

Опыт применения гуселькумаба в лечении больных псориатическим артритом в реальной клинической практике

Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье представлен анализ данных литературы об эффективности и безопасности применения нового генно-инженерного биологического препарата ингибитора интерлейкина 23 – гуселькумаба (ГУС) – в лечении пациентов с псориатическим артритом (ПсА). Описаны два собственных клинических наблюдения, в которых проводилась терапия ГУС. Продемонстрировано, что при ПсА умеренной активности и тяжелом и среднетяжелом псориазе с поражением ногтей применение ГУС в дозе 100 мг на неделях 0 и 4, а затем каждые 8 нед позволяет достичь ремиссии периферического артрита, энтезита и псориаза к 20-й неделе лечения как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. При повторном назначении ГУС (re-treat) после длительного перерыва (10 мес) быстро и полностью восстанавливается его эффективность. Подтверждена безопасность ГУС у пациентов с коморбидной патологией, в частности с синдромом Жильбера, гиперурикемией, метаболическими нарушениями (абдоминальным ожирением).

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; гуселькумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Опыт применения гуселькумаба в лечении больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021;15(5):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-89-95

Experience of guselkumab usage in the treatment of patients with psoriatic arthritis in real clinical practice

Loginova E. Yu., Korsakova Yu. L., Korotaeva T. V.

*V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

The article presents an analysis of literature on the efficacy and safety of a new biologic disease modifying antirheumatic drug usage, the interleukin 23 inhibitor – guselkumab (GUS) – in the treatment of patients with psoriatic arthritis (PsA). Two own clinical observations of GUS therapy are described. It has been demonstrated that in PsA of moderate activity and in severe to moderate psoriasis with nail damage, the use of GUS (100 mg at weeks 0 and 4, and then every 8 weeks), allows to achieve remission of peripheral arthritis, enthesitis and psoriasis by the 20th week of treatment as in the monotherapy regimen and in combination with methotrexate. When GUS is re-prescribed (re-treat) after a long break (10 months), its effectiveness is quickly and completely restored. The safety of GUS was confirmed in patients with comorbid pathology, in particular, Gilbert's syndrome, hyperuricemia, metabolic disorders (abdominal obesity).

Key words: psoriatic arthritis; psoriasis; guselkumab; biologic disease modifying antirheumatic drugs

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotaeva TV. Experience of guselkumab usage in the treatment of patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):89–95. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-89-95

Псориатический артрит (ПсА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом [1]. К настоящему времени в клиническую практику для лечения ПсА внедрен ряд высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), большинство из которых являются моноклональными антителами к таким ключевым цитокинам, как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 17А, ИЛ12/23 и ИЛ23 [2]. Пре-

имущества этой группы ЛС – высокая эффективность в отношении основных клинических проявлений ПсА (артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориаз), а также хорошо контролируемая безопасность их применения. Первыми ГИБП, зарегистрированными для лечения ПсА и псориаза, были ингибиторы ФНО α (иФНО α), которые к настоящему времени являются наиболее изученным классом биологических препаратов [3]. Спектр ГИБП постоянно расширяется за счет появления новых групп ЛС, которые избирательно действуют на определенные звенья патогенеза ПсА и псориаза.

В последнее время активно изучаются и внедряются в ревматологическую и дерматовенерологическую практику ингибиторы ИЛ23 (иИЛ23). К ним относятся гуселькумаб (ГУС) и ризанкизумаб. Еще один иИЛ23 — тилдракизумаб — проходит III фазу клинических испытаний [4].

Широкий спектр разработанных на сегодняшний день ГИБП обуславливает необходимость использования персонализированного подхода к выбору ЛС, основанного на принципе: «правильный препарат, правильному пациенту в нужный момент времени» [5]. В связи с этим возрастает ценность анализа данных отдельных клинических наблюдений, в которых описано применение различных ЛС для лечения ПсА.

ГУС представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 λ (IgG1 λ), которое селективно блокирует ИЛ23, связываясь с его p19-субъединицей. В результате подавляется экспрессия ряда других провоспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом, в основе механизма действия этого препарата лежит снижение концентраций ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22 в сыворотке крови.

