

Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона)

Абдулганиева Д.И.¹, Бакулев А.Л.², Белоусова Е.А.³, Знаменская Л.Ф.⁴, Коротаева Т.В.⁵, Круглова Л.С.⁶,
Кохан М.М.⁷, Лила А.М.⁸, Хайрутдинов В.Р.⁸, Халиф И.Л.⁹, Хобейш М.М.¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁶ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; ⁷ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ³129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁴107076, Москва, ул. Короленко, 3; ⁵115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ⁷620076, Екатеринбург, ул. Щербаклова, 8; ⁸191044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А; ⁹123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2; ¹⁰197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

В связи с высоким риском развития у одного пациента нескольких иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, псориатический артрит – ПсА и болезнь Крона – БК) крайне актуальными являются их ранняя диагностика и адекватная терапия. Междисциплинарной рабочей группой, в которую вошли эксперты ревматологи, гастроэнтерологи и дерматологи, разработан проект рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки активности и показаниям к применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией – псориазом, ПсА, БК. В соответствии с решением Совета экспертов и результатами обсуждения со специалистами из разных регионов Российской Федерации будут предприняты дальнейшие шаги для валидации рекомендаций.

Ключевые слова: междисциплинарные рекомендации; псориаз; псориатический артрит; болезнь Крона.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com; Марианна Михайловна Хобейш; mkhobeyshe@yandex.ru; Елена Александровна Белоусова; eabelous@yandex.ru

Для ссылки: Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18.

Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease)

Abdulganieva D.I.¹, Bakulev A.L.², Belousova E.A.³, Znamenskaya L.F.⁴, Korotaeva T.V.⁵, Kruglova L.S.⁶, Kokhan M.M.⁷, Lila A.M.⁸,
Khairutdinov V.R.⁸, Khalif I.L.⁹, Khobeish M.M.¹⁰

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁶Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia; ⁷Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Moscow, Russia; ⁸S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁹A.N. Ryzhikh State Research Center for Coloproctology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁰Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012; ²112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ³61/2, Shchepkin St., Moscow 129110; ⁴3, Korolenko St., Moscow 107076; ⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁶19, Marshal Timoshenko, Build. 1A, Moscow 121359; ⁷8, Shcherbakov St., Yekaterinburg 620076; ⁸6A, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 191044; ⁹2, Salyam Adil St., Moscow 123423; ¹⁰6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Due to that one patient may be at high risk for developing several immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis (PsA), and Crohn's disease (CD)), their early diagnosis and adequate therapy are extremely relevant. The Interdisciplinary Working Group that includes experts in rheumatology, gastroenterology and dermatology has developed draft guidelines for early diagnosis, methods for activity assessments and for indications for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, PsA, and CD).

In accordance with the decision adopted by the Council of Experts and with the results of a discussion with experts from different regions of the Russian Federation, further steps will be undertaken to validate the guidelines.

Keywords: *interdisciplinary guidelines; psoriasis; psoriatic arthritis; Crohn's disease.*

Contacts: *Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com; Marianna Mikhailovna Khobeish; mkhobeish@yandex.ru; Elena Aleksandrovna Belousova; eabelous@yandex.ru*

For reference: *Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):4–18.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2018-3-4-18*

1. Предпосылки для создания рекомендаций

Псориаз, псориатический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические и иммунологические факторы развития, в частности генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ) 23R, определяющий сигнальный ИЛ12/23-путь иммунопатогенеза [1–6].

В связи с высоким риском развития у одного пациента нескольких иммуновоспалительных заболеваний, крайне актуальными являются их ранняя диагностика и адекватная терапия [7–11]. По данным разных авторов, у 30% пациентов с псориазом диагностируется ПсА [12]. Отмечено, что позднее выявление ПсА – фактор риска развития деструкции суставов и снижения качества жизни больных [13]. Псориаз и ПсА ассоциируются с повышенным риском возникновения широкого спектра коморбидных иммуновоспалительных заболеваний, включая ВЗК [10]. Датское когортное исследование продемонстрировало повышение риска ВЗК, особенно язвенного колита, у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией [14]. По данным регистра PSOLAR, у пациентов с псориазом и ПсА общая распространенность ВЗК составила 2,3% [15]. Когортное исследование пациентов с ВЗК показало, что активная стадия болезни Крона (БК) ассоциирована со следующими иммуновоспалительными заболеваниями, частота которых составила: периферический артрит – 33%, афтозный стоматит – 10%, увеит – 6%, анкилозирующий спондилоартрит – 6%, псориаз – 2% [16]. По данным двух баз данных США, при ВЗК повышен риск развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных иммуновоспалительных заболеваний (более чем в 3 раза), особенно высок риск возникновения этих заболеваний при БК [17].

Было принято решение сформировать междисциплинарную Рабочую группу для создания совместных рекомендаций по диагностике и лечению иммуновоспалительных заболеваний – псориаза, ПсА, БК.

2. Основные цели Рабочей группы

Основной целью была разработка проекта междисциплинарных рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки активности и показаниям к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, ПсА, БК).

3. Процесс формирования междисциплинарных рекомендаций

В Экспертный совет были включены ведущие специалисты в области дерматовенерологии, ревматологии, гастроэнтерологии. Доказательная база и проект рекомендаций были подготовлены инициативной группой, в которую вошли: Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Коротаева, Л.С. Круглова, М.М. Кохан, А.М. Лиля, В.Р. Хайрутдинов, И.Л. Халиф, М.М. Хобейш.

Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете (30 октября 2017 г., Москва) и принимался простым большинством голосов при открытом голосовании на Вторых всероссийских дебатах «Дерматология, Ревматология, Гастроэнтерология. Фокус на междисциплинарные взаимодействия» с международным участием (12–13 декабря 2017 г., Москва) при поддержке Ассоциации ревматологов России (АРР), Российского общества дерматологов и косметологов (РОДVK), Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России, компании «Янссен» (фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»). После заседания Экспертного совета инициативная группа отредактировала проект заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный проект заключения был согласован со всеми членами Экспертного совета.

4. Разработка универсального междисциплинарного опросника для выявления клинических признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, ПсА, ВЗК)

На Экспертном совете и в ходе дебатов с региональными экспертами были определены основные вопросы, необходимые для включения в междисциплинарный опросник по выявлению симптомов псориаза, ПсА, БК для использования врачами-специалистами.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

В ходе обсуждений на Совете экспертов и в рамках Вторых всероссийских дебатов с региональными экспертами принят следующий вариант универсального опросника (табл. 1).

Учитывая, что применение опросника потенциально улучшит диагностику псориаза, ПсА и ВЗК в клинической практике, эксперты всех уровней понимают, что это отразится на процедуре выбора терапии у данной категории пациентов в пользу персонифицированного лечения, в первую очередь ГИБП.

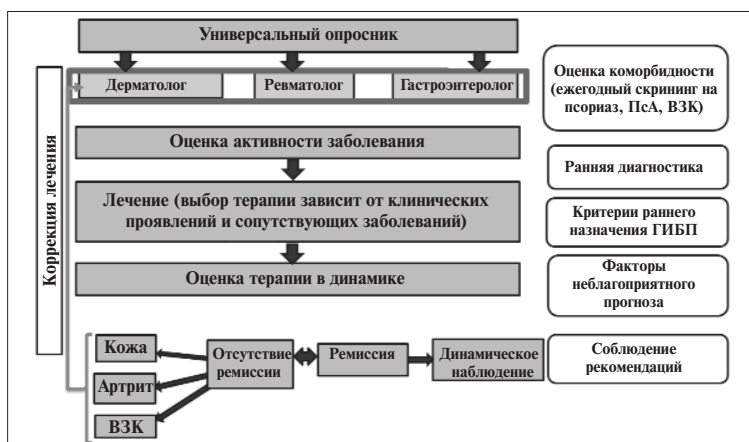
Таблица 1. *Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний – псориаз, ПсА, ВЗК (БК, ЯК)*

| Терапевтическая область | Да | Нет |
|---|----|-----|
| Дерматовенерология | | |
| 1. Бывают ли у вас длительно существующие высыпания на коже с элементами шелушения? | | |
| 2. Есть ли у вас шелушение и высыпания на коже волосистой части головы? | | |
| 3. Был ли вам когда-либо поставлен диагноз псориаз? Имеется ли псориаз у родственников? | | |
| 4. Имеются ли у вас изменения ногтей? | | |
| Направление на консультацию к дерматовенерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии высыпаний на коже, но подтвержденном диагнозе ПсА и/или ВЗК – повторный скрининг при появлении кожного поражения или через 1 год | | |
| Ревматология | | |
| 1. Отмечались ли у вас когда-либо боль, и/или припухлость, и/или утренняя скованность суставов? | | |
| 2. Наблюдались ли у вас когда-либо покраснение, боль, припухлость всего пальца кисти руки и/или стопы? | | |
| 3. Испытывали ли вы когда-либо боль в пятках при ходьбе? | | |
| 4. Отмечались ли у вас когда-либо боль и/или скованность в любом отделе позвоночника ночью или утром? | | |
| Направление на консультацию к ревматологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии признаков поражения костно-суставной системы, но подтвержденном диагнозе псориаза и/или ВЗК – повторный скрининг при появлении жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата или через 1 год | | |
| Гастроэнтерология | | |
| <i>Основные вопросы</i> | | |
| 1. Бывают/были ли у вас повторяющиеся боли в животе? | | |
| 2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул? | | |
| 3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле? | | |
| <i>Дополнительные вопросы</i> | | |
| 1. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины? | | |
| 2. Бывает ли у вас повышение температуры тела без видимой причины? | | |
| 3. Был ли у вас парапроктит? | | |
| 4. Наблюдается ли у вас анемия (снижение уровня гемоглобина) без видимой причины? | | |
| Направление на консультацию к гастроэнтерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на один основной и один дополнительный вопросы. При отсутствии признаков поражения ЖКТ, но подтвержденном диагнозе ПсА и/или псориаза – повторный скрининг на псориаз в случае появления жалоб со стороны ЖКТ или через 1 год | | |

Примечание. ЯК – язвенный колит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Алгоритм взаимодействия дерматовенерологов, ревматологов и гастроэнтерологов по оптимальному ведению пациента с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, ВЗК) представлен на рисунке.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Алгоритм оптимального ведения пациента с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, ВЗК)

5. Практические вопросы применения ГИБП у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, ПсА, БК), обсуждавшиеся на Экспертном совете и Вторых всероссийских дебатах

1. Цели терапии иммуновоспалительных заболеваний, согласно концепции «Лечение до достижения цели – Treat to Target, T2T» (псориаз, ПсА, БК).
2. Критерии оценки активности и тяжести псориаза, ПсА, БК.
3. Показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, БК.
4. Факторы, влияющие на выбор ГИБП при псориазе, ПсА, БК.
5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА, БК.
6. Показания к смене ГИБП при первичной или вторичной неэффективности терапии.

