

Современный взгляд на проблему резистентности к терапии при псориатическом артрите: обзор литературы

Коротаева Т.В.¹, Логинова Е.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Круглова Л.С.³

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

При псориатическом артрите (ПсА), несмотря на использование большего числа лекарственных средств, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ремиссии и/или минимальной активности болезни достигает в среднем треть пациентов. Высокая клиническая гетерогенность ПсА и наличие сопутствующих заболеваний приводят к неоднократным переключениям ГИБП и способствуют формированию фармакорезистентности. В обзоре представлены современные данные о концепции и определении «трудно поддающегося лечению» ПсА (Difficult-to-Treat Psoriatic Arthritis, D2T PsA) и «сложного для ведения» ПсА (Complex-to-Manage Psoriatic Arthritis, C2M PsA), проанализированы факторы, ассоциированные с устойчивостью к лечению, рассмотрены перспективные терапевтические направления для этой категории пациентов.

Ключевые слова: резистентный к лечению псориатический артрит; сложный для ведения и трудно поддающийся лечению псориатический артрит.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для цитирования: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Лилля АМ, Круглова ЛС. Современный взгляд на проблему резистентности к терапии при псориатическом артрите: обзор литературы. Современная ревматология. 2025;19(5):106–112 <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-106-112>

Current view on therapy resistance in psoriatic arthritis: a literature review

Korotaeva T.V.¹, Loginova E.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}, Kruglova L.S.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³19, Marshal Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia

Despite using a wide range of treatments, including biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs only about one third of patients with psoriatic arthritis (PsA) achieve remission and/or minimal disease activity. Marked clinical heterogeneity and frequent comorbidities lead to multiple biologics switching and contribute to pharmacoresistance. This review summarizes current concepts and definitions of “difficult-to-treat” PsA (D2T PsA) and “complex-to-manage” PsA (C2M PsA), analyzes factors associated with treatment resistance, and outlines promising therapeutic directions for this patient population.

Keywords: treatment-resistant psoriatic arthritis; complex-to-manage and difficult-to-treat psoriatic arthritis.

Contact: Tatyana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For citation: Korotaeva TV, Loginova EYu, Lila AM, Kruglova LS. Current view on therapy resistance in psoriatic arthritis: a literature review. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(5):106–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-106-112>

В основе развития псориатического артрита (ПсА) лежит иммуновоспалительная реакция, обусловленная генетическими причинами и влиянием факторов окружающей среды, которая характеризуется экспрессией определенного спектра цитокинов, активацией врожденного иммунитета и Т-клеток [1–3]. Заболевание имеет гетерогенную природу, клинически проявляется

поражением костно-суставного аппарата в виде артрита, энтезита, дактилита, спондилита, псориаза (ПсО) кожи и ногтей, нередко в сочетании с внесуставными проявлениями в виде воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) и увеита [2].

Типичным для ПсА и ПсО является частое развитие коморбидных состояний, главным образом метаболического

синдрома (МС), заболеваний сердечно-сосудистой системы, поражения печени, остеопороза, фибромиалгии (ФМ), депрессии, онкологических заболеваний [4]. Показано, что наличие коморбидности, в том числе и сочетанной патологии, оказывает значимое влияние на активность заболевания, качество жизни и функциональный статус пациентов, а также снижает шанс на достижение минимальной активности болезни (МАБ) [5–7].

На протяжении многих лет методы лечения пациентов с ПсА включали нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (ГК) и традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а с 2000-х годов в клинической практике началось широкое использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) [3, 7]. В последние годы значительно расширился спектр ГИБП, представляющих собой антитела, нейтрализующие активность ключевых провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 17A, ИЛ23, ИЛ12/23, а также тсБПВП. Однако, по данным регистра IPART (International Psoriasis and Arthritis Research Team), при применении ингибиторов ФНО α (иФНО α), ИЛ17A (иИЛ17A), ИЛ12/23 (иИЛ12/23), фосфодиэстеразы 4, Янус-киназ — JAK (иJAK) или биоаналога блокатора костимуляции абатцепта (анти-CTLA4-Ig-биоаналог) от 60 до 80% пациентов с ПсА при общем сроке наблюдения 9 лет не достигали МАБ в течение 6 мес [8, 9].

Таким образом, несмотря на использование большого числа ГИБП разных классов, цели терапии (ремиссия и/или МАБ) достигают в среднем только около 30% пациентов с ПсА. Эти данные подтверждаются результатами популяционных исследований и метаанализов, которые свидетельствуют о высокой частоте прекращения лечения и относительно низкой его эффективности у больных ПсА [7].