В 2020 г. ГУС стал первым иИЛ23, одобренным FDA (Food and Drug Administration) для лечения активного ПсА в США. С 2021 г. ГУС зарегистрирован в Российской Федерации для лечения как псориаза средней или тяжелой степени, так и активного ПсА, у пациентов с предшествующей неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП). Эффективность этого ЛС в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ): VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, DISCOVER-1, DISCOVER-2.

Полученные к настоящему времени результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что ключевую роль в патогенезе кожных и суставных проявлений ПсА играет ось ИЛ23/ИЛ17 [6–8]. Ингибирование восходящего пути передачи сигналов ИЛ23 снижает продукцию цитокинов, для которых доказано участие в патогенезе заболевания (ФНО α и ИЛ17) [9]. Также было признано, что блокада ИЛ23 путем трансдифференцировки лимфоцитов Th17 (по-видимому, ключевых эффекторных клеток при псориазе и ПсА) в Т-регуляторные клетки или блокада популяции клеток Th12 прерывает пути дифференцировки Th17, активация которых способствует развитию и поддержанию хронического воспаления, лежащего в основе иммунопатогенеза и клинических проявлений рассматриваемой группы заболеваний [6, 10].

Механизм действия ГУС отличается от механизма действия устекинумаба, который ингибирует ИЛ23, воздействуя на субъединицу p40, общую для ИЛ23 и ИЛ12. Учитывая, что защитная роль ИЛ12 заключается в ограничении рекрутирования ИЛ17-продуцирующих $\lambda\delta$ Т-клеток в процесс воспаления кожи при псориазе, селективное таргетное влияние на ИЛ23 посредством связывания его субъединицы p19 представляет собой новый механизм, лежащий в основе эффективного лечения разнообразных проявлений ПсА [11].

Важно также отметить клиническую рациональность использования ГИБП с различными механизмами действия в лечении ПсА и псориаза, поскольку к настоящему времени установлено развитие вторичной неэффективности при длительном применении ряда ЛС этой группы. Кроме того, актуальным является дальнейшее улучшение профиля безо-

пасности терапии, поскольку при использовании ГИБП повышается риск развития серьезных инфекций, например возникновения/реактивации латентного туберкулеза, появления «парадоксального» псориаза (свойственно в большей степени иФНО α), грибковых поражений или обострения/возникновения de novo воспалительного заболевания кишечника (отмечено в редких случаях, по данным РКИ, при использовании иИЛ17А) [12–16].

В РКИ II фазы ГУС в дозе 100 мг продемонстрировал высокую эффективность в отношении всех конечных точек: артрит, энтезит, дактилит, псориаз и качество жизни пациентов. У больных, получавших ГУС, одновременно с клиническим улучшением наблюдалось снижение сывороточных концентраций ИЛ17А, ИЛ17F и СРБ. При этом уже через неделю после начала лечения значимых различий в уровнях ИЛ17А и ИЛ17F в сыворотке крови пациентов группы ГУС и здоровых лиц контрольной группы не обнаруживалось [17].

A. Deodhar и соавт. [18] недавно опубликовали результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ III фазы (DISCOVER-1), которое было проведено в 86 центрах 13 стран Азии, Австралии, Европы и Северной Америки. В исследование вошли больные активным ПсА с неадекватным ответом на стандартное лечение или его непереносимостью, включая применение апремиласта в течение не менее 4 мес, сБПВП не менее 3 мес или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не менее 4 нед. Около 30% участников могли ранее получать один или два иФНО α . Всего было рандомизировано 624 пациента, из которых 381 был случайным образом распределен в три группы: больные 1-й (n=128) и 2-й (n=127) групп исходно получали ГУС по 100 мг каждые 4 или 8 нед соответственно, а 3-й группы (n=126) — плацебо (ПЛ). На 24-й неделе продолжали участие в исследовании 362 пациента. Критерии ACR20 на 24-й неделе были достигнуты у значительного количества пациентов 1-й и 2-й групп: у 59% (у 76 из 128) и 52% (у 66 из 127) соответственно, тогда как в группе ПЛ — только у 22% (у 28 из 126; p<0,0001 для обоих сравнений). Серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) до 24-й недели терапии у пациентов 1-й группы не наблюдалось, во 2-й группе они возникли у 4 (3%) больных, а в группе ПЛ — у 5 (4%). При этом в группе ПЛ до 24-й недели был зарегистрирован 1 летальный исход, связанный с сердечной недостаточностью, и 2 случая развития серьезных инфекций. Летальных исходов и тяжелых инфекций в группах активного лечения не было.

