

Энтезит – ключ к диагнозу спондилоартрита, акцент на псориатический артрит

Егудина Е.Д.¹, Триполка С.А.²

¹Клиника современной ревматологии, Киев; ²Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», Харьков

¹Украина, 08700, Киев, ул. Днепровская набережная, 25; ²Украина, 61000, Харьков, проспект Независимости, 13

Энтезит – характерный клинический признак спондилоартритов (SpA), который проявляется воспалением мест прикрепления сухожилия или связки к кости или суставной капсуле. Важность выявления энтезита для диагностики SpA подтверждается включением его в классификационные критерии псориатического артрита (PsA) – CASPAR – и в классификационные критерии SpA Международной группы по изучению спондилоартритов – ASAS. Энтезит может быть первым клиническим признаком дебюта SpA, а также ведущим симптомом, существенно влияющим на выбор тактики терапии. Энтезит встречается у 30–50% пациентов со SpA и ассоциируется с высокой активностью заболевания, большей выраженностью боли и худшим качеством жизни. Частота энтезита, выявляемого при УЗИ, у пациентов с PsA приблизительно в 4 раза выше, чем у пациентов с анкилозирующим спондилитом, и взаимосвязана с тяжестью заболевания.

В представленном обзоре литературы рассмотрены современные данные, касающиеся патофизиологии, диагностики и лечения энтезита. Недавние исследования подчеркивают необходимость использования для диагностики энтезита визуализационных методов исследования, так как они обладают более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с результатами клинического обследования. Данные о влиянии синтетических базисных противовоспалительных препаратов на энтезит весьма малочисленны, тогда как таргетные и генно-инженерные биологические препараты показали высокую эффективность в его лечении по сравнению с плацебо. Предварительные данные свидетельствуют о том, что для подавления воспаления в энтезисах воздействие на интерлейкин (ИЛ) 17 или ИЛ12/23 может быть более эффективным, чем на фактор некроза опухоли α .

Ключевые слова: энтезит; спондилоартрит; псориатический артрит; ультразвуковое исследование; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Елизавета Давидовна Егудина; elizavetaegudina@gmail.com

Для ссылки: Егудина ЕД, Триполка СА. Энтезит – ключ к диагнозу спондилоартрита, акцент на псориатический артрит. Современная ревматология. 2021;15(1)79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-86

Enthesitis is a clue to the diagnosis of spondyloarthritis, focus on psoriatic arthritis

Yehudina Ye.D.¹, Trypolka S.A.²

¹Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; ²Regional Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

¹25, Dneprovskaya naberezhnaya, Kyiv 08700, Ukraine; ²13, Nezavisimosry prospect, Kharkiv 61000, Ukraine

Enthesitis is a common clinical feature of spondyloarthritis (SpA), characterized by inflammation of the tendon or ligament attachment site to a bone or joint capsule. The importance of detecting enthesitis for the diagnosis of SpA is confirmed by its inclusion in the classification criteria for psoriatic arthritis (PsA) – CASPAR – and in the classification criteria for SpA of the international group for the study of spondyloarthritis – ASAS. Enthesitis may be the first clinical sign of SpA, as well as the leading symptom that significantly influences the therapeutic choice. Enthesitis occurs in 30–50% of patients with SpA and is associated with high disease activity, more severe pain and worse quality of life. The frequency of enthesitis detected by ultrasound in patients with PsA is approximately 4 times higher than in patients with ankylosing spondylitis and is associated with the severity of the disease.

The review presents current data on the pathophysiology, diagnosis and treatment of enthesitis. Recent studies emphasize the role of imaging methods for the diagnosis of enthesitis due to their higher sensitivity and specificity compared to clinical examination. There is very limited information on the effect of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on enthesitis, while targeted drugs and biologic therapy have shown high efficacy in its treatment compared to placebo. Preliminary evidence suggests that targeting interleukin (IL) 17 or IL12/23 may be more effective in enthesitis inflammation suppression than tumor necrosis factor α inhibition.

Keywords: enthesitis; spondyloarthritis; psoriatic arthritis; ultrasonography; disease-modifying antirheumatic drugs; biological therapy

Contact: Yelizaveta Davidovna Yehudina; elizaveraegudina@gmail.com

For reference: Yehudina YeD, Trypolka SA. Enthesitis is a clue to the diagnosis of spondyloarthritis, focus on psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1)79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-86

Энтезисы (ЭТ) – анатомическая область, в которой сухожилия, связки, суставная капсула прикрепляются к кости и которая характеризуется особой гистологической структурой, представленной постепенным переходом сухожилия в кость посредством хрящевой зоны. Основная функция ЭТ – снижение риска разрыва сухожилия или связки в области сухожильно-костного перехода [1]. *Энтезит*, определяемый как воспаление места прикрепления сухожилия или связки к кости или суставной капсуле, считается основным патогенетическим и клиническим признаком спондилоартритов (СпА), в том числе псориатического артрита (ПсА), реактивного артрита и аксиального СпА (аксСпА). Важность выявления энтезита для диагностики СпА подтверждается включением его в классификационные критерии ПсА (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) и классификационные критерии СпА Международной группы по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [2, 3]. Энтезит может быть первым клиническим признаком дебюта СпА, а также ведущим симптомом, существенно влияющим на выбор тактики терапии [3].

