> Боль в спине как междисциплинарная проблема. Руководство для врачей / под ред. Д.Е. Каратеева. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2024.

<sup>4</sup> Regierer A.C., Weiß A., Proft F., et al. Comparison of patients with axial PsA and patients with axSpA and concomitant psoriasis: an analysis of the German register RABBIT-SpA. RMD Open. 2023; 9 (1): e002837.

<sup>5</sup> Государственный реестр лекарственных средств (дата доступа – 20.02.2024).

<sup>6</sup> Kiltz U., Sfikakis P., Bounas A., et al. Secukinumab retention and effectiveness in patients with psoriatic arthritis and radiographic axial spondyloarthritis: 5-year final results of a prospective real-world study. Arthritis Rheumatol. 2024; 76 (Suppl. 9). Abstr. 2344.



прогрессирование процесса как минимум в течение двух лет<sup>7</sup>. Секукинумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности, при этом более благоприятный, чем ингибиторы ФНО. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований и клинической практики (96 054 пациенто-лет воздействия, 21 исследование фаз III и IV), частота развития серьезных инфекций и сердечно-сосудистых событий была низкой и на 100 пациенто-лет составила 1,4 и 0,3 случая при псориазе, 1,9 и 0,4 случая при псориатическом артрите, 1,2 и 0,6 случая при анкилозирующем спондилите<sup>8</sup>. Терапия секукинумабом в реальной клинической практике также показала долгосрочную безопасность –

285,911 пациенто-лет воздействия. Частота значимых нежелательных заболеваний кишечника, сердечно-сосудистые события, серьезные инфекции, новообразования, составила 0,3 случая на 100 пациенто-лет. В исследовании CARIMA установлено, что секукинумаб, улучшая функцию эндотелия, может снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом<sup>9</sup>. В другом исследовании продемонстрировано преимущество ингибиторов ИЛ-17А перед ингибиторами ФНО-α и ингибиторами ИЛ-12/23 в отношении уменьшения размера коронарных несустойчивых бляшек при псориазе<sup>10</sup>. Установлено, что на фоне терапии секукинумабом у пациентов

с аксСпА стабилизируется течение сердечно-сосудистых заболеваний, улучшается сократительная способность миокарда. Это особенно важно, если учитывать, что среди сопутствующих заболеваний у пациентов с АС лидируют сердечно-сосудистые заболевания (47,6%), артериальная гипертензия (43,8%) и дислипидемия (37,7%). Таким образом, представитель ингибиторов ИЛ-17А секукинумаб может считаться препаратом с хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности. Кроме того, он положительно воздействует на сосуды. Это является одним из значимых факторов, который следует принимать во внимание при выборе терапии пациентам со спондилоартритами.



Д.м.н.  
А.В. Смирнов

#### Лучевая диагностика аксиального спондилоартрита

По словам ведущего научного сотрудника лаборатории инструментальной диагностики Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой,

д.м.н. Александра Викторовича СМИРНОВА, группа спондилоартритов включает в себя несколько заболеваний, визитной карточкой которых является поражение аксиального скелета. Именно поэтому при подозрении на СпА в первую очередь необходимо сделать обзорный снимок костей таза, чтобы оценить состояние не только крестцово-подвздошных суставов (КПС), но и тазобедренных суставов (ТБС), раннее вовлечение которых в патологический процесс считается неблагоприятным прогностическим признаком для лиц молодого возраста в отношении быстрого

развития тяжелого артрита или асептического некроза. Выявление при рентгенологическом исследовании синдесмофитов хотя бы в одном межпозвонковом сегменте свидетельствует о поздней стадии СпА. По мнению эксперта, наличие субхондрального остеосклероза в КПС у лиц молодого и среднего возраста следует трактовать как хронический сакроилиит, а не как артроз крестцово-подвздошных суставов. В старшей возрастной группе может развиваться артроз КПС, однако он не имеет клинической значимости. Особенностью спондилоартритов является то, что наряду с хрониче-

<sup>7</sup> 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; 58 (5): 859–868.

<sup>8</sup> Deodhar A.A., Gladman D.D., McInnes I.B., et al. Post-marketing safety of secukinumab in adult patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: cumulative analysis across > 96,000 patient-treatment years exposure // <https://acrabstracts.org/abstract/post-marketing-safety-of-secukinumab-in-adult-patients-with-psoriasis-psoriatic-arthritis-and-ankylosing-spondylitis-cumulative-analysis-across-96000-patient-treatment-years-exposure/>.

<sup>9</sup> Von Stebut E., Reich K., Thaçi D., et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (5): 1054–1062.