5.1. Цели терапии, согласно концепции «Лечение до достижения цели – T2T» (псориаз, ПсА, БК; табл. 2)

Концепция «Лечение до достижения цели – T2T» направлена на достижение клинической ремиссии или низкой/минимальной (МАЗ) активности заболевания, а в случае БК – не только клинической, но и эндоскопической ремиссии. При этом данная стратегия подразумевает разработку врачом такого плана ведения пациента, который позволит безопасно достичь указанных целей [18–19]. В связи с этим принципиальной является разработка единых подходов к оценке активности и ответа на терапию при псориазе, ПсА и БК.

Таблица 2. Цели терапии в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели – T2T» (псориаз, ПсА, БК)

| Заболевание | Цели терапии |
|-----------------|---|
| Псориаз [20–22] | Уменьшение тяжести и распространенности псориаза до состояния чистой или почти чистой кожи (PASI ≤3, BSA ≤1 или достижение ответа PASI75 по сравнению с началом терапии). Улучшение качества жизни больных (DLQI≤5) |
| ПсА [23–25] | Достижение ремиссии или МАЗ. Ремиссия определяется как отсутствие любых клинических симптомов ПсА – артрита, энтезита, спондилита, дактилита, внесуставных проявлений и лабораторных признаков воспаления. Ремиссия соответствует DAPSA ≤4. МАЗ считается наличие любых 5 из 7 нижеследующих критериев: ЧБС (из 68) ≤1; ЧПС (из 66) ≤1; PASI ≤1 балла или BSA≤3%; ОБП ≤15 мм; ОЗП ≤20 мм; HAQ ≤0,5; число воспаленных энтезисов ≤1 |
| БК [26–28] | Достижение клинической ремиссии: оценивается каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии: отсутствие симптомов, сообщаемых пациентом (PRO), в том числе нормализация стула, исчезновение абдоминальной боли; отсутствие клинических симптомов, оцениваемых врачом. Достижение эндоскопической ремиссии: заживление слизистой оболочки кишки (отсутствие язв по данным илеоколоноскопии). Оценивается через 6–9 мес после начала терапии: отсутствие признаков воспаления по данным КТ/ МРТ; гистологическая ремиссия не является основной целью. Биомаркеры: СРБ и фекальный кальпротектин – дополнительные маркеры оценки воспаления (на настоящем этапе не являются основной целью) |

Примечание. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; BSA (Body Surface Area) – общая площадь поражения при псориазе; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни; DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОБП – оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни; PRO – patient reported outcomes; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

5.2. Критерии оценки активности псориаза, ПсА и БК (табл. 3)

Таблица 3. Критерии оценки активности псориаза, ПсА, БК

| Псориаз [21, 29, 30] | ПсА [31–33] | БК [34] |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • PASI • BSA • DLQI • NAPSI | <ul style="list-style-type: none"> • DAS • DAS28-СОЭ • DAS28-СРБ • DAPSA • BASDAI • Модифицированный индекс LEI • Число дактилитов • HAQ | <ul style="list-style-type: none"> • CDAI |

Примечание. Эксперты отнесли индекс DAPSA к наиболее выполнимым в клинической практике. NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс для оценки состояния ногтевых пластин; DAS (Disease Activity Score) – индекс активности болезни; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита; LEI (Leeds Enthesitis Index) – энтезиальный индекс; CDAI – Crohn’s Disease Activity Index – индекс активности БК. Индексы представлены в *Приложении 1*.

5.3. Показания к назначению генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при псориазе, ПсА, БК (табл. 4)

Таблица 4. Показания к назначению ГИБТ

| Псориаз | ПсА | БК |
|---|---|---|
| Средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (BSA >10 или PASI >10 и DLQI >10) при отсутствии клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии (ЦС, ацитретин, МТ и ПУВА-терапия) в адекватной терапевтической дозе в течение ≥3 мес либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению | Умеренная или высокая активность ПсА , сохраняющаяся на фоне терапии МТ либо другими БПВП и/или тсБПВП в адекватной терапевтической дозе на протяжении ≥3 мес, или непереносимость этих препаратов, а также наличие эрозий суставов, значительных нарушений функциональных индексов качества жизни (HAQ) | Активная БК любой локализации, тяжелое или среднетяжелое течение с формированием стероидозависимости или стероидорезистентности либо при неэффективности иммуносупрессоров (тиопуринов или МТ) и в случаях развития рецидива через 3–6 мес после отмены ГК на фоне АЗА/6-МП или без них. БК с любыми внекишечными проявлениями, включая псориаз, ПсА. |
| Проблемная локализация резистентных к терапии псориатических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы), наличие сопутствующего активного прогрессирующего ПсА | Активный спондилит (BASDAI >4) и/или наличие функциональных нарушений при отсутствии эффекта двух НПВП в адекватных дозах в течение 4 нед | Перианальная БК: для поддержания ремиссии Перианальная БК: сложные свищи |
| Сопутствующий активный прогрессирующий ПсА | Наличие множественных энтезопатий или энтезитов пяточных областей с ограничением функции и отсутствием эффекта НПВП, всГК | Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК |
| Тяжелая степень псориатической ониходистрофии | Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, всГК, БПВП, тсБПВП | |
| Развитие рецидива псориаза в течение 3 мес после отмены БПВП или ПУВА-терапии | Большим без предшествующего опыта применения БПВП при наличии ПсА высокой степени активности, факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, суставные эрозии, повышение СОЭ/уровня СРБ, предшествующий прием ГК), клинически значимого псориаза, по оценке дерматовенеролога, ГИБП назначают одновременно с БПВП (в первую очередь с МТ)* | |
| Факторы неблагоприятного прогноза: выраженная псориатическая ониходистрофия, проблемная локализация высыпаний на коже | Факторы неблагоприятного прогноза: полиартрит (≥5 ЧБС/ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ/уровня СРБ, дактилит, функциональные нарушения | Факторы неблагоприятного прогноза: возраст <40 лет, перианальное поражение, стенозирующая форма, вовлечение верхних отделов ЖКТ, потребность в ГК в дебюте болезни, отсутствие заживления сли- |

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

| Псориаз | ПсА | БК |
|---------|-----|--|
| | | зистой оболочки после достижения клинической ремиссии, курение, наличие эпителиоидных гранулем, сопутствующих аутоиммунных заболеваний |

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты; тБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦС – циклоспорин; МТ – метотрексат; ГК – глюкокортикоиды; всГК – глюкокортикоиды, вводимые внутрисуставно; АЗА/6-МП – азатиоприн/6-меркаптопурин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. * – градации клинической активности псориаза, ПсА и БК представлены в *Приложении 2*.