В патогенезе энтезита большую роль играют биомеханические нарушения, опосредованная простагландином E_2 (ПГЕ₂) вазодилатация, врожденные иммунные ответы и гиперпродукция некоторых цитокинов [1]. Лучшее понимание механизмов развития энтезита в последние годы позволило более целенаправленно подходить к лечению пациентов, страдающих ПсА и СпА. В настоящем обзоре литературы рассмотрены последние данные, касающиеся патофизиологии, диагностики и лечения энтезита в клинической практике.

Строение ЭТ и патогенез энтезита

ЭТ, как правило, расположены вне сустава, за пределами суставной капсулы, и прикрепляются к поверхности надкостницы. При СпА в основном поражаются ЭТ фиброзно-хрящевые типа, отличительная черта которых – компактность зоны прикрепления к кости и присутствие в их составе фиброзного (волоконистого) хряща. Четкая ориентация пучков сухожильных коллагеновых волокон, проникающих в хрящевую часть ЭТ, и далее их веерообразное расхождение в фиброзном хряще, наличие богатых клетчаткой участков с вкраплениями фибробластов, хондроцитов и белков хрящевого матрикса образуют уникальную структуру, обеспечивающую плавное преобразование механических сил, а также прочность прикрепления сухожилий и мышц к костной ткани [1].

Частью структур ЭТ являются резидентные мезенхимальные клетки, которые способны дифференцироваться в хондроциты или остеобласты [1], а также «резидентные» иммунные клетки, такие как CD-Т-клетки и врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3) [4], играющие, как предполагают, значимую роль в инициации воспаления.

Механический стресс как триггер развития энтезита

Механический стресс рассматривается как основной триггер возникновения энтезита [5]. У здоровых лиц энтезит могут спровоцировать повторные травмы, например в результате тяжелой физической работы или занятий спортом. Типичным примером является латеральный эпикондилит (так называемый локоть теннисиста), обычно проходящий самостоятельно при отсутствии повторяющихся нагрузок. Причина, по которой пациенты с ПсА или СпА более

подвержены развитию энтезита, неясна. Нет убедительных доказательств того, что механизм воспалительных реакций в ЭТ при этих заболеваниях и при энтезите, который развивается после механической перегрузки, принципиально различается. Однако предполагают, что больные ПсА и СпА имеют патологическую реакцию даже на незначительный механический стресс или травму и что эта реакция обусловлена рядом генетических факторов [6], в частности полиморфизмом гена рецептора интерлейкина (ИЛ) 23. а также локальной экспрессией хемокинов, таких как CXCL1 и CCL2, обеспечивающих миграцию иммунных клеток к участкам повреждения [7].

Активация системы врожденного иммунитета при распознавании сигналов опасности, по-видимому, является центральным механизмом развития энтезита, а также его хронизации, когда такие сигналы опасности не контролируются надлежащим образом [8]. Связанные с болезнью молекулярные паттерны могут быть запущены механическими, инфекционными или другими триггерами, которые приводят к активации каскада медиаторов воспаления, что в итоге вызывает развернутую клиническую картину энтезита.

Роль медиаторов воспаления в развитии энтезита

ПГЕ₂ – ранний медиатор воспалительного ответа при повреждении ЭТ, и основным доказательством этого является эффективность лечения энтезита нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). S.M. Paulissen и соавт. [9] показали, что стимуляция циклооксигеназы 2, вызванная воспалением, способствует продукции ПГЕ₂, который, в свою очередь, играет важную роль в активации Th17-клеток и выработке ими ИЛ17А. Вазодилатация, запускаемая ПГЕ₂, активирует ненаправленную миграцию нейтрофилов через транскортикальные сосуды, которые формируются остеокластами внутри компактной кости, высланной эндотелиальными клетками [10].

ИЛ23 считается одним из важнейших цитокинов, которые участвуют в развитии воспаления и ремоделировании кости при СпА, особенно при ПсА [11]. В исследовании J.P. Sherlock и соавт. [11] было продемонстрировано, что ИЛ23 может индуцировать энтезиальное воспаление путем воздействия на ранее не идентифицированную популяцию CD3+CD4–CD8–энтезиальных резидентных лимфоцитов, что приводит к повышенной экспрессии эффекторных медиаторов в ЭТ, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ22, ИЛ17. Также в этой работе на животной модели коллаген-антитело-индуцированного артрита было показано, что сверхэкспрессия ИЛ23 приводит к воспалению в корне аорты, цилиарном теле, поражение которых характерно и для пациентов со СпА [11].

К ключевым факторам, потенцирующим воспалительный ответ в ЭТ, относят ИЛ17, поскольку он стимулирует синтез других медиаторов воспаления, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ПГЕ₂ и ИЛ8, которые усиливают миграцию нейтрофилов к месту воспаления, а последние участвуют в воспалительном каскаде за счет высвобождения протеаз и активных форм кислорода [1].