Целью исследования фазы III DISCOVER-2 была оценка эффективности ГУС в двух режимах дозирования у больных ПсА, ранее не леченных ГИБП. Был рандомизирован 741 пациент с активным ПсА (более 5 воспаленных суставов) [19]. К 24-й неделе 64% больных, получавших ГУС, независимо от режима его введения, достигли ответа по ACR20, в группе ПЛ таких пациентов было практически в 2 раза меньше — 33%. Оценка данных на 24-й неделе исследования показала, что применение ГУС позволило значительно улучшить качество жизни пациентов с ПсА. Примечательно, что к этому сроку четверть больных, находившихся на лечении ГУС (против 11% в группе ПЛ), достигла минимальной активности заболевания: у них уменьшилась выраженность боли в суставах и улучшилось физическое функционирование. Кроме того, по совокупным данным, полу-

ченным при дополнительном статистическом анализе, не обнаружено различий в эффективности ГУС при его введении по 100 мг каждые 4 нед или каждые 8 нед.

Исследование DISCOVER-2 выявило не только снижение активности суставных проявлений ПсА на фоне терапии ГУС, но и замедление прогрессирования структурных повреждений суставов при его введении в дозе 100 мг каждые 4 нед [19].

Результаты субанализа данных, представленных выше РКИ, продемонстрировали способность ГУС снижать активность аксиальных проявлений ПсА, включая сакроилит, диагностированный с помощью методов визуализации. Однако это требует подтверждения в более крупных исследованиях.

В РКИ III фазы COSMOS оценивались эффективность и безопасность ГУС у больных ПсА с неадекватным ответом на применение одного или двух иФНОα [20]. Было показано, что использование ГУС в дозе 100 мг каждые 8 нед в течение 24 нед приводило к более высокой частоте ответа на терапию ($p < 0,001$) по критерию ACR20 (44,4%) по сравнению с ПЛ (19,8%). Различий в показателях безопасности не отмечено, частота НЛР была сходной у пациентов, получавших ГУС и ПЛ.

Эффективность ГУС в отношении снижения тяжести и распространенности псориаза и его безопасность продемонстрированы в РКИ VOYAGE 1/VOYAGE 2, в том числе при длительном применении препарата (3 года и более). Частота серьезных НЛР, развившихся к 156-й неделе терапии, в пересчете на 100 пациенто-лет составила 5,68; серьезных инфекций — 1,15, немеланомного рака кожи — 0,28, других онкологических заболеваний — 0,47, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний — 0,28 [21]. Показана возможность восстановления эффективности ГУС после временной отмены и возобновления терапии [22].

Таким образом, представленные результаты РКИ демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность терапии ГУС у пациентов с различными клиническими проявлениями ПсА.

Недавно были обобщены результаты эффективности ГУС на 52-й неделе наблюдения. Доля пациентов, достигших к этому сроку ответа по ACR20, составила 71% (173 из 245) и 75% (185 из 248) для больных, рандомизированных в группы терапии ГУС 100 мг каждые 4 и 8 нед соответственно. Высокая эффективность лечения проявлялась в том числе полным разрешением дактилита, которое было отмечено более чем в 70% случаев, и энтезита — в 54%. На 52-й неделе, как и на 24-й неделе терапии, обнаружены замедление рентгенологического прогрессирования в суставах, а также улучшение индексов качества жизни (SF-36, HAQ-DI) [23].



Рис. 1. Пациент Г. до начала терапии ГУС: а, б — распространенный тяжелый бляшечный псориаз (BSA — 40%, PASI — 36 баллов); в — артрит левого голеностопного сустава и I ПлФС слева. Краевой онихолизис I пальцев стоп

Fig. 1. Patient G. before the start of GUS therapy: a, b — widespread severe plaque psoriasis (BSA — 40%, PASI — 36 points); c — arthritis of the left ankle joint and the 1st left metatarsophalangeal joint. Marginal onycholysis of great toes.