Одной из причин недостижения ремиссии и/или МАБ при ПсА является то, что не все вовлеченные в воспалительный процесс области одновременно и в равной степени реагируют на терапию. У пациентов, получающих лечение, нередко обнаруживаются остаточные проявления заболевания, в частности боль в суставах, энтезит, ПсО гладкой кожи, ногтей и др. По данным метаанализа L.C. Coates и соавт. [10], в среднем у 10% пациентов в стадии ремиссии по индексу активности DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) или клиническому индексу DAPSA (без учета СРБ) сохранялось >1 болезненного сустава, у 25–39% индекс распространенности и тяжести ПсО PASI (Psoriasis Area and Severity Index) составлял >1 балла и до 10% отмечали боль >15 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Остаточные проявления заболевания со стороны как суставов, так и ПсО встречались реже у пациентов, достигших МАБ, по сравнению с пациентами, достигшими ремиссии по DAPSA. Кроме того, установлен широкий спектр различных симптомов, которые могут сохраняться даже в случае успешного лечения. В частности, боль, усталость, снижение трудоспособности и ряд других параметров, связанных с оценкой пациентом своего состояния, также могут указывать на возможное несоответствие между мнением врача и мнением пациента о статусе ремиссии и уровне контроля над заболеванием [5, 9].

При ПсА рассматривают следующие причины недостижения ремиссии/МАБ/очень низкой активности болезни (ОНАБ): высокая гетерогенность заболевания и, как следствие,

различный ответ на терапию со стороны клинических доменов ПсА (артрит, ПсО, энтезит, дактилит, спондилит), курение, ожирение, образование нейтрализующих антител к ГИБП с формированием вторичной неэффективности; первичная неэффективность терапии.

Таким образом, применение ГИБП и тсБПВП далеко не всегда позволяет достичь целей лечения при ПсА. Согласно многочисленным данным, у значительной части больных может наблюдаться устойчивость к терапии даже после оптимизации ее схемы. В таких случаях коррекция терапии может осуществляться посредством выбора нового лекарственного средства (ЛС) с аналогичным механизмом действия либо путем перехода на препарат с другим механизмом действия.

В настоящее время в литературе представлено ограниченное число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), посвященных сравнению эффективности ГИБП при ПсА, не определен порядок назначения ГИБП. В связи с этим выбор терапии осуществляется с учетом активности доминирующего клинического фенотипа, наличия коморбидности и предпочтений пациента. Так, у больных с тяжелым поражением кожи, суставов и позвоночника рекомендуется в первую очередь использовать иИЛ17A, а не иФНО α [11]. Вместе с тем важно учитывать, что клинические фенотипы ПсА часто пересекаются между собой и меняются с течением времени у одного и того же пациента, а признаки активного воспаления могут сохраняться несмотря на достижение целей терапии.

Согласно мнению экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), смену ГИБП при его неэффективности следует проводить преимущественно в рамках одного класса. В то же время рекомендации Группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA) не содержат конкретных указаний по этому вопросу. Отмечено, что переход на препарат с иным механизмом действия может быть полезен при неэффективности иФНО α [11]. При отсутствии эффекта от применения по крайней мере двух ГИБП/тсБПВП с разным механизмом действия заболевание следует рассматривать как резистентное к лечению, что подразумевает существенное сужение круга доступных терапевтических опций. Однако данные регистров и результаты проспективных наблюдений, касающиеся долгосрочного использования таргетной терапии при ПсА, показывают, что даже при назначении разных классов ГИБП/тсБПВП в качестве ЛС второй или третьей линии терапии достижение ОНАБ по DAPSA28 отмечается у 35–59% больных [12].

Такая ситуация послужила причиной разработки концепции и терминологии «трудно поддающегося лечению» ПсА (Difficult-to-Treat Psoriatic Arthritis, D2T PsA) и «сложного для ведения» ПсА (Complex-to-Manage Psoriatic Arthritis, C2M PsA). Данное определение было заимствовано из литературы, посвященной ревматоидному артриту (РА). Однако на сегодняшний день среди исследователей нет единой точки зрения по такому ключевому вопросу, как число препаратов, которые должны оказаться неэффективными, чтобы ПсА был классифицирован как D2T. Число таких ЛС в разных источниках варьируется от минимум одного традиционного синтетического БПВП и одного ГИБП до нескольких ГИБП и тсБПВП с разным механизмом действия. Результаты ис-

следований указывают на отсутствие единства и в отношении оценки активности заболевания, а также числа безуспешных попыток лечения, необходимых для отнесения ПсА к D2T.