Иммунные клетки, такие как CD-Т и ILC3, считающиеся основным источником ИЛ17 [4], концентрируются в энтезиальных структурах, в связи с этим предполагают, что они могут продуцировать ИЛ17 непосредственно в ЭТ, спо-

собствуя локальному привлечению эффекторных клеток воспаления. Хотя сегодня большинство исследований сфокусировано на изучении ИЛ17А в качестве основного медиатора, вызывающего энтезит, вполне возможно, что другие цитокины семейства ИЛ17, в частности ИЛ17F, проявляют аналогичные свойства и усиливают воспаление [1].

Энтезит — причина костной пролиферации

Наряду с болью и нарушением функции образование новой костной ткани является ключевой особенностью хронического воспаления в области ЭТ. В зависимости от того, какие структуры вовлечены, локальный избыточный рост костной ткани может привести к формированию как периферических энтезофитов (например, пяточная шпора), так и синдесмофитов в позвоночнике. Считается, что образование новой кости инициируется резидентными мезенхимными клетками, которые пролиферируют, а затем дифференцируются в хондробласты и остеобласты, что вызывает периостальное утолщение кости [12].

Выявлено несколько медиаторов воспаления, вовлеченных в патогенез энтезита, опосредующих ремоделирование костной ткани: ПГЕ₂, являющийся сильным индуктором дифференцировки остеобластов, ИЛ17, усиливающий мезенхимальные реакции, связанные с пролиферацией кости, и ИЛ22, синтезируемый одновременно с активацией ИЛ23, который тоже играет роль в формировании новой костной ткани [13]. Следует отметить, что ИЛ17 и ИЛ23 также обладают остеокластогенными свойствами, чем объясняется системная потеря костной ткани при ПсА и СпА [14].

Кроме того, известно, что эти ИЛ активируются в процессе заживления переломов и участвуют в формировании новой кости [15]. Показано, что активация сигнального пути Wnt и костного морфогенетического белка (BMPs), которая происходит во время формирования энтезофитов, необходима и для образования новой кости после перелома [16]. Такие процессы восстановления можно рассматривать как реакцию организма на воспаление ЭТ и потенциальную попытку стабилизировать структуры опорно-двигательного аппарата. Можно заключить, что образование новой костной ткани сопровождается потерей функции «гибкого» межкостного соединения с последующим формированием фиксированного костного анкилоза.

Клиническое значение энтезита

Энтезит встречается у 30–50% пациентов со СпА и сопровождается высокой активностью заболевания, большей выраженностью боли и худшим качеством жизни [17]. У пациентов с ПсА энтезит выявляется при УЗИ приблизительно в 4 раза чаще, чем у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), и ассоциирован с большей тяжестью заболевания [18]. Недавние исследования показали связь энтезита с тяжестью аксиального поражения при ПсА [19], более высоким уровнем боли в спине [20] и повреждением позвоночника [18]. Кроме того, у пациентов с энтезитом обнаружена более высокая частота дактилита, теносиновита и увеита, чем у больных без такового [21]. Неудивительно, что пациенты с энтезитом имеют худшее качество жизни и исходы как на ранних, так и на продвинутых стадиях заболевания [20, 21]. Эти данные свидетельствуют о том, что энтезит является маркером тяжести течения заболевания при СпА.

Сложность диагностики энтезита

Для количественной оценки энтезита предложено несколько индексов [22]. Однако единого мнения относительно преимуществ какого-либо из них нет. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) наиболее часто используют Маастрихтский индекс счета энтезитов при АС (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES), индекс Канадского исследовательского консорциума спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) и Лидский индекс энтезитов (Leeds Enthesitis Index, LEI). P.J. Mease и соавт. [23] сравнили индексы LEI, SPARCC и MASES у пациентов с неспориатическим периферическим СпА, получавших лечение адалимумабом (АДА). Отмечено, что индексы LEI и SPARCC обладают лучшей дискриминационной способностью при оценке эффективности лечения по сравнению с MASES, вероятно, из-за большего количества оцениваемых ими ЭТ. Однако в недавно опубликованном исследовании P.E. Palominos и соавт. [24] было показано, что индекс MASES имеет тесную взаимосвязь с показателями активности заболевания и функциональной способности как при аксиальном, так и при периферическом СпА. В целом выбор способа оценки энтезита зависит от условий, в которых он будет использоваться — клиническая практика или РКИ, а также исследуемой популяции — пациенты с акСпА или с ПсА.

