

# Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Логинова Е.Ю.<sup>1</sup>, Коротаева Т.В.<sup>1</sup>, Губарь Е.Е.<sup>1</sup>, Корсакова Ю.Л.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Цель исследования** — охарактеризовать пациентов с трудным для лечения (difficult-to-treat, D2T) псориатическим артритом (ПсА) и оценить факторы риска его развития.

**Материал и методы.** В исследование включено 263 пациента с ПсА, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и наблюдавшихся  $\geq 2$  года в Общероссийском регистре больных ПсА. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, регистрировались сопутствующие заболевания. Активность ПсА оценивали с помощью индекса DAPSA и критериев минимальной активности болезни.

**Результаты и обсуждение.** 152 (57,8%) пациента, получавшие 1 ГИБП/тсБПВП в течение 2 лет, достигли ремиссии/низкой активности болезни (НАБ) по DAPSA и расценивались как не имеющие D2T ПсА. Еще 111 (42,2%) пациентов сменили  $\geq 2$  ГИБП/тсБПВП в течение 2 лет, 71 (27%) из них достиг ремиссии/НАБ, а 40 (15,2%) больных, у которых сохранялась высокая или умеренная активность ПсА, соответствовали критериям D2T.

Проведен сравнительный анализ 40 (20 мужчин и 20 женщин) пациентов с D2T ПсА и 152 пациентов (78 мужчин и 74 женщины) с ПсА, не соответствовавших критериям D2T. Установлено, что пациенты с D2T ПсА имели значительно большую длительность ПсА ( $p=0,017$ ), у них чаще встречались полиартрит ( $p=0,014$ ), дактилит ( $p=0,004$ ), энтезит ( $p=0,001$ ), BSA  $>10\%$  ( $p=0,008$ ), онихолизис ( $p=0,001$ ), HAQ  $>0,5$  ( $p=0,039$ ), депрессия ( $p=0,007$ ) и повышенный уровень мочевой кислоты в крови ( $p=0,023$ ).

**Заключение.** В реальной клинической практике D2T-вариант ПсА отмечается в 15% случаев. Резистентные к лечению пациенты с ПсА характеризуются большей длительностью ПсА, более распространенным тяжелым псориазом с онихолизисом, к моменту назначения ГИБП у них чаще выявляются полиартрит, дактилит, энтезит и функциональные нарушения, а также сопутствующая патология, в частности депрессия и гиперурикемия.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; трудный для лечения псориатический артрит.

**Контакты:** Елена Юрьевна Логинова; [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**Для цитирования:** Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Насонов ЕЛ. Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2024;18(5):16–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21

## Difficult-to-treat psoriatic arthritis.

### Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis

Loginova E.Yu.<sup>1</sup>, Korotaeva T.V.<sup>1</sup>, Gubar E.E.<sup>1</sup>, Korsakova Yu.L.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

**Objective:** to characterize patients with difficult-to-treat (D2T) psoriatic arthritis (PsA) and to assess risk factors for its development.

**Material and methods.** The study included 263 PsA patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) and followed up for  $\geq 2$  years in the All-Russian Registry of PsA Patients. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination, and concomitant diseases were recorded. PsA activity was assessed using DAPSA index and minimal disease activity criteria.

**Results and discussion.** 152 (57.8%) patients who received 1 bDMARD/tsDMARD for 2 years achieved remission/low disease activity (LDA) according to DAPSA and were categorized as having non-D2T PsA. Other 111 (42.2%) patients switched  $\geq 2$  bDMARDs/tsDMARDs within 2 years, 71 (27%) of them achieved remission/LDS, and 40 (15.2%) patients who continued to have high or moderate PsA activity met the D2T criteria. A comparative analysis of 40 patients (20 men and 20 women) with D2T PsA and 152 patients (78 men and 74 women) with PsA who did not fulfil the D2T criteria was performed. It was found that patients with D2T PsA had a significantly longer duration of PsA ( $p=0.017$ ), more frequent polyarthritis ( $p=0.014$ ), dactylitis ( $p=0.004$ ), enthesitis ( $p=0.001$ ), BSA  $>10\%$  ( $p=0.008$ ), onycholysis ( $p=0.001$ ), HAQ  $>0.5$  ( $p=0.039$ ), depression ( $p=0.007$ ) and elevated blood uric acid levels ( $p=0.023$ ).