5.4. Факторы, влияющие на выбор ГИБП

1. Клиническая форма заболевания.
2. Наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии (например, ВЗК, увеит).
3. Наличие сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения стандартной терапии (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов ЖКТ, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, депрессия и др.).
4. Наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и др.).
5. Режим дозирования, способ введения препарата.
6. Иммуногенность.
7. Возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП.
8. Возможность длительного применения препарата (потенциальная «выживаемость» или ожидаемая устойчивость эффекта терапии).
9. Скорость наступления терапевтического эффекта.
10. Планирование беременности.
11. Стоимость.
12. Доступность.
13. Предпочтения пациента.

Соотношение риск/польза, связанное с применением того или иного ГИБП, определяет лечащий врач исходя из клинической ситуации.

По мнению экспертов, также необходимо учитывать следующие факторы: потенциальный риск развития побочных эффектов на фоне использования БПВП, инфекционные осложнения, туберкулез, вирусные гепатиты В и С в активной стадии, комбинированная или монотерапия ГИБП.

5.5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА и БК (табл. 5)

Таблица 5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА и БК

| Псориаз | ПсА | БК |
|--|---|--|
| Достижение PASI75 и DLQI ≤5 в качестве минимально приемлемых целей терапии. PASI ≥50 и <75 как промежуточный результат терапии, DLQI ≤5. Отсутствие улучшения кожного процесса ≥50% по сравнению с исходным состоянием (не достигнут PASI50) или отсутствие уменьшения DLQI <5 после лечения определяет смену выбранного препарата | Ответ по критериям PsARC: улучшение 2 из следующих 4 показателей, один из которых ЧБС или ЧПС: 1. ОЗП (по шкале Likert: отлично – 0, хорошо – 1, удовлетворительно – 2, плохо – 3, очень плохо – 4); 2. ОЗВ (по шкале Likert); 3. ЧБС (из 68) – улучшение на >30%; 4. ЧПС (из 66) – улучшение на >30%; обязательным является уменьшение ЧБС/ЧПС ≥30%, при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия | Достижение клинической ремиссии: CDAI <150 |
| Оценка DLQI является существенной в качестве цели терапии лишь в случае, если абсолютный PASI >3 и/или PGA >0/1. Значения абсолютного PASI лучше коррелируют с DLQI, чем относительное улучшение PASI | Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI50) | Достижение эндоскопической ремиссии. Заживление слизистой оболочки кишки (по данным илеоколоноскопии). Индекс SES-CD <3. Отсутствие воспаления слизистой оболочки кишки по данным КТ/МРТ (если илеоколоноскопия не может быть выполнена) |
| Снижение индекса NAPSI ≥50 | Изменение счета энтезитов (баллов) по индексу LEI по сравнению с исходным. Уменьшение числа пальцев с дактилитом. Результаты HAQ: умеренное клиническое | |

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

| Псориаз | ПсА | БК |
|---------|---|----|
| | улучшение (0,36 < НАQ < 0,8 балла); выраженное клиническое улучшение (НАQ > 0,80 балла) | |

Псориаз/ПсА: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется проводить через 3–6 мес после начала лечения.
БК: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется осуществлять каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии*.
Эндоскопическая ремиссия оценивается через 6–9 мес после начала терапии. При отсутствии эффекта состояние рассматривается как первичная неэффективность терапии, следует принять решение о смене ГИБП с учетом показаний

Примечание. PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) – критерии ответа на терапию при ПсА; ОЗВ – общая оценка активности заболевания врачом; PGA (Physician Global Assessment) – глобальная оценка псориаза врачом; SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) – эндоскопический индекс активности БК [34]. * – в настоящее время имеются ограниченные данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований о сроках наступления ремиссии и ее длительности при отмене ГИБП. В связи с этим эксперты рекомендуют принимать персонализированные решения с учетом активности и тяжести псориаза, ПсА, БК.

Псориаз

При длительном применении ГИБП, в случае эффективного лечения и хорошей переносимости, терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме. Прекращение приема ГИБП не рекомендовано. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, ПсА высок риск развития рецидива при прекращении терапии. При возобновлении ГИБП прежняя эффективность достигается с большим трудом. При прерывистом лечении ГИБП возрастает риск образования нейтрализующих антител.

ПсА

Если лечение эффективно, его следует продолжать, при достижении стойкого ответа в течение не менее 6 мес возможно изменение дозы и режимов введения ГИБП. Вопрос о том, как долго можно применять ГИБП, в ревматологии окончательно не решен.

БК

При достижении клинической и эндоскопической ремиссии рекомендован переход на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение ГИБП.