Таким образом, несмотря на значительные усилия ряда авторов по обобщению имеющихся в литературе данных, текущий объем знаний о D2T ПсА невелик. Малочисленность исследований в этой области является актуальной проблемой, так как ПсА — крайне неоднородное заболевание и у таких пациентов могут наблюдаться различные реакции на существующие методы терапии. Это ведет к снижению качества оказания медицинской помощи, невозможности проведения РКИ по единому протоколу и недостаточному использованию современных методов лечения ПсА.

В настоящем обзоре проанализированы актуальные представления, лежащие в основе концепции D2T и C2M ПсА.

Ключевые факторы резистентности к терапии

Полагают, что резистентность к лечению при ПсА связана с несколькими факторами, которые могут оказывать влияние по отдельности или совместно. Разнообразие механизмов воспалительного процесса при этом заболевании значительно снижает вероятность применения универсального терапевтического подхода.

В основе D2T ПсА может лежать резистентность к лечению, которая характеризуется сохраняющейся активностью воспалительного процесса, несмотря на многократные курсы терапии ГИБП и тсБПВП. Этот сценарий может быть основан на феномене иммунного «ускользания» эффекта, обусловленном изменчивостью клеточного и цитокинного ответа на терапию [2]. Иммунное «ускользание» возникает, когда происходит своего рода адаптация регуляторных систем к продолжающемуся воспалительному процессу.

Показано, что одновременное воздействие на ряд цитокинов с различными эффекторными функциями может дать хороший результат при лечении резистентных случаев ПсА, не поддающихся монотерапии [13].

Наличие внесуставных проявлений, таких как ВЗК, увеит и поражение кожи, способно осложнять лечение ПсА. Терапия, которая обеспечивает значимый результат в одной области поражения, может быть малоэффективной в других зонах. Так, ингибирование ИЛ17 эффективно купирует кожные проявления, но не влияет на увеит и может вызвать обострение ВЗК. При ведении таких пациентов необходим междисциплинарный подход с привлечением разных специалистов — гастроэнтерологов, офтальмологов и дерматологов. В то же время иИЛ23 высокоэффективны в отношении ПсО и ПсА, особенно при их сочетании с ВЗК (иИЛ23 одобрен для лечения ВЗК в США [14]).

Социально-экономические факторы и пол. Возможности лечения ПсА могут ограничиваться высокими затратами на него и недостаточными ресурсами системы здравоохранения [15, 16]. Раннее прекращение терапии нередко связано с субъективными предпочтениями пациента, опасением нежелательных явлений и др., которые всегда следует обсуждать для повышения приверженности лечению. На клинические проявления и прогноз ПсА влияет и пол пациента. В частности, установлено, что у женщин активность заболевания часто выше, а ответ на терапию менее выражен, чем у мужчин [17].

Метаболические факторы. Сопутствующие метаболические нарушения в значительной степени способствуют раз-

витию резистентности к лечению ГИБП при ПсА. Это обусловлено более высокой активностью заболевания у больных ожирением, поскольку жировая ткань секретирует собственные провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ6, лептин, ИЛ17, ИЛ23). А. Ogdie и соавт. [18] обнаружили, что ожирение у больных ПсА является одним из факторов, препятствующих развитию ремиссии по клиническому индексу активности CDAI (Clinical Disease Activity Index; отношение шансов, ОШ 0,51; 95% доверительный интервал, ДИ 0,33–0,81) на фоне терапии иФНО α . При этом, по данным ряда исследований, эффективность иИЛ23, иИЛ17А, иJAK сохраняется. В то же время больным с массой тела >100 кг необходимы более высокие дозы некоторых иФНО α , иИЛ12/23, что не всегда выполняется на практике и ухудшает результаты лечения. Следует отметить, что эффективность иИЛ23 гуселькумаба (ГУС) не снижается у пациентов с повышенной массой тела и ожирением, поэтому коррекции дозы не требуется [19]. В ряде исследований было показано, что снижение массы тела и приверженность низкокалорийной диете (632–835 ккал) ассоциировались со значимым регрессом активности ПсА, снижением уровня циркулирующих ИЛ23 и лептина, преимущественно у женщин [20, 21]. Поскольку пациентам сложно длительно придерживаться диеты, изучается возможность коррекции массы тела с помощью препаратов, включение которых в комплексные схемы может снизить риск формирования фармакорезистентности. Курение также негативно влияет на результаты лечения ПсА. Исходя из этих данных, проведение иммуномодулирующей терапии должно сопровождаться снижением массы тела, соблюдением низкокалорийной диеты, отказом от курения и поддержанием адекватной физической активности.