**Conclusion.** In real-life clinical practice, the D2T variant of PsA is reported in 15% of cases. Treatment-resistant PsA patients are characterized by a longer duration of PsA, more widespread severe psoriasis with onycholysis and are more likely to have polyarthritis, dactylitis, enthesitis and functional disorders at the time of bDMARD prescription, as well as concomitant diseases, especially depression and hyperuricaemia.

**Keywords:** psoriatic arthritis; difficult-to-treat psoriatic arthritis.

**Contact:** Elena Yurievna Loginova; [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**For reference:** Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Nasonov EL. Difficult-to-treat psoriatic arthritis. Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):16–21.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое встречается более чем у трети больных псориазом. ПсА характеризуется многообразными скелетно-мышечными проявлениями (артрит, спондилит, дактилит, энтезит), поражением кожи и ногтей, которые могут сочетаться и оказывать негативное влияние на функциональные способности и качество жизни пациентов [1]. В 2021 г. экспертами GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) для наилучшего контроля заболевания было предложено считать основной целью терапии ПсА достижение ремиссии или максимально возможной низкой активности болезни (НАБ) во всех доменах [2]. Несмотря на значительные успехи в лечении ПсА, обобщенные данные регистров EuroSpA, DANBIO и CORRONA, как и результаты наблюдательных и клинических исследований, показывают, что ответа по ACR70 и минимальной активности болезни (МАБ) достигают лишь 20–30% больных ПсА после ≥6 мес лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3–6]. У некоторых пациентов все еще наблюдается высокая активность и тяжелое течение заболевания, что может быть связано с многодоменностью ПсА, препятствующей общему хорошему контролю заболевания и обуславливающей необходимость коррекции терапии с учетом преобладающей симптоматики для уменьшения лекарственной устойчивости [7]. Этот клинический сценарий может соответствовать концепции трудного для лечения (difficult-to-treat, D2T) варианта ПсА.

Недавно группа экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) определила критерии D2T для пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые могут быть использованы в клинической практике и для будущих исследований. D2T РА характеризуется сохранением симптомов болезни при неэффективности по крайней мере 2 ГИБП или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) с различным механизмом действия [8]. В 2022 г. F.M. Perrotta и соавт. [9] модифицировали эти критерии для пациентов с ПсА и с их помощью оценили клинические характеристики больных и потенциальные факторы риска развития D2T ПсА. В дальнейшем были определены условия, которые могут препятствовать достижению целей терапии ПсА: а) наличие коморбидной патологии, которая поддерживает воспаление (ожирение, метаболический синдром, жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, курение); б) наличие коморбидной патологии, усиливающей боль и инвалидизацию (фибромиалгия, депрессия, тревожность, остеоартрит); в) наличие перекрестных диагнозов; г) отсутствие значимых коморбидных заболеваний и перекрестных диагнозов, что предполагает наличие истинной резистентности к лечению [10].

Выявление специфических факторов, способствующих развитию D2T ПсА, может иметь важное значение для выбора терапевтических стратегий и индивидуального подхода к ведению пациентов, включающего как фармакологическую, так и нефармакологическую терапию [11].

**Цель** исследования – охарактеризовать пациентов с D2T ПсА и оценить факторы риска его развития.

**Материал и методы.** В исследование включено 263 пациента с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [12], получавших ГИБП или тсБПВП в связи с неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и наблюдавшихся в Общероссийском регистре больных ПсА в течение ≥2 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре. Средний возраст больных составил 46,1±12,5 года. 152 пациента (78 мужчин и 74 женщины) на протяжении всего наблюдения получали терапию 1 ГИБП/тсБПВП с хорошим эффектом; у 71 (37 мужчин и 34 женщины) проведена замена ≥2 ГИБП/тсБПВП и достигнута НАБ или ремиссия; у 40 (20 мужчин и 20 женщин) пациентов в течение 2 лет использовано ≥2 ГИБП/тсБПВП с различным механизмом действия, включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα), или интерлейкина (иИЛ) 17, иИЛ12/23, иИЛ23, или Янус-киназа (иЯК), и у них сохранялись признаки активности заболевания, т. е. эти больные соответствовали критериям D2T, модифицированным для ПсА (табл. 1) [9].