6. Условия перехода с системной терапии/БПВП на ГИБТ [35]**Общие вопросы**

- Рекомендации по переводу пациента на ГИБП отличаются в зависимости от причины смены терапии по медицинским и немедицинским показаниям.
- При необходимости перехода на ГИБП вследствие небезопасности дальнейшего продолжения системной терапии/БПВП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров.
- При недостаточной эффективности системной терапии/БПВП перевод на ГИБП может быть осуществлен без перерыва или с периодом одновременного назначения двух видов терапии.
- При переходе с системной терапии/БПВП на ГИБТ индукционные дозы должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

6.1. Показания для перехода с системной терапии/БПВП на ГИБТ (табл. 6)

- Отсутствие достижения конечных целей (в соответствии с динамикой индексов тяжести процесса) при назначении системных базисных препаратов/БПВП в виде монотерапии или комбинации препаратов.
- Необходимость использования высоких доз БПВП (риск развития побочных эффектов из-за токсичности).
- Непереносимость системных базисных препаратов/БПВП.
- Наличие у пациента сопутствующих заболеваний, которые являются противопоказаниями для назначения БПВП.

Таблица 6. Рекомендации по переводу пациента с системной терапии на ГИБТ

| Псориаз | ПсА | БК |
|---|---|--|
| После назначения ГИБТ в течение 12–16 нед постепенно отменить или уменьшить дозу БПВП. В ряде случаев системная терапия отменяется перед назначением ГИБТ | Системная терапия/БПВП не отменяется при назначении ГИБТ. БПВП отменяют только при наличии противопоказаний | При переводе на ГИБП одной из основных целей является отмена ГК и достижение бесстероидной ремиссии. Системные ГК следует отменять постепенно, в среднем в течение 12 нед. Эффективность лечения при назначении ИНФ выше при сочетании с АЗА. Для других ингибиторов ФНО и ведолизумаба более высокая эффективность комбинированной терапии с АЗА не доказана, но такая терапия может быть назначена по индивидуальным показаниям на усмотрение лечащего врача |

Переключение с ацитретина:

может быть выполнено без «отмывочного» периода.

Переключение с ЦС:

может быть проведено без «отмывочного» периода.

Короткий период совместного применения с ГИБП (на протяжении 2–8 нед) может рассматриваться для уменьшения риска рецидива у пациентов с недостаточным ответом на препарат; но этот период должен быть максимально коротким, а дозу ЦС следует снизить.

Переключение с МТ:

может быть осуществлено без «отмывочного» периода

Примечание. ИНФ – инфликсимаб.

7. Условия перехода с одного ГИБП на другой

Общие вопросы

- Перевод пациента с одного ГИБП на другой осуществляется при отсутствии эффективности препарата в конце индукционной фазы (первичная неэффективность) или снижении эффективности с течением времени (вторичная неэффективность).
- При необходимости перевода вследствие небезопасности продолжения терапии ГИБП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров.
- При недостаточной эффективности ГИБП перевод пациента на другой ГИБП может быть осуществлен без перерыва во время запланированного введения предыдущего ГИБП.
- Дозы индукционного и поддерживающего периодов терапии должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

Расширение и уточнение представлений об иммунопатогенезе псориаза, ПсА способствовало созданию новых ГИБП. Подтверждение ведущей роли регуляторных цитокинов (ИЛ12 и ИЛ23) в патогенезе псориаза и ПсА привело к созданию устекинумаба (УСТ). Генетические предпосылки для возникновения псориаза обусловлены полиморфизмом генов, которые кодируют общую субъединицу р40 в цитокинах (ИЛ12β) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ23. В международных РКИ и когортных исследованиях, проведенных в реальной клинической практике (RWE studies), было показано, что УСТ эффективен у пациентов со среднетяжелым, тяжелым бляшечным псориазом, в том числе с проблемными локализациями. Одновременно препарат действует на основные признаки ПсА (артрит, дактилит, спондилит, энтезит), а также сдерживает рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Данные клинических исследований III фазы УСТ демонстрируют его эффективность в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БК¹ [36]. Низкая иммуногенность и благоприятный профиль безопасности отличают УСТ от ГИБП других классов. По данным международных регистров, УСТ характеризуется самым высоким показателем «выживаемости» терапии среди всех ГИБП [37–41].

8. Профиль пациента, которому ингибитор ИЛ12/23 (УСТ) может назначаться в качестве первой линии биологической терапии при неэффективности/непереносимости первого системного БПВП при псориазе, ПсА

- Тяжелый псориаз (PASI >20, BSA >20%).
- Проблемные локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и/или подошв, обширный процесс в области волосистой части головы, выраженная/тотальная псориагическая ониходистрофия).
- Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом.

¹Это показание пока не зарегистрировано на территории Российской Федерации.

- Наличие дактилитов/энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП и локальное введение ГК.
- Случаи, когда нежелательно комбинировать ГИБТ с МТ.
- Ассоциация псориаза со значимыми для общего прогноза коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, ВЗК, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом.