Сопутствующие заболевания. Такие коморбидные состояния, как плохо контролируемый сахарный диабет, хронические инфекции, включая туберкулез, вирусный гепатит, болезни почек, ВЗК, увеит, ограничивают возможности применения некоторых вариантов таргетной терапии ПсА из-за наличия противопоказаний или риска обострения/возникновения таких заболеваний при назначении определенных ЛС [3].

Е.Ю. Логинова и соавт. [6] впервые охарактеризовали российскую когорту больных ПсА с резистентностью к терапии. Было показано, что распространенный тяжелый ПсО гладкой кожи/ПсО ногтей (онихолизис), гиперурикемия наряду с высокой длительностью болезни и некоторыми клиническими характеристиками (полиартрит, дактилит, энтезит и функциональные нарушения к моменту назначения ГИБП) ассоциированы с формированием D2T ПсА. Тревога и депрессия также снижают вероятность достижения МАБ и ремиссии при ПсА [6, 22]. В РКИ, проведенном К.В. Gordon и соавт. [23], было отмечено значимое снижение уровня тревожности и депрессии у пациентов с ПсО на фоне терапии иИЛ23 ГУС, что указывает на возможное участие ИЛ23 в формировании этих состояний.

Сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата. У больных ПсА тяжесть и прогрессирование структурных повреждений опорно-двигательного аппарата связаны с увеличением риска развития функциональных нарушений. По данным РКИ, раннее снижение активности ПсА на фоне терапии иИЛ23 ГУС сопровождается значимым уменьшением риска рентгенологического прогрессирования изменений в суставах через 2 года [24, 25].

Следует также отметить, что отсутствие ответа на терапию, в том числе таргетными ЛС, не только может свидетельствовать о формировании D2T фенотипа ПсА, но и в некоторых случаях требует пересмотра диагноза ПсА в пользу другого ревматического заболевания в сочетании с ПсО или ассоциации ПсА/ПсО с психоневрологическими нарушениями. В частности, нередко у таких больных диагностируется остеоартрит (ОА), для которого характерны выраженная боль и ухудшение функциональных возможностей [25]. В настоящее время алгоритм терапии ПсА в сочетании с ОА не разработан, между тем при этом варианте течения болезни риск развития фармакорезистентности повышен.

Сочетание ПсО, ПсА и подагры является сложным с точки зрения дифференциальной диагностики и терапии. Считается, что гиперурикемия играет определенную роль в развитии и поддержании воспаления при ПсА. Так, кристаллы моноурата натрия стимулируют синовиоциты, макрофаги и дендритные клетки к высвобождению ИЛ1, ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ23, что приводит к активации воспалительного процесса в суставах [26]. В подобных случаях бывает трудно оценить непосредственный вклад ПсА в воспалительный процесс. Эффективным у таких больных может быть применение ЛС других групп, например колхицина или иИЛ1, как по отдельности, так и в комбинации со стандартной терапией ПсА. Однако данные схемы пока не разработаны. Сопутствующая ФМ также является причиной снижения эффективности терапии при ПсА, главным образом из-за выраженной боли.

Перспективы разработки лечебно-профилактических подходов при D2T ПсА

Эксперты EULAR определили критерии D2T РА как сохранение симптомов болезни при неэффективности по крайней мере 2 ГИБП или тсБПВП с разным механизмом действия [27]. В 2022 г. F.M. Perrotta и соавт. [28] модифицировали эти критерии для ПсА и с их помощью оценили клинические характеристики больных и потенциальные факторы риска развития D2T ПсА.

Модифицированные критерии:

1. Неэффективность терапии ≥ 2 ГИБП/тсБПВП с различным механизмом действия, проводившейся в соответствии с международными рекомендациями EULAR/GRAPPA после неэффективности традиционных синтетических БПВП (кроме случаев наличия противопоказаний для такой терапии).

2. Наличие ≥ 1 признака из нижеследующих, указывающего на активное/прогрессирующее заболевание:

- по меньшей мере умеренная активность заболевания, оцененная согласно валидированным композитным индексам (например, DAPSA >14 или недостижение МАБ по критериям);
- признаки (включая данные визуализации и/или белки острой фазы), свидетельствующие об активном воспалении в одной или нескольких областях (связанные с суставами или другие);
- быстрое рентгенологическое прогрессирование (с проявлениями активного заболевания или без них) по модифицированному для ПсА рентгенологическому счету Sharp-van der Heijde;
- хороший контроль заболевания в соответствии с перечисленными выше стандартами, но сохранение симптомов ПсА, ухудшающих качество жизни пациентов.