Исходно и каждые 6 мес пациентам проводилось стандартное клиническое обследование для оценки активности ПсА. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах, активность заболевания, по мнению пациента (ОАЗП) и врача (ОАЗВ), с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Состояние энтезисов оценивали с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по данным исследования латерального надмышечка плечевой кости, медиального мышечка бедренной кости, места прикрепления ахиллова сухожилия. Помимо этого, исследовали место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. Учитывали число пальцев с дактилитом (максимальный счет – 20), функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровень СРБ (в мг/л) в сыворотке крови и СОЭ по Вестергрену (в мм/ч).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>. Нормальным считали ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, повышенным – 25–30 кг/м<sup>2</sup>, ожирением – ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%). При BSA >3% вычисляли индекс активности и тяжести псориаза (Psoriasis

Таблица 1. Критерии D2T, модифицированные для ПсА  
Table 1. D2T criteria modified for PsA

1. Лечение в соответствии с рекомендациями EULAR и/или GRAPPA и неэффективность  $\geq 2$  ГИБП/тсБПВП (с различным механизмом действия)<sup>a</sup> после неудачной терапии сБПВП (если нет противопоказаний)<sup>b</sup>
2. Признаки, указывающие на активное/прогрессирующее заболевание, определяемые как  $\geq 1$  из:
  - a. По меньшей мере умеренная активность заболевания (в соответствии с утвержденными комплексными показателями, включая число суставов, например DAPSA  $> 14$  или недостижение критериев МАБ)
  - b. Признаки (в том числе острофазовые показатели и данные визуализации), указывающие на активное заболевание (связанное с суставами или иное)
  - c. Быстрое рентгенологическое прогрессирование (с признаками активного заболевания или без них)<sup>c</sup>
  - d. Хорошо контролируемое заболевание в соответствии с вышеуказанными стандартами при сохранении симптомов ПсА, ухудшающих качество жизни
3. Коррекция имеющейся симптоматики воспринимается ревматологом и/или пациентом как проблематичная

Все три критерия должны присутствовать при D2T ПсА

<sup>a</sup>Если доступ к лечению не ограничен в силу социально-экономических факторов.

<sup>b</sup>Если противопоказано лечение сБПВП, неэффективность  $\geq 2$  ГИБП/тсБПВП с различным механизмом действия является вполне приемлемой альтернативой.

<sup>c</sup>Быстрое рентгенологическое прогрессирование: изменение оценки по модифицированной шкале Шарпа–ван дер Хейде  $\geq 5$  баллов за 1 год.

Activity and Severity Index, PASI, от 0 до 72 баллов). PASI  $< 5$  или BSA  $< 5$  соответствовал низкой,  $5 \leq \text{PASI} \leq 10$  или  $5 \leq \text{BSA} \leq 10$  – умеренной, PASI  $> 10$  или BSA  $> 10$  – высокой активности псориаза.

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis). DAPSA = ЧБС + ЧПС + боль + ОАЗП + СРБ (в мг/дл) [13]. DAPSA  $> 28$  соответствовал высокой, от 15 до 28 – умеренной, от 5 до 14 – низкой активности, от 0 до 4 – ремиссии. Для оценки активности использовали также критерии МАБ: ЧБС  $\leq 1$ , ЧПС  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$  или BSA  $\leq 3$ , боль  $\leq 15$  мм, ОАЗП  $\leq 20$  мм, HAQ  $\leq 0,5$ , число воспаленных энтезисов  $\leq 1$  [14].

Эффективность терапии оценивали по достижению ремиссии или НАБ по DAPSA и МАБ (5 критериев из 7).

У всех больных регистрировали сопутствующие заболевания.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием двустороннего z-критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот  $< 5$ ). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По данным Общероссийского регистра больных ПсА, больше половины пациентов (57,8%) ответили на первый ГИБП, и у них сохранялась ремиссия/НАБ по DAPSA или МАБ в течение  $\geq 2$  лет наблюдения. Четверть больных (27%) достигли целей терапии на фоне использования  $\geq 2$  ГИБП/тсБПВП. Лишь 15,2% больных ПсА были резистентны к проводимой терапии  $\geq 2$  ГИБП/тсБПВП на протяжении всего наблюдения.

Во время последнего визита проведено сравнение по основному клиническому показателю групп пациентов, имевших ( $n=40$ ) и не имевших ( $n=152$ ) D2T ПсА (табл. 2).

Пациенты с D2T ПсА имели значимо большую длительность ПсА ( $p=0,017$ ), у них значимо чаще выявлялись полиартрит ( $p=0,014$ ), дактилит ( $p=0,004$ ), энтезит (0,001), большая площадь поражения кожи псориазом (BSA  $> 10\%$ ;  $p=0,008$ ), тяжелое псориатическое поражение ногтей в виде онихолизиса ( $p=0,001$ ), умеренные функциональные нарушения по HAQ ( $p=0,039$ ), депрессия ( $p=0,007$ ) и повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови ( $p=0,023$ ). При D2T ПсА несколько чаще, чем при его отсутствии, встречались метаболический синдром (10 и 4,7%) и неалкогольное поражение печени (10 и 6% соответственно), однако эти различия были статистически не значимы. Длительность псориаза, активность по DAPSA и ИМТ также существенно не различались.