До настоящего времени не проводилось РКИ с прямым сравнением клинической эффективности ГУС и других ГИБП. Тем не менее данные недавно выполненного метаанализа показывают, что ГУС превосходит другие ГИБП (иИЛ17А, иФНОα) по критерию PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) 75/90 и оказывает сходное с ними влияние на суставные проявления заболевания и ответ по PASI100 [24].

Представляем клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность и безопасность ГУС в реальной клинической практике.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Г., 33 лет, обратился в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в ноябре 2020 г. Псориаз бляшечный и волосистой части головы отмечает с 17-летнего возраста. Наблюдался у дерматолога, получал топическую терапию (белосалик) и ПУВА-терапию с недостаточным эффектом. С января 2018 г. — эпизоды боли воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника. С весны 2018 г. — боль и припухлость I плюснефаланговых суставов (ПлФС) стоп, обострение псориаза. В декабре 2019 г. по поводу распространенного активного псориаза дерматологом был назначен метотрексат (МТ) в подкожной (п/к) форме (Методжект) по 7,5 мг 1 раз в неделю. После трех введений отмечалось 5-кратное повышение активности печеночных трансаминаз, а также уровня билирубина. В связи с этим



Рис. 2. Пациент Г. через 12 нед терапии ГУС: а, б – уменьшение площади и тяжести псориаза (BSA – 3%, PASI – 1,4 балла), в – отсутствие артритов и энтезита стоп
Fig. 2. Patient D. after 12 weeks of GUS therapy: a, b – decrease in the area and severity of psoriasis (BSA – 3%, PASI – 1.4 points), c – absence of arthritis and enthesitis of the feet

MT был отменен. С июля 2020 г. – боль и припухлость правого голеностопного сустава и ахиллова сухожилия справа на фоне приема ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта (Отесла) 60 мг/сут, лечение которым было начато в апреле 2020 г. и отменено в октябре того же года в связи с неэффективностью. Принимал нимесулид по 200 мг/сут с непродолжительным эффектом.

В июне 2020 г. в связи с повышением уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови до 542 мкмоль/л к терапии был



Рис. 3. Пациент Г. через 20 нед терапии ГУС: а, б – ремиссия псориаза (BSA – 0,5%) и ПсА (DAPSA – 0,33)
Fig. 3. Patient G. after 20 weeks of GUS therapy: a, b – remission of psoriasis (BSA – 0.5%) and PsA (DAPSA – 0.33)

добавлен аллопуринол по 100 мг/сут, в ноябре 2020 г. его доза была повышена до 200 мг/сут. Наблюдалось снижение уровня МК до 366,5 мкмоль/л. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась активность псориаза, артрита и спондилита.

Сопутствующие заболевания: синдром Жильбера, гиперурикемия. Наследственность: отец пациента страдает подагрой.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост – 200 см, масса тела – 105 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 26. Распространенный бляшечный псориаз гладкой кожи и волосистой части головы (рис. 1, а, б). Площадь поражения тела BSA (Body Surface Area) – 40%, PASI – 36 баллов. Краевой онихолизис I пальцев стоп. Артрит I левого ПлФС и левого голеностопного сустава (рис. 1, в). Число болезненных суставов (ЧБС) – 2, число припухших суставов (ЧПС) – 2, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 20 мм, оценка активности заболевания пациентом/врачом – 40/40 мм по ВАШ. Ахиллодиния справа. Боль в поясничном отделе позвоночника воспалительного ритма.

В анализах крови: уровень СРБ – 0,2 мг/л, СОЭ – 2 мм/ч, HLA-B27 отрицательный. На рентгенограммах стоп определялись: Hallux valgus, подозрение на эрозию I межфалангового сустава (МФС) левой стопы, остеофит головки I плюсневой кости слева. На рентгенограмме кистей – сужение щелей отдельных суставов. Рентгенография таза и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов: достоверных рентгенологических или МР-признаков сакроилиита не выявлено. При рентгенографии позвоночника обнаружены локальное обызвествление передней продольной связки в нижнегрудном отделе, синдесмофит.