3. Проблематичное для лечения заболевание, по мнению ревматолога и/или пациента.

Для определения D2T ПсА необходимо соответствие всем 3 из перечисленных выше критериев.

В дальнейшем было уточнено определение «проблематичное для лечения заболевание, по мнению врача или пациента», в него включены: а) наличие коморбидной патологии, которая поддерживает воспаление (ожирение, МС, жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, курение); б) наличие коморбидной патологии, усиливающей боль и инвалидизацию (ФМ, депрессия, тревожность, ОА); в) наличие перекрестных диагнозов; г) отсутствие значимых коморбидных заболеваний и перекрестных диагнозов, что предполагает наличие истинной резистентности к лечению [29].

Как отмечено выше, на возможность достижения ремиссии при ПсА влияет ряд факторов, которые можно разделить на несколько групп. Одни из них связаны с персистирующим воспалительным процессом, другие — с метаболическими нарушениями, гендерными различиями в ответе на терапию, расхождением в оценке ремиссии пациентом и врачом, наличием хронической боли, вызванной разными причинами, структурных повреждений депрессии и тревожности, третьи — с несоблюдением режима лечения, ограниченным доступом к медицинской помощи, развитием нежелательных явлений и т. д. [30, 31].

Е. Lubrano и соавт. [30] рекомендовали дифференцировать больных ПсА, рефрактерных к лечению из-за наличия неконтролируемой воспалительной реакции, и пациентов с D2T ПсА с невосприимчивостью к терапии, обусловленной сопутствующими заболеваниями, которые, с одной стороны, ассоциируются с более высокой активностью ПсА, а с другой — снижают вероятность достижения ремиссии/МАБ. Подобный подход, учитывающий особенности течения заболевания, согласуется с рекомендациями GRAPPA, хотя и в несколько иной терминологии. Такой взгляд на проблему подчеркивает, что для эффективного лечения ПсА необходим учет как воспалительных, так и невоспалительных факторов, а также всех сопутствующих заболеваний [32].

Предложены и другие определения D2T ПсА, которые включают следующий критерий: лечение в соответствии с международными рекомендациями (American College of Rheumatology, ACR, GRAPPA или EULAR) и неэффективность при применении ≥ 3 ГИБП/тсБПВП (с разным механизмом действия) после неудачной терапии ПсА с использованием традиционных синтетических БПВП (в отсутствие противопоказаний) [33]. Помимо признаков активного заболевания, указанных F.M. Perrotta и соавт. [28], в критерии были включены: трудные для лечения аксиальные симптомы, которые, по мнению ревматолога, вызваны воспалительным аксиальным ПсА; признаки, указывающие на активный ПсА кожи или ногтей (по мнению дерматолога), и невозможность снизить дозу ГК ($<7,5$ мг/сут преднизолона или эквивалентного препарата). Недавно проведенное исследование, в котором оценивались два указанных выше набора критериев для определения D2T ПсА, не выявило между ними значимых различий [34]. Учитывая имеющиеся трудности, крайне важно определять факторы, не позволяющие достичь ремиссии, и четко стратифицировать подгруппы резистентных к терапии пациентов с ПсА, что поможет определить пути оптимизации терапии.

Известно, что проблемы лечения ПсА усугубляются наличием иммунологических и метаболических нарушений, а также сопутствующих заболеваний. Разнообразие внешних причин, патогенетических механизмов и других факторов формирования D2T ПсА и С2М ПсА свидетельствует о необходимости персонализированного терапевтического подхода.

По мнению экспертов, для предупреждения развития фармакорезистентности необходимо соблюдать принцип: «правильное лечение правильному пациенту в правильный момент времени». Однако на практике такой подход не всегда выполняем по разным причинам — от индивидуальных (особенности течения заболевания у конкретного больного) до административных (доступ к лекарственному обеспечению в целом). Так называемые административные (немедицинские) причины отмены ГИБП/тсБПВП являются одной из предпосылок для формирования С2М ПсА наряду с наличием стойких воспалительных изменений и коморбидных заболеваний. В настоящее время критерии С2М ПсА активно обсуждаются.

Показано, что частая смена ГИБП в случае недостижения МАБ приводит к увеличению числа применяемых ЛС, а значит, потенциально увеличивает риск развития D2T ПсА. Одним из путей снижения риска формирования D2T и резистентных форм ПсА является ранняя диагностика заболевания и раннее начало адекватной терапии у пациентов как с достоверным ПсА (по критериям CIASification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR), так и с тяжелым ПсО и риском развития ПсА.