Неблагоприятными прогностическими факторами, ассоциированными с D2T ПсА, являются большая длительность ПсА, наличие полиартрита, дактилита, энтезита, онихолизиса, депрессии и функциональных нарушений к моменту назначения ГИБП.

Приводим клиническое наблюдение D2T-варианта ПсА.

#### Клиническое наблюдение

**Пациентка Г., 32 лет, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2018 г. с диагнозом: псориатический спондилит, HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилит II стадии, эрозивный полиартрит III рентгенологической стадии с явлениями остеолита в суставах кистей и стоп, дактилит стоп и кистей, множественный энтезит, высокая активность (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI – 4,4, DAPSA – 70), функциональная недостаточность II. Псориаз бляшечный, распространенная форма, прогрессирующая стадия. PASI – 21. Псориатическая ониходистрофия стоп. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, нестабильность артериального давления. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Недостаточность кровообращения 0. Ожирение 2-й степени (ИМТ – 35,35 кг/м<sup>2</sup>).**

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, имевших и не имевших D2T ПсА (n=192)  
Table 2. Comparative characteristics of patients with and without D2T PsA (n=192)

Показатель	Пациенты, не имевшие D2T ПсА (n=152)	Пациенты, имевшие D2T ПсА (n=40)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,1 [23,9; 29,9]	26,5 [22,8; 30,9]	> 0,05
Длительность псориаза, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	214 [130; 318]	256 [187; 348]	> 0,05
Длительность ПсА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	118,0 [83,5; 185,5]	157,0 [102,5; 199,5]	<b>0,017</b>
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,3 [12,8; 37,7]	23,7 [17,1; 44,2]	> 0,05
Периферический полиартрит, n (%)	29 (19,1)	15 (37,5)	<b>0,014</b>
Дактилит, n (%)	13 (8,6)	10 (25)	<b>0,004</b>
Энтезит, n (%)	9 (5,9)	12 (30)	<b>0,001</b>
BSA >10, n (%)	24 (16)	14 (35)	<b>0,008</b>
Онихолизис, n (%)	7 (4,7)	11 (27,5)	<b>0,001</b>
Депрессия, n (%)	1 (0,7)	3 (7,5)	<b>0,007</b>
Умеренные функциональные нарушения по HAQ, n (%)	52 (34,7)	21 (52,5)	<b>0,039</b>
Повышенный уровень МК, n (%)	14 (9,3)	9 (22,5)	<b>0,023</b>
Метаболический синдром, n (%)	7 (4,7)	4 (10)	> 0,05
Неалкогольное поражение печени (гепатоз), n (%)	9 (6)	4 (10)	> 0,05

Предъявляла жалобы на боль и скованность в шейном и грудном отделах позвоночника, боль и припухлость в мелких суставах кистей и стоп, коленных, правом локтевом суставах с ограничением движений, утреннюю скованность в течение часа.



Рис. 1. Полиартрит суставов кистей и стоп, дактилит стоп  
Fig. 1. Polyarthritides of the hands and feet joints, feet dactylitis



Рис. 2. Распространенный бляшечный псориаз тяжело течения  
Fig. 2. Disseminated plaque psoriasis, severe course

Страдает псориазом с 2007 г., заболевание возникло после родов. ПсА и спондилит дебютировали в 2013 г. с артрита коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп. По месту жительства получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (нимесулид до 400 мг/сут, эторикоксиб 90 мг/сут), бетаметазоном 1 раз в месяц до 2016 г., когда развился синдром Иценко–Кушинга. В 2018 г. назначены сБПВП: метотрексат 15–20 мг/нед (на фоне его длительного приема появились тошнота и головокружение, эффект был недостаточный) и лефлуномид 20 мг/сут без эффекта.