Клиническая оценка энтезита основывается на выявлении боли в ЭТ при давлении на него с такой силой, чтобы ногтевое ложе специалиста, выполняющего этот тест, побелело примерно на одну пятую от кончика ногтя [22]. Ошибки при диагностике энтезита могут быть вызваны рядом причин: различиями в степени давления на ЭТ, порогом болевой чувствительности у пациента, иррадиацией боли от рядом расположенного сустава. При физикальном осмотре сложно выявить различия между тендинитом и энтезитом и тем более обнаружить более специфические признаки последнего, такие как эрозии или энтезофиты [25]. Кроме того, при клиническом осмотре энтезит может ошибочно диагностироваться у пациентов с фибромиалгией из-за наличия у них повышенной чувствительности в энтезиальных местах [26]. Поскольку клинический диагноз энтезита основывается главным образом на субъективных показателях, он часто не столь точен и может быть спутан с другими проявлениями. Применение методов визуализации для оценки воспаления ЭТ еще раз продемонстрировало ограничения диагностики только по клиническим признакам.

Преимущества визуализационных методов исследования

Информативность магнитно-резонансной томографии (МРТ) и УЗИ в выявлении воспаления выше, чем клинического исследования, что позволяет более широко их использовать с целью диагностики и мониторинга лечения энтезита у пациентов со СпА. МРТ обладает высокой чувствительностью в обнаружении воспалительных изменений мягких тканей, таких как отек сухожилий и усиление сигнала в местах прикрепления их к костной ткани [27]. Однако МРТ-сигналы могут быть низкими в областях, в которых отсутствует накопление воды, что приводит к ограниченной визуализации остеоита, который имеет решающее значение для диагностики энтезита. Кроме того, отек костного мозга может выявляться при других заболеваниях

Преимущества и недостатки МРТ и УЗИ
Advantages and disadvantages of MRI and ultrasonography

УЗИ		МРТ	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
1. Визуализация при различных уровнях нагрузки 2. Возможность динамического наблюдения 3. Сканирование под разными углами 4. Низкая стоимость 5. Использование для мониторинга эффективности лечения	1. Затруднение визуализации при высоком ИМТ 2. Зависимость оценки от квалификации врача	1. Режим подавления жира с/без контрастирования гадолинием – наиболее чувствительный метод визуализации активного энтезита 2. Одновременное выявление перинтезиального воспаления и остеита костного мозга	1. Оценка одной или нескольких выбранных областей 2. Большая длительность исследования 3. Высокая стоимость 4. Наличие энтезита может маскироваться синовитом

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Note. ИМТ (BMI) – body mass index.



Рис. 1. Медиальный эпикондилит у пациента с ПсА: а – В-режим (серая шкала). Энтезит мышц разгибателей предплечья (стрелка); б – усиление сигнала в режиме ЭД. Признаки воспаления (стрелка)

Fig. 1. Medial epicondylitis in a patient with PsA: а – В-mode (gray scale). Enthesitis of the forearm extensor muscles (arrow); б – signal intensification in ED mode. Signs of inflammation (arrow)



Рис. 2. Энтезит ахиллова сухожилия (серая стрелка), эрозии пяточной кости у пациента с ПсА (белая стрелка)

Fig. 2. Enthesitis of the Achilles tendon (gray arrow), erosion of the calcaneus in a patient with PsA (white arrow)

ях, таких как ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит [28]. До недавнего времени не было общепринятых систем МРТ-оценки энтезита. В 2019 г. рабочая группа по оценке исходов РА в клинических исследованиях (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, OMERACT) разработала и валидировала шкалу МРТ-счета воспалительных изменений в ЭТ при СпА/ПсА, используя в качестве модели область пятки [29]. Следует отметить, что МРТ имеет ряд ограничений, в первую очередь связанных с визуализацией только одной суставной области. МРТ всего тела (Whole-body magnetic resonance imaging, WBMRI) может отчасти решить эту проблему, так как позволяет определить множественные энтезиальные повреждения, в связи с этим OMERACT недавно предложила систему оценки WBMRI для периферических суставов и ЭТ [30]. Однако для более широкого внедрения этого метода необходима валидация процедуры исследования, в том числе на группе контроля, которой могут быть пациенты с фибромиалгией или высоким индексом массы тела (ИМТ). В целом предложенные системы оценки зависят от квалификации специалистов и, таким образом, могут быть наиболее полезными при проведении клинических исследований и в меньшей степени – в клинической практике. Кроме того, МРТ остается менее практичной в отношении стоимости и доступности, чем другие методы.

УЗИ по сравнению с МРТ имеет дополнительные преимущества в диагностике энтезита – доступность, низкая стоимость и возможность частой оценки в динамике (см. таблицу). При УЗИ обычно используют два режима: В-режим (серая шкала) для выявления типичных для поражения ЭТ изменений, таких как утолщение, гипохогенность, энтезофиты, эрозии, и режим энергетического доплера (ЭД) для дифференциальной диагностики активного воспаления с механическим повреждением (рис. 1, 2).

Рабочая группа OMERACT по оценке УЗИ определила энтезит как наличие гипохогенного и/или утолщенного сухожилия в пределах 2 мм от мест прикрепления к корковому слою кости, которое имеет активный сигнал в режиме ЭД, с возможным наличием эрозий и энтезофитов/кальцификатов [31]. Это определение УЗИ-признаков энтезита вызвало ряд дебатов, из-за спорности установления диагноза в связи с возможностью вовлечения соседних с ЭТ структур, в частности суставной сумки [32], что согласуется с концепцией энтезита как «органа», который представляет собой нечто большее, чем просто место прикрепления сухожилия к кости [1].