Заключение

В соответствии с решением Совета экспертов и результатами обсуждения со специалистами из разных регионов Российской Федерации будут предприняты дальнейшие шаги для валидации опросника и внедрения его в клинические рекомендации по ведению пациентов с псориазом, ПсА и БК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin C. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016 Jun;3(1):91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z. Epub 2016 Feb 29.
2. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. *Современная ревматология*. 2017;11(1):19-22. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22.
3. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010 Jul;130(7):1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103. Epub 2010 May 6.
4. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):118-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152.
5. Oliveira MF, Rocha BO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):9-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
6. Benson J, Peritt D, Scallon B, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011 Nov-Dec;3(6):535-45. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815. Epub 2011 Nov 17.
7. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Oct;104(8):694-709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013. Epub 2013 Sep 7.
8. Canadian Dermatology Association. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf
9. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, et al. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):500-12.
10. Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588. eCollection 2017.
11. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1251-1253. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
12. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7
13. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972. Epub 2013 Jan 25.
14. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487-92. doi: 10.1111/bjd.14528. Epub 2016 Jun 20.
15. Loftus E, Augustin M, Bissonnette R, et al. P626 Prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. Poster Presentation at European Crohn's and Colitis Annual Meeting 2016 <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/p626-prevalence-of-inflammatory-bowel-disease-amongst-patients-with-psoriasis-and-incidence-of-serious-infections-in-this-subset-results-from-the-psolar-registry.html>
16. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
17. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jun;14(6):738-43. doi: 10.1002/ibd.20406.
18. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5. Epub 2015 Oct 1.
19. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):640-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617. Epub 2015 Dec 15.
20. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, et al. Think beyond the skin: 2014 Canadian expert opinion paper on treating to target in plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015 Jan-Feb;19(1):22-7. doi: 10.2310/7750.2014.13151. Epub 2015 Jan 1.
21. Клинические рекомендации Псориаз 2016 г. [Clinical guidelines for Psoriasis 2016] <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>
22. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018 Jun;29(4):334-346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794. Epub 2017 Nov 21.
23. Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
24. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449. Epub 2017 Nov 15.
25. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориазическом артрите через год лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

- РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55 (6):610-5. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «treat to target» strategy (preliminary results of the REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55 (6):610-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-610-615
26. Allen PB, Olivera P, Emery P, et al. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8): 1058-1072. doi: 10.1111/apt.13995. Epub 2017 Mar 1.
27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9): 1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233. Epub 2015 Aug 25.
28. Colombel J, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):351-361.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046. Epub 2016 Oct 5.
29. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, et al. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1235-42. doi: 10.1002/art.24562.
30. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, et al. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6):931-7. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.040. Epub 2013 Sep 17.
31. Gladman D, Poulin Y, Adams K, et al. Treating Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Position Paper on Applying the Treat-to-target Concept to Canadian Daily Practice. *J Rheumatol*. 2017 Apr;44(4):519-534. doi: 10.3899/jrheum.161473.
32. Chandran V, Maharaj A. Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):573-82. doi: 10.1586/1744666X.2016.1146133. Epub 2016 Feb 19.
33. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Коротаева ТВ и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):10-5. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, et al. Remission in axial spondyloarthritis: definition and evaluation tools (recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization «The Association of Rheumatology of Russia»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(1):10-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-10-14.
34. Ивашкин ВТ, Шельгын ЮА, Халиф ИЛ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7-29. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*. 2017;(2): 7-29. (In Russ.)].
35. Kerdel A, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther*. 2015 Nov-Dec;28(6):390-403. doi: 10.1111/dth.12267. Epub 2015 Aug 10.
36. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al.; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
37. Amin M., No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb; 19(1):1-13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара®. [Instructions for use of the drug for medical use Stelara®].
39. Kim BS, Lee WK, Pak K, et al. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis: Feasibility study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar 17. pii: S0190-9622(18)30461-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.011. [Epub ahead of print].
40. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017 Nov 10;1-7. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393. [Epub ahead of print].
41. Egeberg A. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102. Epub 2018 Jan 9
42. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505-12.

Поступила 20.05.2018

Данный проект не имел спонсорской поддержки. 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.

I. BASDAI

Индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI определяют с помощью опросника. Для ответа на вопросы используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ) 10 см или числовая рейтинговая шкала (0–10 см).

Для подсчета индекса BASDAI сначала определяют среднее значение для вопросов 5 и 6, к которому прибавляют сумму значений для вопросов 1–4. Полученный результат делят на 5. Величина индекса колеблется от 0 до 10.

BASDAI <4 без нарушения функции соответствует низкой активности псориатического спондилита; BASDAI >4 без нарушения функции и BASDAI <4 в сочетании с нарушением функции – умеренной активности; BASDAI >4 в сочетании с нарушением функции – высокой активности.

BASDAI включает 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно:

1. Как вы в целом оцениваете степень утомляемости/усталости, которую испытывали за последнюю неделю?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

2. Как вы оцениваете интенсивность боли в шее, спине, тазобедренных суставах, которую испытывали за последнюю неделю?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

3. Как вы оцениваете интенсивность боли/степень опухания суставов (помимо шеи, спины, тазобедренных суставов)?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

4. Как вы оцениваете степень дискомфорта, который испытывали в любой части тела, чувствительной к прикосновению или надавливанию?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

5. Как вы в целом оцениваете выраженность утренней скованности, которую испытывали с момента пробуждения за последнюю неделю?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

6. Как долго продолжалось состояние скованности по утрам после пробуждения за последнюю неделю (от 0 до 2 ч)?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

II. DAS

Индекс активности болезни DAS рассчитывают по формуле:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{\text{МИР}} + 0,065 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \times (\text{ОЗП}),$$

где МИР – модифицированный индекс Ричи, ЧПС – число припухших суставов из 66, СОЭ – скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), ОЗП – общая оценка активности ПсА пациентом (ВАШ, мм).

Высокой активности заболевания соответствует $DAS >3,7$, умеренной – $2,4 < DAS \leq 3,7$, низкой – $DAS < 2,4$, ремиссии – $DAS < 1,6$.

$$DAS28\text{-COЭ} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС28}} + 0,70 \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \text{ОЗП};$$

$$DAS28\text{-СРБ} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС28}} + 0,36 \ln(\text{СРБ}+1) + 0,014 \text{ОЗП}+0,96,$$

где ЧБС28 – число болезненных суставов из 28, ЧПС28 – число припухших суставов из 28, СРБ – С-реактивный белок, ln – натуральный логарифм, СОЭ определяют по Вестергрену.

Активность и эффективность лечения ПсА оценивают в соответствии с рекомендациями EULAR (табл. 1).