Подходы, основанные на принципах персонализированной медицины, такие как идентификация сывороточных, клеточных и тканевых биомаркеров, могут способствовать выявлению и лечению тяжелого заболевания до того, как оно трансформируется в вариант, трудно поддающийся терапии. Например, стратификация пациентов на основе соотношения активированных Т-хелперов Th1- и Th17-типа оказалась полезной при выборе наиболее эффективных препаратов для лечения — иФНО α или иИЛ17 [35]. Аналогичным образом, такие сывороточные биомаркеры, как олигомерный матриксный белок хряща (COMP), матриксная металлопротеиназа 3, аутоантитела к ADAMTSL5 и LL37, могут применяться для идентификации деструкции хряща, активности заболевания и выраженности ответа на лечение, однако эти подходы нуждаются в валидации перед внедрением в клиническую практику [36–38].

Перспективным для выбора таргетного лечения может быть иммунофенотипирование биоптатов вовлеченных в воспалительный процесс тканей. При ПсА таковыми могут быть кожа, синовия и энтезисы. Использование искусственного интеллекта также может оказаться полезным в диагностике ПсА благодаря возможности интеграции мультимодальных клинических данных, биомаркеров и визуализационных методов [39, 40].

Лечение D2T ПсА и С2М ПсА, основанное на принципах доказательной медицины, в настоящее время не разработано. Имеются сообщения экспертов о применении альтернирующих схем, а также комбинаций ГИБП и тсБПВП. Вместе с тем появляются новые ЛС, например, биспецифические моноклональные антитела к ИЛ17А/ИЛ17F (бимекизумаб) или терапевтические белки малого размера (18,6 кDa) с высокой аффинностью, созданные для ингибирования

ИЛ17А (изокибеп), а также новые регуляторы сигнальных путей иммунного каскада — ТУК2-ингибиторы (деукравацитиниб) и комбинированные ТУК2/JAK2-ингибиторы (брепотиниб).

Заключение. Проблема терапии трудно поддающихся лечению иммуновоспалительных ревматических заболеваний приобрела актуальность в последние годы, в том числе и из-за недостаточной эффективности применения ≥ 2 линий ГИБП. Впервые критерии для определения D2T РА были установлены EULAR [27], инициатива по формулированию определения D2T аксиального спондилоартрита принадлежит ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [41]. В свою очередь, GRAPPA сосредоточила усилия ревматологов, дерматовенерологов и пациентов на создании определения, концептуальных подходов к диагностике и лечению больных ПсА, которые не достигают целей терапии по разным причинам. В публикации 2025 г. эксперты GRAPPA, кроме понятий «D2T ПсА» и «С2М ПсА», предложили дополнительный термин — «рефрактерный к лечению ПсА» (Treatment Resistant PsA, TR PsA), по сути, очень близкий к дефиниции D2T ПсА. В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что разработка концепции D2T ПсА/TR ПсА и С2М ПсА должна обеспечить персонализированный подход к лечению этого заболевания.

Понимание ревматологами, планирующими лечение для пациентов с ПсА, причин и факторов риска возникновения фармакорезистентности поможет в выборе наиболее эффективных методик и снизит риск недостаточного объема терапии. Согласно определению GRAPPA (2025), D2T ПсА/TR ПсА — это состояние, характеризующееся отсутствием ответа на ≥ 3 разных метода лечения ПсА с разным механизмом действия (включая ≥ 2 тсБПВП или ГИБП) и наличием проблематичных, по оценке врача и пациента, симптомов, а также объективных признаков продолжающегося воспаления [42]. Основное различие между D2T ПсА/TR ПсА и С2М ПсА заключается в том, что в первом случае речь идет об истинной (биологической) резистентности к терапии, а во втором — о резистентности, связанной с иными причинами (коморбидность, боль, перекрестные заболевания, немедицинские факторы и др.).

В настоящее время продолжается работа над уточнением дефиниции и критериев D2T ПсА/TR ПсА и С2М ПсА, что сопряжено с рядом проблем. Во-первых, затруднено выявление пациентов, у которых неэффективны общепринятые стратегии лечения, что еще более осложняет их ведение. Во-вторых, из-за отсутствия РКИ, ориентированных на таких пациентов, не разработаны новые, потенциально более действенные схемы лечения. Так, в случае стойкого остаточного воспаления или обострения заболевания в некоторых доменах для пациентов, достигших МАБ/ОНАБ на фоне терапии иФНО α , экспертами обсуждается комбинированное применение иФНО α с иJAK/апремиластом, если иJAK не подходит (поражение суставов, стойкая боль) — последовательное применение иФНО α с иИЛ17А/иИЛ23 (ПсО кожи и ногтей) или иФНО α с иИЛ17А/иJAK (при поражении позвоночника). Однако для внедрения таких интенсивных терапевтических схем в практику необходимы данные клинических исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

