



Выбор терапии у пациентов со спондилоартритом

В рамках V Национального междисциплинарного саммита по лечению иммуновоспалительных заболеваний (13–14 апреля 2019 г.) состоялись дебаты по вопросам терапии спондилоартритов и сочетанных патологий. Мероприятие проходило под председательством заведующей лабораторией медико-социальных проблем в ревматологии Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяны Васильевны ДУБИНИНОЙ и профессора кафедры ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, главного внештатного ревматолога Департамента здравоохранения города Москвы, главного врача Европейского медицинского центра, д.м.н. Евгения Валерьевича ЖИЛЯЕВА. Выступающие ответили на вопросы о методах диагностики и терапии спондилоартритов, обсудили перспективы использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении больных псориатическим артритом. Особое внимание было уделено поиску путей оптимизации ведения пациентов со спондилоартритами в российской клинической практике.

Открыла дискуссию д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Инна Зурабиевна ГАЙДУКОВА сообщением о многосиндромности при спондилоартритах (СПА) и алгоритме действия ревматологов.

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно современным представлениям, СПА следует рассматривать не как одну болезнь, а как ассоциацию патологий. Формируется своеобразная мозаичная картина, фрагментами которой являются псориатический артрит, псориаз, анкилозирующий спонди-

лит, реактивные артриты, неинфекционные увеиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и др. Установлено, что фактор некроза опухоли (ФНО) альфа вовлечен в патогенез синовитов, энтезисов, деструкции кости и ВЗК при СПА¹. Кроме того, данный цитокин участвует в развитии синовитов, деструкции кости при псориатическом артрите².

Измененный HLA-B27 запускает гиперпродукцию ингибитора ФНО, а также других цитокинов и хемокинов посредством взаимодействия с KIR3DL2 или повышения уровня интерлейкина (ИЛ) 23. Известно, что ИЛ-23 вовлечен в патогенез энтезисов, ИЛ-17 – энтезисов, синовитов, костной деструкции и воспалительных заболеваний кишечника. Однако уровни этих цитокинов напрямую не коррелируют с активностью заболевания.

В исследовании SpACE с помощью капсульной эндовидеоскопии удалось обнаружить воспали-

ние в тонкой кишке, аналогичное воспалению при болезни Крона, у 42,2% пациентов с СПА. При этом риск ВЗК возрастал с увеличением длительности СПА. Терапию изменили у 65% пациентов, инициировали ингибитором ФНО-альфа – у 43,5%³.

Повышенный уровень сывороточного кальпротектина и С-реактивного белка – независимый признак микроскопического воспаления в кишечнике. Значения фекального кальпротектина также значительно увеличены у пациентов с микроскопическим воспалением кишечника⁴.

Наличие воспалительного процесса в кишечнике предопределяет ответ на лечение ингибиторами ФНО. Так, пациенты с аксиальным СПА и воспалительными изменениями в биоптатах лучше отвечали на терапию ингибитором ФНО-альфа, чем пациенты с нормальной гистологической картиной кишечника⁵.

¹ Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 26. P. 2563–2574.

² Chimenti M.S., Ballanti E., Perricone C. et al. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways // Autoimmun. Rev. 2013. Vol. 12. № 5. P. 599–606.

³ Kopylov U., Starr M., Watts C. et al. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the SpACE capsule study // Rheumatol. 2018. Vol. 45. № 4. P. 498–505.

⁴ Cyfers H., Varkas G., Beeckman S. et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 7. P. 1357–1362.

⁵ Cyfers H., Varkas G., van Den Bosch F., Elewaut D. Microscopic bowel inflammation in spondyloarthritis as a baseline predictor of anti-TNF response // ACR/ARHP Annual Meeting, 2015. Abstr. 2060 // acrabstracts.org/abstract/microscopic-bowel-inflammation-in-spondyloarthritis-as-a-baseline-predictor-of-anti-tnf-response/.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie



Д.м.н., профессор И.З. Гайдукова



Д.м.н., профессор Г.В. Лукина



К.м.н. И.Н. Шендригин

Ингибиторы ФНО-альфа различаются эффективностью в отношении ВЗК. Установлено, что частота обострений ВЗК значительно сокращалась на фоне терапии адалимумабом⁶.