Таблица 1. Оценка активности и эффективности лечения ПсА согласно рекомендациям EULAR

| DAS | Активность | DAS28 | Улучшение по DAS или DAS28 в сравнении с исходным уровнем | | |
|-----------------------|------------|-----------------------|---|------------------|-------------|
| | | | >1,2 | >1,6 и ≤1,2 | ≤0,6 |
| Низкая <2,4 | | Низкая ≤3,2 | Хороший эффект | Умеренный эффект | Отсутствует |
| Умеренная >2,4 и ≤3,7 | | Умеренная >3,2 и ≤5,1 | Умеренный эффект | Умеренный эффект | Отсутствует |
| Высокая >3,7 | | Высокая >5,1 | Умеренный эффект | Отсутствует | Отсутствует |

Величины DAS, DAS28 влияют на выбор терапии. Наличие высокой активности в сочетании с эрозиями, например на фоне терапии ингибиторами ФНОα, отсутствие снижения индекса DAS28 ≥1,2 и/или DAS28 >3,2 через 12–14 нед после начала терапии являются одними из показаний к изменению назначенного лечения.

III. Индекс LEI

Энтезиальный индекс LEI вычисляют простым суммированием уровня пальпаторной болезненности в баллах в 3 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, латеральный надмышечок плечевой кости, медиальный мышечок бедренной кости. Градации: нет боли – 0, есть боль – 1, максимально – 6 баллов.

IV. Индекс PASI

Индекс PASI предназначен для оценки распространенности и тяжести кожного поражения при псориазе (табл. 2).

Элементы индекса:

1. Область тела (% от общей поверхности тела).
2. Распространенность поражения определенной области.
3. Степень псориатических изменений (эритема, инфильтрация, шелушение).

В дополнение к PASI для принятия терапевтических решений могут использоваться показатели индекса качества жизни (DLQI) и площади поражения (BSA).

Таблица 2. Система баллов PASI

| Клинический признак | Степень изменений при ПсА | | | | |
|---------------------|---------------------------|--------------|-----------------|---------------|---------------------|
| | 0-я (отсутствие) | 1-я (легкая) | 2-я (умеренная) | 3-я (тяжелая) | 4-я (очень тяжелая) |
| Эритема | | | | | |
| Инфильтрация | | | | | |
| Шелушение | | | | | |
| | Оценка, баллы | | | | |
| | Г | ВК | Т | НК | |
| Эритема | | | | | |
| Инфильтрация | | | | | |
| Шелушение | | | | | |
| Сумма баллов | | | | | |
| Площадь (X) | X 0,1 = | X 0,2 = | X 0,3 = | X 0,4 = | |

Примечание. Для определения PASI тело пациента условно разделяют на 4 области, присвоив им коэффициент: нижние конечности (НК) – 0,4; туловище (Т, грудь, живот, спина) – 0,3; верхние конечности (ВК, руки) – 0,2 и голова (Г) – 0,1. Каждая из этих областей оценивается отдельно от 0 до 6 баллов в зависимости от площади поражения. Далее для каждой области определяют интенсивность (0–4 балла) каждого из трех клинических признаков – эритемы, шелушения и инфильтрации. После этого для каждой области рассчитывают индекс по формуле: (Эритема + Шелушение + Инфильтрация) × Степень поражения × Весовой коэффициент области. PASI = (Г) + (ВК) + (Т) + (НК). Полученные для каждой области показатели суммируют и определяют общий суммарный индекс PASI (0–72 балла).

V. Индекс BSA

Для определения площади поражения кожи используют индекс BSA. При его расчете можно применять правило «девятка», в соответствии с которым площадь ладони пациента составляет примерно 1% всей площади кожного покрова. При BSA < 3 диагностируют легкую степень тяжести псориаза, при 3 < BSA < 10 – среднюю, при BSA > 10 – тяжелую (табл. 3).

Таблица 3. Определение площади поражения кожи при псориазе (BSA)

| Область | Площадь поражения, % от общего BSA | Передняя поверхность области, % от общего BSA (число ладоней) | Задняя поверхность области, % от общего BSA (число ладоней) | Общий показатель, % |
|--------------------|------------------------------------|---|---|---------------------|
| Голова | 10 | | + | |
| Туловище | 30 | | + | |
| Верхние конечности | 20 | | + | |
| Нижние конечности | 40 | | + | |
| Всего | 100 | | + | |

VI. DLQI

Дерматологический индекс оценки качества жизни больных DLQI включает следующие вопросы:

| | |
|-----|---|
| 1. | Доставляли ли вам дискомфорт (болезненность, зуд) высыпания за последний месяц? |
| 2. | Насколько неуверенно вы чувствовали себя из-за поражения кожи за последний месяц? |
| 3. | Насколько сильно состояние кожи мешало вам при совершении покупок, работе по хозяйству за последний месяц? |
| 4. | Насколько сильно состояние кожи влияло на ваш выбор одежды (обуви) за последний месяц? |
| 5. | Насколько сильно состояние кожи помешало вашим контактам с окружающими, активному отдыху за последний месяц? |
| 6. | Насколько сильно состояние кожи ограничивало занятия физкультурой и спортом за последний месяц? |
| 7. | Помешало ли состояние кожи вашей работе или учебе за последний месяц? |
| 8. | Влияло ли состояние кожи на ваши отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последний месяц? |
| 9. | Насколько сильно состояние кожи затрудняло ваши интимные отношения за последний месяц? |
| 10. | Насколько сильно состояние кожи изменило привычный распорядок вашей жизни? |

Каждый вопрос оценивается по 3-балльной системе: очень сильно (очень часто) – 3 балла, сильно (часто) – 2 балла, несильно – 1 балл, совсем нет или затрудняюсь ответить – 0 баллов. При положительном ответе на вопрос 7 присваивается 3 балла, при отрицательном ответе – 0 баллов. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 30 баллов. Чем больше показатель, тем более негативное воздействие оказывало заболевание на качество жизни.