Несколько шкал ультразвуковой оценки были разработаны для диагностики энтезита и мониторинга ответа на лечение [32]. Большинство из них достаточно надежны и чувствительны, но фокусируются преимущественно на ЭТ нижних

конечностей, изменения в которых могут быть результатом физической активности, ожирения и старения [33]. ЭТ верхних конечностей, например пальцев, которые менее подвержены биомеханическому стрессу, могут быть более специфичными для оценки активности воспалительного процесса. Недавнее исследование С. Масиа-Villa и соавт. [34] показало, что перитендинит разгибателей пястно-фаланговых суставов может быть ассоциирован с энтезитом при ПсА.

Считается, что энтезит является первоначальным местом воспаления при СпА, что расширяет возможности изучения доклинических стадий заболевания и ранней диагностики. Кроме того, в ряде работ была отмечена более высокая распространенность сонографического энтезита у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми лицами (контроль), что потенциально может использоваться для прогнозирования эволюции ПсА [35]. В целом визуализационные методы исследования являются более чувствительными и специфичными инструментами ранней диагностики энтезита, чем физикальное обследование.

Лечение

Несмотря на значительные успехи в лечении СпА и появление новых лекарственных средств, нацеленных на различные цитокины, специальные РКИ для оценки исходов лечения энтезита не проводились. Однако в недавних клинических исследованиях, включавших пациентов со СпА и ПсА, получена важная информация об эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Большая часть данных касается ПсА, так как при АС и аскСпА энтезит систематически не оценивался.

В клинической практике одной из целей лечения является устранение симптомов и предотвращение их рецидива, а также недопущение необратимых повреждений. Лечение энтезита ранее ограничивалось НПВП, которые позволяют в ряде случаев контролировать его симптомы и способствуют замедлению образования новой костной ткани [1]. Локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) часто используются в клинической практике при поражении периферических ЭТ, но лишь в немногих исследованиях оценивалась их эффективность. Показания к применению ГК имеют отличия в разных рекомендациях из-за отсутствия прямых доказательств их эффективности. Так, в рекомендациях GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) 2016 г. назначение инъекций ГК рассматривается с большой осторожностью в связи с риском разрыва сухожилий на фоне такого лечения [36]. ASAS/EULAR (European League against Rheumatism) 2016 г. предлагают использовать инъекции ГК в качестве дополнительного метода лечения энтезита при СпА в случаях недостаточной эффективности НПВП [37]. И если в рекомендациях ACR (American College of Rheumatology) 2018 г. по лечению ПсА локальная терапия ГК вообще не упоминается [38], то в рекомендациях EULAR 2019 г. есть указание на применение при ПсА локальных инъекций ГК при неэффективности НПВП у пациентов с поражением определенных ЭТ [39].

Что касается использования синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), то метотрексат (МТ) обладает некоторой эффективностью при энтезите, хотя значительно меньшей, чем при синовите [40]. В многоцентровом открытом РКИ TICOPA у 25,7% пациентов с ПсА было отмечено полное разрешение энтезита через

12 нед применения МТ: медиана изменения показателя равнялась 0 [40]. В РКИ SEAM-PsA, в котором сравнили эффективность применения МТ и этанерцепта (ЭТЦ) в виде монотерапии и их комбинации при раннем ПсА, полное купирование энтезита в группе монотерапии МТ было достигнуто только у 22,9% пациентов [41]. В других работах также не была доказана эффективность сБПВП при энтезите, и поэтому данную группу препаратов не рекомендуют использовать у таких пациентов.

Ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт (АП), таргетный синтетический БПВП (тсБПВП), одобренный для лечения ПсА, эффективен при энтезите. АП косвенно ингибирует ИЛ17А, ИЛ23 и ФНО α , а также миграцию нейтрофилов, подавляя синтез ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе энтезита. В сравнительном анализе данных исследований PALACE 1–3 через 24 нед лечения не получено значимых различий между АП и плацебо, энтезит был купирован у 27,5 и 22,5% пациентов соответственно [42]. Однако при долгосрочном наблюдении количество пациентов, достигших полного разрешения энтезита (по индексу MASES) на фоне терапии АП, увеличилось до 55 и 62,4% соответственно через 3 и 5 лет [43]. Аналогичные результаты отмечены при лечении бионаивных пациентов с ПсА: через 16 нед лечения индекс GEI (Gladman Enthesitis Index), равный 0, был зафиксирован у 46,4% пациентов группы АП и 33,3% пациентов группы плацебо [44]. Позитивная динамика на фоне терапии АП наблюдалась в течение всего периода исследования (52 нед), к концу которого у 69,8% больных было достигнуто полное разрешение энтезита.