Адалимумаб (Хумира®) показан при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, болезни Крона, болезни Бехчета, язвенном колите, псориазе, ювенильном идиопатическом артрите, гнойном гидрадените, ювенильном артрите, ассоциированном с энтезитом, неинфекционных увеитах⁷.

Таким образом, многосиндромность – характерная черта клинической манифестации СпА. Результаты обследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и лабораторного скрининга важны для принятия терапевтических решений. При подозрении на вовлечение в воспалительный процесс ЖКТ предпочтение следует

отдавать ингибиторам ФНО-альфа как препаратам первой линии биологической терапии.

Продолжила тему заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии Московского клинического научного центра, руководитель лаборатории клинической фармакологии Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Галина Викторовна ЛУКИНА сообщением о связи СпА с ВЗК.

Наиболее распространенными внескелетными проявлениями анкилозирующего СпА являются увеит и ВЗК⁸.

В исследованиях последних лет доказано, что воспаление кишечника является прогностически неблагоприятным фактором у пациентов с СпА. Хроническое воспаление кишечника ассоциируется с повышенным риском прогрессирования СпА до анкилозирующего, развития болезни Крона⁹

и более выраженным костно-мозговым отеком тазово-подвздошных сочленений¹⁰.

На сегодняшний день клинические, генетические, гистопатологические и иммунологические данные свидетельствуют в пользу того, что СпА и болезнь Крона – разные фенотипические проявления общего иммунопосредованного заболевания¹¹.

В то же время связь между СпА и ВЗК не подтверждена, широко признается общая роль в их патогенезе микробиоты и генетических факторов¹². Распространенность проявлений со стороны ЖКТ у пациентов с СпА варьируется. В 50–60% случаев выявляется микроскопическое воспаление, 25–49% – субклиническое, в 1–10% случаев – болезнь Крона или язвенный колит^{13, 14}. По другим данным, ВЗК встречаются у 10% больных с анкилозирующим СпА^{15, 16}. Субклиническое воспаление слизис-

⁶ Gao X., Wendling D., Botteman M.F. et al. Clinical and economic burden of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumor necrosis factor agents // J. Med. Econ. 2012. Vol. 15. № 6. P. 1054–1063.

⁷ Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира // www.rlsnet.ru/tn_index_id_36250.htm.

⁸ Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 1. P. 25–31.

⁹ Cyper H., Van Praet L., Varkas G., Elewaut D. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Vol. 26. № 4. P. 371–376.

¹⁰ Van Praet L., Jans L., Carron P. et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 1186–1189.

¹¹ Mielants H., De Keyser F., Baeten D., Van den Bosch F. Gut inflammation in the spondyloarthropathies // Curr. Rheumatol. Rep. 2005. Vol. 7. № 3. P. 188–194.

¹² Jacques P., Elewaut D. Mucosal joint expedition: linking gut inflammation to arthritis // Immunol. 2008. Vol. 1. № 5. P. 364–371.

¹³ El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications // Eur. J. Intern. Med. 2011. Vol. 22. № 6. P. 554–560.

¹⁴ Boonen A., van der Linden S.M. The burden of ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. Suppl. 2006. Vol. 78. P. 4–11.

¹⁵ Rudwaleit M., Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20. № 3. P. 451–471.

¹⁶ De Winter J.J., van Mens L.J., van der Heijde D. et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis // Arthritis Res. Ther. 2016. Vol. 18. ID 196.



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

той оболочки кишечника обнаружено у 49% пациентов с анкилозирующим СпА¹⁷. С анкилозирующим СпА и субклиническим воспалением кишечника ассоциировано развитие переднего увеита¹⁸.

Среди внекишечных проявлений, связанных с болезнью Крона, наиболее часто встречаются олигоарткулярный асимметричный артрит, узловая эритема, афтозные язвы полости рта и эписклерит. К внекишечным проявлениям, которые не связаны с активностью болезни Крона, относятся гангренозная пиодермия, увеит, осевая артропатия, полиарткулярный симметричный артрит и первичный склерозирующий холангит.