<sup>10</sup> Elnabawi Y.A., Dey A.K., Goyal A., et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc. Res.* 2019; 115 (4): 721–728.



## Межрегиональная научно-практическая конференция «Прогресс ревматологии 2024»

ческим воспалением могут протекать дегенеративные процессы. Зачастую сакроилиит КПС четвертой стадии (полный анкилоз) сопровождается изменениями в ТБС в виде сужения суставной щели, образования остеофитов и развития субхондрального склероза. Данные изменения могут интерпретироваться как хронический артрит ТБС с признаками вторичного дегенеративного процесса, что влечет за собой неэффективность лечения.

При рентгенологическом исследовании хронический симфизит может быть расценен как субхондральный остеоэкссклероз. Даже в отсутствие синдесмофитов страдает связочный аппарат позвоночника, возникают различные виды искривлений, например кифотическое искривление шейного отдела позвоночника.

Стандартные рентгенологическое и компьютерно-томографическое исследования позволяют выявлять только структурные изменения, характерные для хронического воспаления. Признаки активного воспаления можно обнаружить с помощью МРТ. При спондилоартритах в подавляющем большинстве случаев активное воспаление в КПС и позвонках локализуется внутрикостно, в проекции связочного аппарата сустава и не выходит за пределы периартикулярных мягких тканей сустава.

При проведении МРТ в T1-взвешенном режиме оцениваются структурные изменения в КПС и позвоночнике, к числу которых относятся субхондральный остеоэкссклероз, эрозии суставных поверхностей, костный анкилоз КПС, формирование синдесмофитов на краях позвонков. Следствием хронического воспаления КПС и позвоночника является жировая дистрофия костного мозга, которая характеризуется наличием различных по площади участков с МР-сигналом в T1-взвешенном режиме. Жировая дистрофия может быть отнесена к специфиче-

Группа спондилоартритов включает в себя несколько заболеваний, визитной карточкой которых является поражение аксиального скелета. Именно поэтому при подозрении на спондилоартрит в первую очередь необходимо сделать обзорный снимок костей таза, чтобы оценить состояние не только крестцово-подвздошных суставов, но и тазобедренных суставов, раннее вовлечение которых в патологический процесс считается неблагоприятным прогностическим признаком для лиц молодого возраста в отношении быстрого развития тяжелого артрита или асептического некроза

ским изменениям у лиц молодого и среднего возраста, страдающих заболеваниями из группы спондилоартритов. У лиц пожилого возраста ее следует рассматривать как неспецифический феномен, связанный с развитием возрастных изменений костного мозга.

Активные воспалительные внутрикостные и внутрисуставные изменения выявляются в T2-взвешенном режиме. Наличие достоверного активного сакроилиита подтверждается обнаружением отека костного мозга (ОКМ) в субхондральных отделах КПС в режиме STIR T2. Пораженные отеком участки костного мозга всегда располагаются в субхондральных отделах подвздошных костей и крестца.

Таким образом, диагностический алгоритм должен быть следующим. Если на первичный прием к ревматологу приходит молодой пациент с жалобами на боль в нижней части спины, ему необходимо назначить обзорный снимок таза. При выявлении признаков воспаления рекомендуется МРТ в режиме STIR T2 для визуализации ОКМ, который является симптомом активного сакроилиита. Обнаружение ОКМ считается подтверждением активного сакроилиита. Его наличие в сочетании с клиническими проявлениями позволяет поставить диагноз на ранней стадии. Выявление ОКМ в субхондральных отделах костной ткани значимо

не только для постановки диагноза и подтверждения активности воспаления, но и для оценки эффективности проводимой терапии.

Магнитно-резонансная томография позволяет обнаружить воспалительные изменения в телах позвонков, в частности спондилит на стадии ОКМ, раньше появления характерных изменений на стандартной рентгенограмме. Активное воспаление в режиме STIR T2 выглядит как зона повышенной интенсивности МР-сигнала разных размеров без четких контуров в области передних или задних углов тел позвонков. Повышенную интенсивность МР-сигнала в области передних углов тел позвонков следует интерпретировать как передний активный спондилит, а в области задних углов тел позвонков – как задний активный спондилит. По мере увеличения длительности заболевания воспалительный отек заменяется участком жировой дистрофии костного мозга, который лучше визуализируется в T1-взвешенном режиме.

В заключение А.В. Смирнов продемонстрировал эффективность диагностики с помощью МРТ активного воспаления в области грудины и грудино-ключичных суставов у пациента с жалобами на болевую синдром. Проведение МРТ грудины в режиме STIR T2 позволило выявить признаки активного артрита. ☺