Другим пероральным тсБПВП, успешно применяющимся при энтезите, является ингибитор янус-киназы (ЯК) тофацитиниб (ТОФА). Объединенный анализ двух исследований – OPAL Broaden и OPAL Beyond – показал, что среди пациентов, у которых наблюдалось полное купирование энтезита через 3 мес лечения, доля получавших ТОФА была выше, чем доля использовавших плацебо: по индексу LEI – 36,7 и 21,5% и по индексу SPARCC – 29,4 и 23,5% соответственно [45].

Филготиниб (ФИЛ) – еще один ингибитор ЯК, который был изучен при ПсА. В исследовании EQUATOR среди бионаивных пациентов с ПсА доля лиц с полным разрешением энтезита по индексу LEI была выше в группе ФИЛ, чем в группе плацебо (разница составила 26%). В то же время при оценке индекса SPARCC статистически значимых различий не отмечено, хотя разница в эффективности равнялась 12% в пользу ФИЛ [46]. Эти результаты являются многообещающими и предоставляют выбор пациентам, которые предпочитают пероральные формы препаратов.

Об эффективности при энтезите ингибиторов ФНО α (иФНО α), одобренных при ПсА и АС, можно судить по данным ряда работ. Так, в открытом исследовании ACCLAIM через 12 нед терапии АДА выявлено статистически значимое купирование энтезита ахиллова сухожилия и подошвенной фасции у больных ПсА [47]. Схожие результаты были получены P.J. Mease и соавт. [23], которые отметили полное разрешение энтезита через 24 нед терапии АДА у 33% пациентов по сравнению с 19,3% больных, получавших плацебо.

Высокая эффективность ЭТЦ при ПсА была продемонстрирована в исследованиях PRESTA [48] и SEAM-PsA [41]. В первом уменьшение выраженности энтезита отмечено у

81,3% случаев, во втором – в 52,6% при монотерапии и в 47,5% при комбинации с МТ. По данным исследования IMPACT, на 24-й неделе количество пациентов с ПсА, имевших активный энтезит, в группе инфликсимаба составило 20%, а в группе плацебо – 37% [49]. Появившиеся позже иФНОα – цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и голимумаб (ГЛМ), – предоставили дополнительные доказательства эффективности данной группы препаратов в лечении энтезита. По данным исследования GO-REVEAL, уменьшение индекса MASES отмечено у 46% пациентов через 24 нед применения ГЛМ в дозе 50 мг каждые 4 нед, а на 52-й неделе их количество увеличилось до 54% [50]. В исследовании RAPID-ПсА через 24 нед лечения динамика снижения индекса LEI по сравнению с исходным уровнем была значительно выше в группе ЦЗП (среднее изменение -2,0 для 200 мг каждые 2 нед и -1,8 для 400 мг каждые 4 нед) по сравнению с плацебо (-1,1) [51]. Достигнутый эффект сохранился в течение 4 лет наблюдения, при этом у большинства пациентов отмечено полное разрешение энтезита [52]. Таким образом, имеются доказательства высокого уровня, свидетельствующие об эффективности иФНОα в лечении энтезита.

Получено много убедительных данных об эффективности при энтезите устекинумаба (УСТ) – ингибитора ИЛ12/23p40, – который статистически более значимо уменьшал проявления энтезита у больных ПсА с периферическими и аксиальными симптомами по сравнению с плацебо [53]. I. В. McInnes и соавт. [54] установили, что эффективность данного препарата не зависела от предшествующего использования сБПВП и продолжительности заболевания. Эффективность УСТ подтверждена и в наблюдательных исследованиях при периферическом ПсА, в том числе в качестве терапии первой линии или при предшествующей неэффективности других ГИБП [55]. Значительное снижение среднего показателя LEI (1,2–0,5) было отмечено через 24 мес у всех пациентов, которые получали УСТ. В то же время эффективность препарата в отношении аксиальных проявлений СпА не доказана.

По данным III фазы РКИ, гуселькумаб, ингибитор ИЛ23p19, также показал многообещающие результаты в отношении лечения энтезита при ПсА. Объединенные данные исследований DISCOVER-1 и DISCOVER-2 продемонстрировали, что у 44,9 и 49,6% пациентов, получавших этот препарат каждые 4 и 8 нед соответственно, наблюдалось полное купирование энтезита по сравнению с 29,4% в группе плацебо [56].

Еще один класс препаратов, оказывающих положительное влияние при энтезите, – ингибиторы ИЛ17 (иИЛ17). Объединенный анализ исследований ПсА (FUTURE 2–5) и AC (MEASURE 2) показал преимущества 300 и 150 мг секукинаумаба (СЕК) в достижении полного разрешения энтези-

та по сравнению с плацебо: 53,2 и 44,4% против 29% соответственно [57]. Иксекизумаб (ИКС) также продемонстрировал эффективность при энтезите в исследованиях SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 [58]. В то же время у пациентов с ПсА на фоне терапии бродящим препаратом не обнаружено статистически значимого снижения активности энтезита по сравнению с плацебо. Тем не менее у пациентов, получавших более высокие дозы данного препарата, наблюдалось уменьшение выраженности клинических признаков энтезита [59]. Таким образом, все приведенные исследования представили убедительные доказательства того, что иИЛ17 эффективны в лечении энтезита.