Диагноз: псориазический спондилит с поражением поясничного отдела позвоночника, HLA-B27-отрицательный, олигоартрит, стадия II, ахиллодиния справа, активность умеренная BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – 3, DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) – 10, функциональная недостаточность (ФН) – 1. Псориаз распространенный бляшечный, тяжелого течения (BSA – 40%, PASI – 36 баллов), M07.2. Гиперурикемия вторичная. Синдром Жильбера.

Учитывая сохраняющуюся активность ПсА, вовлечение аксиального скелета, тяжелый псориаз, непереносимость MT и неэффективность апремиласта и НПВП, сопутствующие заболевания, назначена генно-инженерная биологическая терапия и ИЛ23 – ГУС (Тремфя). Первая инъекция ГУС 100 мг п/к была выполнена 21.12.2020 г. в условиях дневного стационара НИИР им. В.А. Насоновой. Введение препарата перенес удовлетворительно, нежелательных реакций (НР) не было. Через 4 нед перед вторым введением ГУС отметил исчезновение боли в суставах, кроме I ПлФС левой стопы, отсутствие утренней скованности и воспалительной боли в спине (ВБС) к 10-му дню после 1-й инъекции прекратил прием нимесулида. DAPSA – 3,64, BASDAI – 2,4. Площадь псориаза осталась прежней, однако степень выраженности гиперемии, шелушения и индурации кожи уменьшилась, PASI – 21,8 балла. СОЭ –



Рис. 4. Пациент К. до начала лечения ГУС (а, б)

Fig. 4. Patient K. before GUS treatment (a, b)



Рис. 5. Больной К. после 2-й инъекции ГУС, 12-я неделя (а, б)

Fig. 5. Patient K. after the 2nd injection of GUS, 12th week (a, b)



Рис. 6. Больной К. после 3-й инъекции ГУС, 20-я неделя (а, б)

Fig. 6. Patient K. after the 3rd injection of GUS, week 20 (a, b)

2 мм/ч, уровень СРБ — 1,44 мг/л, МК — 382 мкмоль/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 37,9 ед/л. На фоне нарушения диеты уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 86 ед/л, общего билирубина — 41,4 мкмоль/л, прямого — 8,7 мкмоль/л. Терапия ГУС была продолжена с промежутками между введениями препарата в 8 нед. Через 12 нед (перед 3-й инъекцией): BSA — 3%, PASI — 1,4 балла, артритов и энтезитов нет (рис. 2, а–в). СОЭ — 2 мм/ч, уровень СРБ — 1,02 мг/л, МК — 322 мкмоль/л, АЛТ — 57,2 ед/л, АСТ — 28 ед/л, общего билирубина — 18,8 мкмоль/л, прямого — 6,1 мкмоль/л (норма <5 мкмоль/л).

Через 20 нед терапии ГУС (перед 4-м введением) констатирована ремиссия. ЧБС/ЧПС — 0, ВБС нет, DAPSA — 0,33, BASDAI — 0,8, BSA — 0,5% (сохранялось небольшое шелушение в области волосистой части головы), единичные точечные вдавления — симптом «наперстка» ногтевой пластины IV пальца правой кисти и симптом «масляного пятна» I пальцев стоп (рис. 3, а, б). В анализах крови: СОЭ — 2 мм/ч, уровень СРБ — 1,33 мг/л, МК — 383 мкмоль/л, небольшое повышение содержания АЛТ — 69,3 ед/л, общего билирубина — 42,6 мкмоль/л и прямого — 10,7 мкмоль/л.