В связи с сохраняющейся высокой активностью и неэффективностью сБПВП к лечению добавлены ГИБП. Первым препаратом был иФНОα адалимумаб (Хумира) 40 мг/2 нед, который пациентка получала нерегулярно с 04.2018 по 06.2020, при этом эффекта не наблюдалось. Вторым иФНОα был цертолизумаба пэгол (Симзия) 400 мг/4 нед – терапия этим препаратом проводилась с 09.09.2020 по 04.2022, получен хороший эффект в отношении суставов, однако псориаз лечению не поддавался. В дальнейшем отмечалось постепенное ускользание эффекта, и через год, с октября 2021 г., развилось обострение артрита, спондилита и псориаза. При обследовании в мае 2022 г.: BSA – 14%, PASI – 18%. BASDAI – 4, DAPSA – 60, прогрессирование рентгенологических изменений в суставах и позвоночнике (рис. 1–4).

В мае 2022 г. выполнено однократное введение иИЛ17A/F иксекизумаба (Талс) 160 мг. Лечение не продолжено по месту жительства в связи с отсутствием препарата. С июня 2022 г. переведена на иИЛ23 гуселькумаб (Тремфья) 100 мг/4 нед, затем 100 мг каждые 8 нед. Отмечала кратковременное улучшение, но эффект был недостаточным, особенно в отношении суставов. С августа 2022 г. – обострение артрита и псориаза: BASDAI – 4,4, DAPSA – 70, BSA – 18%, PASI – 21. С 20.01.2023 проведена смена ГИБП на иИЛ17A секукинумаб (Козэнтикс)

300 мг. После 5 мес постоянной терапии в сентябре 2023 г. наблюдалось постепенное ускользание эффекта с последующим обострением артрита и псориаза в декабре того же года.

При обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2024 г. установлена высокая активность заболевания: BASDAI – 4,6, DAPSA – 31,2, BSA – 16%, PASI – 19,6. В биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были выявлены отложения амилоида. Пациентка переведена на терапию третьим иФНОα – голимумабом.

В представленном клиническом наблюдении у пациентки с ПсА, несмотря на постоянную терапию, отмечены неэффективность сБПВП и 4 ГИБП различного механизма действия: 2 иФНОα, иИЛ23 и иИЛ17, высокая активность заболевания, рентгенологическое прогрессирование в суставах стоп и кистей с развитием остеолитов, вторичный амилоидоз. Причинами безуспешного лечения у данной больной могут быть плохая приверженность лечению (несоблюдение режима введения ГИБП), повышение ИМТ (ожирение), различное действие ГИБП на клинические проявления ПсА (недостаточный эффект иИЛ в отношении суставов или иФНОα в отношении псориаза), а также, возможно, наличие истинной резистентности к лечению.

**Обсуждение.** Проблема резистентности к терапии и трудных для лечения вариантов заболевания впервые в нашей стране была поднята при РА [15, 16]. В 2021 г. группой экспертов EULAR было дано определение и предложены критерии D2T при РА [8]. В дальнейшем критерии D2T были модифицированы для пациентов с ПсА [9] и дополнены условиями, при которых лечение воспринимается ревматологом и/или пациентом как проблематичное, в основном из-за наличия коморбидных заболеваний, перекрестных диагнозов или истинной резистентности к лечению [10].

В исследовании F.M. Perrotta и соавт. [9], в котором из 106 больных ПсА 36 (33,9%) соответствовали критериям D2T, сравнивались исходные демографические данные и характеристики заболевания у потенциальных пациентов с D2T ПсА и без D2T. Было выявлено множество факторов, способствующих развитию D2T ПсА. Это значительно более высокие показатели BSA, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), ОАЗП, боли, а также более низкий процент пациентов, достигших приемлемого для себя состояния (Patient Acceptable Symptom State, PASS), что свидетельствует о более высоком бремени заболевания. Были обнаружены также и другие важные факторы: наличие фибромиалгии, более высокий ИМТ и сопутствующие заболевания, связанные с риском развития D2T.

В нашем исследовании пациенты с D2T ПсА тоже характеризовались тяжелым псориазом кожи и ногтей, полиартритом, наличием дактилита и энтезита, ограничением функциональных способностей. Из сопутствующих заболеваний отмечались депрессия и гиперурикемия, которая ранее не упоминалась как фактор риска D2T. ИМТ, напротив, значимо не различался, возможно, из-за малочисленности группы больных.

Кроме того, как в нашей работе, так и в исследовании F.M. Perrotta и соавт. [17], у пациентов с D2T ПсА были выявлены большая длительность заболевания и значительное время от установления диагноза до первого назначения ГИБП/тсБПВП, что подтверждает ключевую роль раннего



**Рис. 3.** Рентгенограммы кистей (а) и стоп (б): эрозивный артрит суставов кистей и стоп с остеолитом  
**Fig. 3.** X-ray images of the hands (a) and feet (b): erosive arthritis of the joints of the hands and feet with osteolysis



**Рис. 4.** Рентгенограмма таза. Двусторонний сакроилит II стадии по классификации Kellgren, двусторонний коксит 2-2 по BASRI-hip  
**Fig. 4.** Pelvic X-ray. Bilateral sacroiliitis stage II according to Kellgren classification, bilateral coxitis 2-2 according to Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI-hip)

лечения, так называемого окна возможностей, которое должно привести к лучшим результатам.