Проведено небольшое количество непрямых исследований, в которых сравнивались препараты с различным механизмом действия, все они показали противоречивые результаты. В метаанализе, в котором сопоставляли эффективность ГИБП и плацебо при энтезите, не выявлено различий между иФНОα и иИЛ17 и иИЛ23 [60]. Вместе с тем в сравнительно небольшом и незаслепленном исследовании ECLIPSA, в котором в качестве первичной конечной точки оценивалась динамика индекса SPARCC у больных ПсА через 24 нед лечения ГИБП, основной конечной точки достигли 73,9% пациентов, получавших УСТ, и только 41,7% пациентов, использовавших иФНОα [61]. В исследовании SPIRIT-H2H обнаружено преимущество ИКС перед АДА в отношении уменьшения индекса SPARCC (56,6% против 45% соответственно), но не индекса LEI (59,7% против 55,1% соответственно) [62]. Это расхождение в результатах, вероятно, объясняется тем, что с помощью индекса SPARCC оценивается большее число ЭТ, чем с помощью индекса LEI. Оба исследования выявили преимущество УСТ и ИКС перед АДА и при псориазе.

Эти новые данные свидетельствуют о том, что иИЛ17 и иИЛ23 могут быть препаратами первой линии терапии у больных ПсА с наличием энтезита. Однако, чтобы сформулировать окончательные рекомендации, необходимы дополнительные прямые сравнительные исследования различных ГИБП при ПсА. Подобные прямые исследования пока не проводились.

З а к л ю ч е н и е

Энтезит является важным отличительным признаком СпА, лечение которого остается сложной задачей. Будущие исследования должны быть направлены на определение оптимального метода визуализации, который может использоваться в клинической практике для ранней диагностики и мониторинга эффективности терапии. Необходимо также разработать алгоритмы персонализированного подхода к выбору лечения энтезита при СпА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21; 13(12):731-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
- Watad A, Bridgwood C, Russell T, et al. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. *Front Immunol*. 2018 Nov 16;9:2668. doi: 10.3389/fimmu.2018.02668. eCollection 2018.
- Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, et al. Group 3 innate lymphoid cells in human enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1816-22. doi: 10.1002/art.40150. Epub 2017 Aug 8.
- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
- Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

- Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug; 63(8):1091-7. doi: 10.1002/acr.20496.
7. Cambre I, Gaublumme D, Bursens A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun*. 2018 Nov 5; 9(1):4613. doi: 10.1038/s41467-018-06933-4.
8. Czegley C, Gillmann C, Schauer C, et al. A model of chronic enthesitis and new bone formation characterized by multimodal imaging. *Dis Model Mech*. 2018 Aug 30;11(9): dmm034041. doi: 10.1242/dmm.034041.
9. Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N, et al. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J Immunol*. 2013 Aug 1;191(3):1364-72. doi: 10.4049/jimmunol.1300274. Epub 2013 Jul 1.
10. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Go with the flow - hidden vascular passages in bone. *Nat Metab*. 2019 Feb;1(2):173-74. doi: 10.1038/s42255-018-0024-5. Epub 2019 Jan 21.
11. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- β t+ CD3+CD4-CD8-enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1; 18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817.
12. Schwartz AG, Galatz LM, Thomopoulos S. Enthesis regeneration: a role for Gli1+ progenitor cells. *Development*. 2017 Apr 1;144(7):1159-64. doi: 10.1242/dev.139303. Epub 2017 Feb 20.
13. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 1;56(3):488-93. doi: 10.1093/rheumatology/kew384.
14. Simon D, Kleyer A, Bayat S, et al. Effect of disease modifying anti-rheumatic drugs on bone structure and strength in psoriatic arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 3;21(1):162. doi: 10.1186/s13075-019-1938-3.
15. Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016 May;86:119-30. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.020. Epub 2016 Mar 2.
16. Araujo EG, Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(Suppl 1): i10-i14. doi: 10.1093/rheumatology/keaa039.
17. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1685-91. doi: 10.1002/acr.23174. Epub 2017 Sep 21.
18. Solmaz D, Bakirci S, Jibri Z, et al. Psoriasis is an independent risk factor for enthesal damage in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Feb;50(1):42-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.016. Epub 2019 Jun 28.
19. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.
20. Sunar I, Ataman S, Nas K, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multicenter study. *Rheumatol Int*. 2020 Feb;40(2):283-94. doi: 10.1007/s00296-019-04480-9. Epub 2019 Nov 26.
21. Lopez-Medina C, Molto A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect: an ancillary analysis of the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):211-17. doi: 10.3899/jrheum.181331. Epub 2019 Apr 15.
22. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577.
23. Mease PJ, van den Bosch F, Sieper J, et al. Performance of 3 enthesitis indices in patients with peripheral spondyloarthritis during treatment with adalimumab. *J Rheumatol*. 2017 May; 44(5):599-608. doi: 10.3899/jrheum.160387. Epub 2017 Mar 15.
24. Palominos PE, de Campos APB, Ribeiro SLE, et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a cross-sectional study comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol*. 2019 Jun 17;59(1): 23. doi: 10.1186/s42358-019-0066-8.
25. Koppikara S, Edera L. The management of enthesitis in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Jul;32(4):380-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000715.
26. Macchioni P, Salvarani C, Possemato N, et al. Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis in patients with psoriatic arthritis, psoriasis, and fibromyalgia syndrome: the ULISSE Study. *J Rheumatol*. 2019 Aug;46(8):904-11. doi: 10.3899/jrheum.171411. Epub 2019 Mar 15.
27. Maksymowych WP, Lambert RG, Ostergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1550-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589. Epub 2019 Aug 17.
28. Eriksen EF. Treatment of bone marrow lesions (bone marrow edema). *Bonekey Rep*. 2015 Nov 25;4:755. doi: 10.1038/bonekey.2015.124. eCollection 2015.
29. Mathew AJ, Krabbe S, Eshed I, et al. The OMERACT MRI in enthesitis initiative: definitions of key pathologies, suggested MRI Sequences, and a Novel Heel Enthesitis Scoring System. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9): 1232-38. doi: 10.3899/jrheum.181093. Epub 2019 Feb 1.
30. Krabbe S, Eshed I, Gandjbakhch F, et al. Development and validation of an OMERACT MRI whole-body score for inflammation in peripheral joints and entheses in inflammatory arthritis (MRI-WIPE). *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1215-21. doi: 10.3899/jrheum.181084. Epub 2019 Feb 15.
31. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1730-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213609. Epub 2018 Aug 3.
32. Bakewell C, Aydin SZ, Ranganath VK, et al. Imaging techniques: options for the diagnosis and monitoring of treatment of enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2020 Jul 1;47(7):973-82. doi: 10.3899/jrheum.190512. Epub 2019 Nov 1.
33. Elalouf O, Bakirci Ureyen S, Touma Z, et al. Psoriatic arthritis sonographic enthesitis instruments: a systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2019 Jan;46(1):43-56. doi: 10.3899/jrheum.171466. Epub 2018 Jul 15.
34. Macia-Villa C, Falcao S, Gutierrez M, et al. Peritendon extensor tendon inflammation in psoriatic arthritis is an enthesitis-related lesion. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1295-8. doi: 10.3899/jrheum.180856. Epub 2019 Feb 1.
35. Zuliani F, Zabotti A, Errichetti E, et al. Ultrasonographic detection of subclinical enthesitis and synovitis: a possible stratification of psoriatic patients without clinical musculoskeletal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2019;37(4):593-9. Epub 2018 Dec 19.
36. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
37. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6): 978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
38. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1): 5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30.
39. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
40. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614. Epub 2015 Dec 15.

41. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul; 71(7):1112-24. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May 28.
42. Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1-3 studies. *RMD Open*. 2018 Jun 27;4(1):e000669. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000669. eCollection 2018.
43. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 10;21(1):118. doi: 10.1186/s13075-019-1901-3.
44. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):690-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568. Epub 2018 Jan 17.
45. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec; 5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
46. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32483-8. Epub 2018 Oct 22.
47. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guertte B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol*. 2010 Sep; 37(9):1898-906. doi: 10.3899/jrheum.100069. Epub 2010 Jul 1.
48. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 Feb 2;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147.
49. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1227-36. doi: 10.1002/art.20967.
50. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:90-3. doi: 10.3899/jrheum.120254.
51. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696. Epub 2013 Aug 13.
52. Van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018 Mar 14;4(1):e000582. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000582. eCollection 2018.
53. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: posthoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1984-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209068. Epub 2016 Apr 20.
54. McInnes IB, Chakravarty SD, Apaolaza I, et al. Efficacy of ustekinumab in biological-naïve patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *RMD Open*. 2019 Aug 18;5(2):e000990. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000990. eCollection 2019.
55. Chimenti MS, Ortolan A, Lorenzin M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb; 37(2):397-405. doi: 10.1007/s10067-017-3953-6. Epub 2018 Jan 4.
56. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
57. Orbai AM, McInnes IB, Coates LC, et al. Effect of secukinumab on the different GRAPPA-OMERACT core domains in psoriatic arthritis: a pooled analysis of 2049 patients. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):854-64. doi: 10.3899/jrheum.190507. Epub 2019 Oct 15.
58. Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 29;21(1):38. doi: 10.1186/s13075-019-1831-0.
59. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 12;370(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1315231.
60. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis with biologic agents: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020 Jan;47(1):59-65. doi: 10.3899/jrheum.180797. Epub 2019 Mar 1.
61. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):632-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.011. Epub 2018 Jun 13.
62. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386. Epub 2019 Sep 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.06.2020/10.12.2020/13.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егудина Е.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Триполка С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>