К 28-й неделе наблюдения сохранялась ремиссия всех клинических проявлений ПСА, отмечалось незначительное повышение уровня общего билирубина до 28 мкмоль/л и прямого до 8,1 мкмоль/л, показатели АЛТ вернулись к норме.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 34 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2013 г. Страдает псориазом с одноклеточного возраста. Дерматологом был установлен диагноз: псориаз вульгарный, распространенная форма, прогрессирующая стадия (BSA — 19%, PASI — 19,7 балла). Псориаз ногтей. Узри, узловатая форма. Получал МТ 20, 15 мг/нед внутримышечно (в/м) в течение 8 мес, фолиевую кислоту, наружно — флуци-

нар, дермовейт, однако отмечался неполный регресс высыпаний. В 2014 г. доза МТ была увеличена до 25 мг/нед в/м. В связи с ухудшением течения псориаза с 1.10.2014 г. пациент прервал лечение. Терапия ретинола пальмитатом (с 27.12.2013 г. по 21.02.2014 г.) эффекта не дала. Отмечал боль в суставах, принимал эторикоксиб (Аркоксия) 60 мг/сут в течение месяца с недостаточным эффектом.

УЗИ энтезисов (29.11.2013 г.): в области коленных суставов — признаки энтезопатии медиальной связки слева, инфрапателлярного бурсита справа. При исследовании правой стопы определялись наличие жидкости в полости голеностопного сустава, предплюсневых суставов, а также синовит таранноладьевидного сустава, бурсит преахилловой сумки; в левой стопе — признаки тендовагинита сгибателей, незначительное количество жидкости повышенной эхоплотности в преахилловой сумке. УЗИ кистей обнаружило формирующиеся остеофиты в запястно-пястном суставе I пальцев обеих кистей, синовит лучезапястных суставов, II–V пястно-фаланговых, II–IV проксимальных МФС правой кисти, III–IV пястно-фаланговых и II–V проксимальных МФС левой кисти, признаки тендовагинита сухожилий сгибателей обеих кистей.

В апреле 2015 г. обращался к ревматологу с жалобами на боль в суставах, утреннюю скованность, хотя на момент обследования артритов не выявлено. Был установлен диагноз: ПСА, артралгии, энтезопатии. Продолжал прием эторикоксиба 60 мг/сут. Поскольку пациент страдал распространенным бляшечным псориазом (BSA — 19%, PASI — 31,8 балла), он был включен в международное клиническое исследование эффективности и безопасности лечения пациентов с псориазом бляшечного типа средней и тяжелой степени препаратом ГУС. Инъекции ГУС проводили согласно схеме терапии с 28.04.2015 г. по 26.02.2020 г., наблюдался хороший эффект, значительно уменьшилась тяжесть псориаза (PASI на момент последнего визита — 1,8 балла).

С октября 2020 г. — обострение псориаза (BSA — 70%), появление артрита правого голеностопного сустава, боли и незначительной припухлости некоторых суставов кистей. С 16.11.2020 г. после консультации ревматолога возобновлен прием МТ в дозе 15 мг/нед п/к, назначен мелоксикам 15 мг/сут, проведено внутрисуставное и периартикулярное введение дипроспана в правый голеностопный сустав.

С 25.12.2020 г. больному было вновь назначена терапия ГУС. До начала лечения суждение о диагнозе было следующим: псориазический артрит, олигоартрит, активность умеренная (DAPSA — 18,1), энтезит (латеральный надмыщелок в области правого локтевого сустава). Функциональный класс 0. Распространенный бляшечный псориаз (BSA — 42%, PASI — 15,5 балла). Псориаз ногтей.

Согласно данным обследования, перед 1-й инъекцией ГУС (визит 1/нед 0), длительность псориаза составляла 33 года, длительность артрита — 5 лет (дебют с артралгий и энтезитов), рост больного — 168 см, масса тела — 92 кг, ИМТ — 32,6 кг/м², окружность талии — 101 см. ЧБС — 5, ЧПС — 0. СОЭ — 5 мм/ч, уровень СРБ — 1,2 мг/л, LEI (Leeds Enthesitis Index) — 1, DAPSA — 18,1, тяжелая форма псориаза: BSA — 42%, PASI — 15,5 балла (рис 4, а, б).

Инъекции препарата проведены на неделях 0, 4, 12 и 20. Пациент продолжал принимать МТ 15 мг/нед п/к и мелоксикам 15 мг/сут. Уже после 2-й инъекций ГУС, на 12-й неделе, на-

блюдался положительный эффект: ЧБС — 1, ЧПС — 0, СОЭ — 12 мм/ч, уровень СРБ — 1,0 мг/л, LEI — 0, DAPSA — 5,1, псориаз в стадии регресса, на коже — зоны гиперпигментации, BSA — 0,1% (рис. 5, а, б).