VII. NAPSI

Оценку состояния ногтевых пластинок проводят с помощью индекса NAPSI. Ногтевая пластинка визуально разделяется центральной продольной и поперечной линиями на четыре равных сектора, в каждом из которых степень выраженности патологического признака оценивается от 0 до 4 баллов, суммарное значение для всех ногтей на пальцах одной руки составляет 0–80 баллов. Расчет NAPSI проводится для каждой кисти и стопы (табл. 4).

Таблица 4. *Определение NAPSI для кистей и стоп (в баллах)*

| Патологические клинические признаки | Пальцы | | | | | Всего баллов |
|---|--------|-----|-----|-----|-----|--------------|
| | I | II | III | IV | V | |
| Продольные, поперечные борозды | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| Расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| Точечные углубления | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| Онихолизис, онихомадезис | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| Белые пятна (лейконихия) | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| Утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| Истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–4 | 0–20 |
| NAPSI | | | | | | 0–80 |

Оцениваются следующие клинические признаки псориатической ониходистрофии:

- продольные, поперечные борозды;
- расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю (онихолизис, онихомадезис);
- точечные углубления (наперстковидная истыканность);
- отслоение ногтевой пластинки с дистального края (онихолизис), с проксимального края (онихомадезис);
- наличие белых пятен на ногтях (лейконихия);
- утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки;
- истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти.

Оценка в баллах: нет патологических признаков – 0; присутствуют на $\frac{1}{4}$ ногтя – 1; наблюдаются на $\frac{2}{4}$ ногтя – 2; на $\frac{3}{4}$ ногтя – 3; на $\frac{4}{4}$ ногтя – 4. Подсчет индекса NAPSI проводится для каждой конечности (правая и левая кисть, правая и левая стопа). Минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 80 баллов.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

VIII. CDAI (табл. 5)

Таблица 5. Определение тяжести атаки БК по индексу активности БК (CDAI)

| Критерий | Система подсчета | Коэффициент | Сумма баллов |
|---|--|-------------|--------------------|
| Частота жидкого или кашицеобразного стула | Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней | × 2 | |
| Боль в животе: отсутствует – 0 слабая – 1 умеренная – 2 сильная – 3 | Учитывается сумма баллов за 7 дней | × 5 | |
| Общее самочувствие: хорошее – 0 удовлетворительное – 1 плохое – 2 очень плохое – 3 ужасное – 4 | Учитывается сумма баллов за 7 дней | × 7 | |
| Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): артрит или артралгия ирит или увеит узловая эритема гангренозная пиодермия афтозный стоматит анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) другие свищи | Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл | × 20 | |
| Лихорадка $\geq 37,5$ °C | Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней | × 20 | |
| Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи: нет – 0 да – 1 | | × 30 | |
| Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат): отсутствует – 0 сомнительно – 2 отчетливо – 5 | Оценка проводится однократно в момент осмотра | × 10 | |
| Гематокрит: 47 минус показатель больного (для мужчин) 42 минус показатель больного (для женщин) | Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-») | × 6 | |
| Масса тела, кг | 1 – (фактическая масса : идеальная масса) | × 100 | |
| Итого | | | Общее число баллов |

Примечание. <150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия); 150–300 баллов – легкая атака; 301–450 баллов – среднетяжелая атака; >450 – тяжелая атака.

IX. SES-CD

Простой эндоскопический индекс активности БК SES-CD основан на оценке выраженности четырех эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в пяти илеотолстокишечных сегментах. Подсчитывается сумма баллов в каждом из пяти обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечная ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка), окончательный расчет проводится по формуле:

SES-CD = сумма баллов – 1,4 × (количество пораженных участков) [42].

Оценка клинической активности псориаза, ПСА представлена в таблице.

Градации клинической активности псориаза, ПСА

| Клиническая категория | Низкая | Умеренная | Высокая |
|------------------------|--|--|---|
| Периферический артрит | <5 ЧБС или ЧПС, отсутствуют рентгенологическая деструкция и функциональные нарушения, минимальные изменения качества жизни | ≥5 ЧБС или ЧПС. Единичные проявления рентгенологической деструкции, умеренные функциональные нарушения, умеренное ухудшение качества жизни | ≥5 ЧБС или ЧПС, распространенная рентгенологическая деструкция и выраженные функциональные нарушения, значительное ухудшение качества жизни, отсутствие ответа на стандартную терапию |
| Псориаз | BSA <5, PASI <5, отсутствие симптомов, DIQL <10 | Отсутствие ответа на наружную терапию, DIQL <10, PASI <10, BSA <10 | BSA >10, DIQL >10, PASI >10 |
| Поражение позвоночника | Слабая боль в позвоночнике, отсутствуют функциональные нарушения | Выраженная боль в позвоночнике, BASDAI >4, функциональные нарушения | Выраженная боль в позвоночнике, BASDAI >4, отсутствие ответа на стандартную терапию |
| Энтезит | Вовлечены 1–2 точки энтезисов. Нет ухудшения функции | Вовлечены >2 точек энтезисов или ухудшение функции | Вовлечены >2 точек энтезисов или ухудшение функции и отсутствие ответа на стандартную терапию |
| Дактилит | Незначительная боль или ее отсутствие, нормальная функция | Эрозии суставов или ухудшение функции | Эрозии суставов, отсутствие ответа на стандартную терапию |