Результаты многочисленных исследований доказали, что артропатии у пациентов с ВЗК – фактор, указывающий на предрасположенность к развитию новых внекишечных проявлений¹⁹.

В качестве диагностического маркера активности ВЗК предлагается использовать уровень фекального кальпротектина. Чувствительность данного метода составляет 79%, специфичность – 67%.

У пациентов с СпА и ВЗК следует использовать препараты, которые потенциально эффективны при сочетанной патологии.

Подводя итог, профессор Г.В. Лукина отметила, что СпА может предшествовать развитию ВЗК, в ряде случаев воспаление кишечника может проте-

кать бессимптомно. При подозрении на ВЗК пациентов с СпА необходимо как можно раньше направить на соответствующее обследование и консультацию к специалисту.

Руководитель ревматологического центра Ставропольской краевой клинической больницы, к.м.н., доцент Иван Николаевич ЩЕНДРИГИН подробно рассказал о ведении пациентов с активным СпА и высоким риском рентгенологического прогрессирования. Выступающий подчеркнул, что на сегодняшний день активно изучаются факторы риска прогрессирования СпА. При этом показатели рентгенологического прогрессирования могут значительно варьировать у разных пациентов. Минимальный интервал для оценки рентгенологического прогрессирования при анкилозирующем СпА составляет два года²⁰.

Установлено, что степень рентгенологического прогрессирования на фоне терапии ингибиторами ФНО зависит от активности анкилозирующего СпА, наименьшая вероятность прогрессирования наблюдается у пациентов с неактивным заболеванием²¹.

Для замедления рентгенологического прогрессирования важны ранняя диагностика и своевременное начало лечения, непрерывная длительная терапия ингибиторами ФНО²².

Доказано, что применение в течение двух лет ингибиторов ФНО, в том числе адалимумаба, у пациентов

с анкилозирующим СпА способствовало снижению риска рентгенологического прогрессирования на 50%²³. Анализ данных другого исследования показал, что раннее начало терапии ингибиторами ФНО-альфа коррелировало с более медленной скоростью рентгенологического прогрессирования²⁴. Кроме того, отмечено замедление рентгенологического прогрессирования у пациентов с анкилозирующим СпА, начавших лечение ингибитором ФНО-альфа в течение пяти лет от выявления патологии, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию или ингибиторы ФНО-альфа через десять лет и более после установления диагноза²⁵.

Согласно европейским рекомендациям по лечению анкилозирующего СпА, ингибиторы ФНО строго рекомендованы в качестве терапии первой линии активного СпА при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. Для терапии анкилозирующего СпА и увеита или ВЗК предпочтение следует отдавать ингибиторам ФНО.

Таким образом, современные подходы к лечению СпА с акцентом на биологическую терапию, в частности на препарат адалимумаб (Хумира®), позволяют замедлить рентгенологическое прогрессирование заболевания, снизить риск развития обострений и повысить качество жизни пациентов. ☺

¹⁷ Van Praet L., Jacques P., Van den Bosch F., Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8. № 5. P. 288–295.

¹⁸ Mielants H., Veys E.M., Verbraeken H. et al. HLA-B27 positive idiopathic acute anterior uveitis: a unique manifestation of subclinical gut inflammation // J. Rheumatol. 1990. Vol. 17. № 6. P. 841–842.

¹⁹ Orchard T.R., Chua C.N., Ahmad T. et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. № 3. P. 714–718.

²⁰ Baraliakos X., Listing J., von der Recke A., Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 5. P. 997–1002.

²¹ Molnar C., Scherer A., Baraliakos X. et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 1. P. 63–69.

²² Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 5. P. 1388–1398.

²³ Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B.N. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 4. ID R127.

²⁴ Haroon N., Inman R.D., Learch T.J. et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 10. P. 2645–2654.

²⁵ Maksymowych W., Zheng Y., Wichuk S. et al. The effect of TNF inhibition on radiographic progression in ankylosing spondylitis: an observational cohort study of 374 patients // ACR/ARHP Annual Meeting. 2015. Abstr. 975 // acrabstracts.org/abstract/the-effect-of-tnf-inhibition-on-radiographic-progression-in-ankylosing-spondylitis-an-observational-cohort-study-of-374-patients/.