Перед 4-й инъекцией ГУС, на 20-й неделе терапии, сохранялась положительная динамика: ЧБС — 0, ЧПС — 0, СОЭ — 30 мм/ч, уровень СРБ — 1,0 мг/л, LEI — 0, DAPSA — 1,1, единичные мелкие псориазические бляшки (BSA — 0,1%), гиперпигментация кожи на месте псориазических бляшек (рис. 6, а, б).

После 4-й инъекции препарата достигнутый успех лечения сохраняется в течение 8 нед. НР не наблюдалось.

Заключение. Представленные клинические случаи показывают, что при ПсА умеренной активности и тяжелом и среднетяжелом псориазе с поражением ногтей применение ГУС в дозе 100 мг по стандартной схеме позволяет достичь ремиссии периферического артрита, энтезита и псориаза к 20-й неделе лечения как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ. При повторном назначении ГУС (re-treat) после длительного перерыва (10 мес) быстро и полностью восстанавливается его эффективность. Подтверждена безопасность ГУС у пациентов с коморбидной патологией, в частности синдромом Жильбера, гиперурикемией, метаболическими нарушениями (абдоминальным ожирением).

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

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
- 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.
- Brahe CH, Ornbjerg LM, Jacobsson L, et al. Retention and response rates in 14 261 PsA patients starting TNF inhibitor treatment—results from 12 countries in EUROSPA. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1640-50. doi: 10.1093/rheumatology/kez427.
- Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2021 Sep;80(9):1147-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219014. Epub 2021 May 13.
- Noviani M, Feletar M, Nash P, Leung Y. Choosing the right treatment for patients with psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Oct 13;12:1759720X20962623. doi: 10.1177/1759720X20962623. eCollection 2020.
- Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* Apr-May 2014;13(4-5):496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050. Epub 2014 Jan 11.
- Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Oct;31(10):1616-26. doi: 10.1111/jdv.14433. Epub 2017 Aug 29.
- McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019 Sep;78(9):1167-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356. Epub 2019 Jul 5.
- Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol.* 2018 Aug 2;9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. eCollection 2018.
- Raychaudhuri S, Raychaudhuri S. Regulatory role of IL-23 and its receptor system in spondyloarthritis and its therapeutic relevance in anti-IL-17 failure patients. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(suppl 10):1014.
- Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, et al. IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat Commun.* 2016 Nov 28;7:13466. doi: 10.1038/ncomms13466.
- Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
- Haddad A, Gazitt I, Feldhamer I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jan 29;23(1):44. doi: 10.1186/s13075-021-02417-x.
- Michelsen B, Georgiadis S, Di Giuseppe D, et al. Real-world 6 and 12-month Drug Retention, Remission and Response Rates of Secukinumab in 2,017 Psoriatic Arthritis patients in 13 European Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jan 18. doi: 10.1002/acr.24560. Online ahead of print.
- Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol.* 2019 Nov 28;3:52. doi: 10.1186/s41927-019-0094-3. eCollection 2019.
- Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019 May 2;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
- Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2018 Jun 2;391(10136):2213-24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8. Epub 2018 Jun 1.

18. Deodhar A, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1115-25. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13.
19. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4; 395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
20. Coates L, Gossec L, Theander E, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who demonstrated inadequate response to tumor necrosis factor inhibition: Week 24 results of a phase 3b, randomized, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):141.
21. Reich K, Griffiths ChEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4): 936-45. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.040. Epub 2019 Dec 4.
22. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*. 2019 Dec;139(12):2437-46.e1. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.016. Epub 2019 Jun 15.
23. McInnes I, Rahman P, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal antibody, through one year in biological-naïve patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):604-16. doi: 10.1002/art.41553. Epub 2021 Mar 17.
24. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5): 2109-21. doi: 10.1093/rheumatology/keab119.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2021/25.09.2021/27.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009).

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 been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

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.

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>