Решение проблем, связанных с достижением ремиссии у пациентов с ПсА, требует скоординированных усилий кли-

нистов и исследователей. Кроме разработки общепризнанного определения D2T ПсА/TR ПсА и С2М ПсА, еще одной задачей является дифференциация истинно резистентного ПсА или D2T ПсА/TR ПсА от С2М ПсА — более широкой и разнородной группы, которая не ограничивается только истинной резистентностью, а включает также сопутствующие заболевания, перекрестную патологию и другие проблемы, связанные с лечением. Эти факторы могут значительно ухудшать качество жизни и усложнять ведение больного, по мнению как врача, так и пациента. В последнем случае основное внимание должно быть уделено невоспалительным факторам, которые во многом способствуют неэффективности терапии.

Имеющиеся данные мировой литературы, анализ клинико-фармакологических характеристик различных когорт

пациентов с ПсА, резистентных к терапии, могут быть положены в основу создания международных и национальных критериев D2T/TR/С2М ПсА с использованием дельфийского метода. После внедрения этих критериев в практику необходимо будет проведение крупных многоцентровых исследований, посвященных изучению уникальных фенотипов D2T ПсА/TR ПсА, С2М ПсА, факторов, способствующих развитию устойчивости к терапии, и разработке новых комбинированных и последовательных схем лечения таких пациентов с применением современных фармакологических и немедикаментозных подходов. Решение этой задачи позволит избежать чрезмерного, неправильного или недостаточно эффективного использования существующего арсенала иммуномодулирующих ЛС при ПсА и даст значимый фармакоэкономический эффект.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4.
2. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, et al. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jun;18(6):311–325. doi: 10.1038/s41584-022-00776-6.
3. Ayan G, Ribeiro A, Macit B, Proft F. Pharmacologic treatment strategies in psoriatic arthritis. *Clin Ther*. 2023 Sep;45(9):826–840. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.05.010.
4. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275–281. Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. Prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis according to the All-Russian Registry of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):275–281. (In Russ.).
5. Lubrano E, Sciriffignano S, Azuaga AB. Impact of comorbidities on disease activity, patient global assessment and function in Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):825–836. doi: 10.1007/s40744-020-00229-0.
6. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ и др. Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2024;18(5):16–21. Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar' EE, et al. 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. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21
7. Sewerin P, Borchert K, Meise D, et al. Real-world treatment persistence with biologic disease-modifying antirheumatic drugs among German patients with psoriatic arthritis — a retrospective database study. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):483–497. doi: 10.1007/s40744-021-00286-z.
8. 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.).
9. Gladman D, Chandran V, Rosen ChF, et al. Residual Disease Activity in Canadian patients with psoriatic arthritis treated with advanced therapies: results from a multi-registry analysis (UNISON-PsA). *J Rheumatol*. 2024 May 1;51(5):479–487. doi: 10.3899/jrheum.2023-0716.
10. Coates LC, Gossec L, Theander E, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):359–369. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220991.
11. 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):700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
12. Grintborg B, Di Giuseppe D, Wallman JK, et al. Uptake and effectiveness of newer biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: results from five Nordic biologics registries. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):820–828. doi: 10.1136/ard-2022-223650.
13. 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.
14. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-guselkumab-for-adult-patients-with-crohn-disease>.
15. Leung YY, Kavanaugh A, Ritchlin CT. Expert perspective: management of the psoriatic arthritis patient after failure of one tumor necrosis factor inhibitor. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Aug;75(8):1312–1324. doi: 10.1002/art.42498.
16. Eder L, Gladman DD, Mease P, et al. Sex differences in the efficacy, safety and persistence of patients with Psoriatic arthritis treated with tofacitinib: a post-hoc analysis of phase 3 trials and long-term extension. *RMD Open*. 2023 Mar;9(1):e002718. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002718.
17. Tarannum S, Leung YY, Johnson SR, et al. Sex- and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Sep;18(9):513–526. doi: 10.1038/s41584-022-00810-7.
18. Ogdie A, Palmer JL, Greenberg J, et al. Predictors of achieving remission among patients with psoriatic arthritis initiating a Tumor Necrosis Factor inhibitor. *J Rheumatol*. 2019 May;46(5):475–482. doi: 10.3899/jrheum.171034.
19. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a743da4e-2850-4ede-b1b4-4b0ab1071e4b
20. Landgren AJ, Jonsson ChA, Bilberg A, et al. Sex differences in cytokines and adipokines in obese patients with PsA and controls undergoing a weight loss intervention. *RMD Open*. 2024 Mar 22;10(1):e003821. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003821.
21. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, et al. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 22;22(1):254. doi: 10.1186/s13075-020-02350-5.
22. Wong A, Ye JY, Cook RJ, et al. Depression and anxiety reduce the probability of achieving