Она одна такая*

Новая бесцитратная форма выпуска препарата ХУМИРА® 40 мг/0,4 мл

Теперь меньше боли** при введении!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по применению лекарственного препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛП-004593. **МНН:** Адалимумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО- α . **Показания к применению:** Взрослые • Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). В комбинации с метотрексатом препарат Хумира® снижает скорость прогрессирования повреждения суставов (по данным рентгенографического исследования) и улучшает функциональную активность. • Активный анкилозирующий спондилит. • Тяжелый аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита, но при наличии объективных признаков воспаления по повышенному уровню СРБ и/или данным МРТ, при отсутствии адекватного ответа на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или их непереносимости. • Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). • Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелый и тяжелой степени), псориаз ногтей, когда показана системная терапия. • Активный гнойный гидраденит (аспе inversa) средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени): – при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии; – при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба. • Язвенный колит среднетяжелой и тяжелой степени при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая кортикостероиды и/или 6-меркаптопурин или азатиоприн, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Неинфекционный увеит (промежуточный, задний и панuveит) у взрослых при неадекватном ответе на терапию глюкокортикостероидами, а также когда терапия глюкокортикостероидами противопоказана. • Болезнь Бехчета (интестинальная форма) у пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную терапию. • Детский ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом. • Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости. • Хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказаны. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и глюкокортикостероиды и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Неинфекционный передний увеит у детей от 2 лет при неадекватном ответе на стандартную терапию или когда стандартная терапия не подходит таким пациентам. • Активный гнойный гидраденит (аспе inversa) средней или тяжелой степени тяжести у детей от 12 лет при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательному компоненту. • Детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени), пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом, пациентов от 4 лет с хроническим бляшечным псориазом, пациентов от 12 лет с активным гнойным ги-

драденитом, пациентов от 2 лет с неинфекционным передним увеитом). • Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. • Совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт). • Сердечная недостаточность средней тяжести или тяжелой степени (III/IV функциональный класс по классификации NYHA). **Способ применения:** Подкожно. Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей по каждому показанию приведен в полной инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Были проведены исследования препарата Хумира® у пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и псориатическим артритом, принимавших препарат как в качестве монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Образование антител было ниже при одновременном назначении препарата Хумира® с метотрексатом в сравнении с монотерапией. Введение препарата Хумира® без метотрексата приводило к повышению образования антител, ускорению клиренса и снижению эффективности адалимумаба. Противопоказано применять препарат Хумира® в комбинации с анакинрой и абатацептом. **Особые указания:** В случае развития любых инфекций (в том числе оппортунистических), туберкулеза, реактивной гепатита В, неврологических осложнений, аллергических реакций, подавления иммунитета, появления злокачественных новообразований и лимфолифферативных нарушений, отклонения гематологических показателей от нормы, развития хронической сердечной недостаточности, развития аутоиммунных процессов на фоне применения препарата Хумира® см. особые указания в полной инструкции по применению, в том числе и рекомендации по применению у особых групп пациентов. **Побочное действие:** Побочные реакции, возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$). Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и вирусную пневмонию, вызванную герпесом); лейкемия (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; повышение концентрации липидов; головная боль; тошнота, рвота, боль в животе, повышенный уровень печеночных ферментов; сыпь (в т.ч. экфолиативная); костно-мышечные боли; реакции в месте инъекции (включая эритему). Часто: системные инфекции (в том числе сепсис, кандидоз и грипп), кишечные инфекции (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихии, флегмона, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающую лишаи), ушные инфекции, инфекции полости рта (в том числе простой герпес, герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта и зубные инфекции) и др. Более подробная информация об особых указаниях, побочном действии при применении препарата Хумира® у пациентов приведена в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 40 мг/0,4 мл. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. При необходимости (например, во время путешествия), препарат Хумира® допускается хранить при комнатной температуре (до 25 °С) в защищенном от света месте не более 14 дней. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эббвиг», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

* ХУМИРА® 40 мг/0,4 мл, бесцитратная форма препарата адалимумаб <<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>>. Доступ от 20.08.2019

**Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению; Nash P. et al. Rheumatol Ther (2016) 3:257–270.