В связи с многодоменностью ПсА и различной эффективностью ГИБП в отношении артрита, спондилита и псориаза у рефрактерных пациентов, которые не достигают ремиссии во всех клинических областях при монотерапии ГИБП, возможными вариантами лечения являются, или двойная таргетная антицитокиновая терапия, например чередование иИЛ17 (секукинумаб), иИЛ23 (гуселькумаб) [18], или комбинация ГИБП с пероральными низкомолекулярным таргетным препаратом – иЯК [19], или последовательное назначение ГИБП и тсБПВП у пациентов, достигших МАБ/НАБ при сохранении остаточной активности болезни или обострении в некоторых доменах после применения иФНОα [20].

**Заключение.** Пациенты с D2T ПсА по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию, характеризуются большей длительностью ПсА, распространенным тяжелым псориазом с онихолизисом, наличием полиартрита, дактилита, энтезита и функциональных нарушений к моменту назначения ГИБП, а также наличием сопутствующей патологии, в част-

ности депрессии и гиперурикемии. Выявление специфических факторов, способствующих развитию резистентности у пациентов с ПсА, может иметь важное значение для разработки

терапевтических стратегий и индивидуального подхода к ведению больных, который может включать как фармакологическую, так и нефармакологическую терапию.

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

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9; 376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557.
- Coates LC and the GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27.
- Smolen JS, Siebert S, Korotaeva TV, et al. Effectiveness of IL-12/23 inhibition (ustekinumab) versus tumour necrosis factor inhibition in psoriatic arthritis: observational PsABio study results. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov; 80(11):1419-1428. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220263. Epub 2021 Jun 23.
- Brahe CH, Ørnberg 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):1640-1650. doi: 10.1093/rheumatology/kez427.
- Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
- Mease PJ, Karki C, Liu M, et al. Discontinuation and switching patterns of tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) in TNFi-naïve and TNFi-experienced patients with psoriatic arthritis: an observational study from the US-based Corrona registry. *RMD Open*. 2019 Apr 24;5(1):e000880. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000880. eCollection 2019.
- Haddad A, Gazitt T, 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.
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
- Perrotta FM, Sciffignano S, Ciccia F, Lubrano E. Clinical Characteristics of Potential “Difficult-to-treat” Patients with Psoriatic Arthritis: A Retrospective Analysis of a Longitudinal Cohort. *Rheumatol Ther*. 2022 Aug; 9(4):1193-1201. doi: 10.1007/s40744-022-00461-w. Epub 2022 May 25.
- Fagni F, Motta F, Schett G, Selmi C. Difficult-to-treat psoriatic arthritis: a conceptual approach. *Arthritis Rheumatol*. 2024 May; 76(5):670-674. doi: 10.1002/art.42780. Epub 2024 Jan 24.
- Perrotta FM, Sciffignano S, Benfaremo D, et al. New insights in physical therapy and rehabilitation in psoriatic arthritis: a review. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):639-649. doi: 10.1007/s40744-021-00298-9. Epub 2021 Mar 12.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. 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.
- Schoels M, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May; 75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
- Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053.
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-271. (In Russ.)].
- Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
- Gladman DD. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 May;38(2): 373-86. doi: 10.1016/j.rdc.2012.05.005. Epub 2012 Jun 29.
- Simon D, Fagni F, Schett G. Sequential interleukin-17/interleukin-23 inhibition in treatment-refractory psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug 11;81(9):1334-1336. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222415.
- Sundanum S, Gorman A, Veale D, et al. Dual immunomodulatory therapies in psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. May 2022;81 (Suppl 1). doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2294
- Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. Sequencing of Biologic and Target Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Psoriatic Arthritis: Are we Ready to Redefine the Treatment Strategy? A Perspective. *Rheumatol Ther*. 2023 Apr;10(2):301-306. doi: 10.1007/s40744-022-00514-0. Epub 2022 Dec 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
09.05.2024/19.07.2024/23.07.2024

**Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051503111-9.

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 article was prepared within the framework of the state assignment on the topic № 1021051503111-9.

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>  
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>  
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>  
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>