- a state of sustained minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025 Jul 1. doi: 10.1002/acr.25593. Online ahead of print.
23. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Nov;32(11):1940-1949. doi: 10.1111/jdv.15012.
 24. Kerschbaumer A, Baker D, Smolen JS, et al. The effects of structural damage on functional disability in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2038-2045. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211433.
 25. Mease PhJ, Gottlieb AB, Ogdie A, et al. Earlier clinical response predicts low rates of radiographic progression in biologic naïve patients with active psoriatic arthritis receiving guselkumab treatment. *Clin Rheumatol*. 2024 Jan;43(1):241-249. doi: 10.1007/s10067-023-06745-y.
 26. Felten R, Duret PM, Gottenberg JE, et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "psout". *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1405-1413. doi: 10.1007/s10067-020-04981-0.
 27. Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PMJ, 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.
 28. Perrotta FM, Sciffignano S, Ciccio 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.
 29. 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.
 30. Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. Difficult to treat and refractory to treatment in psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023 Oct;10(5):1119-1125. doi: 10.1007/s40744-023-00574-w.
 31. Ribeiro AL, Dullius L, Sartori NS, et al. Challenges in the management of psoriatic arthritis in Latin America: a systematic review. *Clin Ther*. 2023 Sep;45(9):860-867. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.04.005.
 32. Campanholo CB, Maharaj AB, Corp N, et al. Management of psoriatic arthritis in patients with comorbidities: an updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. *J Rheumatol*. 2023 Mar;50(3):426-432. doi: 10.3899/jrheum.220310.
 33. Kumthekar A, Ashrafi M, Deodhar A. Difficult to treat psoriatic arthritis – how should we manage? *Clin Rheumatol*. 2023 Sep;42(9):2251-2265. doi: 10.1007/s10067-023-06605-9.
 34. Perrotta MF, Gentileschi S, Sciffignano S, et al. Difficult-to-Treat Concept in Psoriatic Arthritis: Analysis of 2 Potential Definitions in a Large Group of Patients: A Cross-Sectional Study. *J Rheumatol*. 2024 Oct 1;51(10):985-990. doi: 10.3899/jrheum.2024-0101.
 35. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):336-344. doi: 10.1093/rheumatology/key069.
 36. Wirth T, Balandraud N, Boyer L, et al. Biomarkers in psoriatic arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Front Immunol*. 2022 Nov 30;13:1054539. doi: 10.3389/fimmu.2022.1054539.
 37. Yuan Y, Qiu J, Lin ZT, et al. Identification of novel autoantibodies associated with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):941-951. doi: 10.1002/art.40830.
 38. Magee C, Jethwa H, FitzGerald OM, Jadon DR. Biomarkers predictive of treatment response in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 May 8;13:1759720X211014010. doi: 10.1177/1759720X211014010.
 39. Pournara E, Kormaksson M, Nash P, et al. Clinically relevant patient clusters identified by machine learning from the clinical development programme of secukinumab in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2021 Nov;7(3):e001845. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001845.
 40. Folle L, Bayat S, Kleyer A, et al. Advanced neural networks for classification of MRI in psoriatic arthritis, seronegative, and seropositive rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4945-4951. doi: 10.1093/rheumatology/keac197.
 41. <https://www.asas-group.org/asas-definition-of-difficult-to-treat-axial-spondyloarthritis/>
 42. Proft F, Ribeiro AL, Singla S, et al. OP0175 Establishing definitions for difficult-to-treat psoriatic arthritis (D2T-PsA) and complex-to-manage psoriatic arthritis (C2M-PsA): Insights from the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) initiative. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(Suppl 1):143-145. doi: 10.1136/annrheumdis-2025-eular.B3083.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.08.2025/24.09.2025/27.09.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 125020501435-8 «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии».

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 № 125020501435-8 "Evolution of axial spondyloarthritis based on comprehensive dynamic study of molecular-biological, molecular-genetic, clinical-imaging factors of disease progression, quality of life, comorbidities, and targeted innovative therapy."

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.

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

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

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Круглова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>