

Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА)

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Смирнов А.В.¹, Колтакова А.Д.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991 Москва,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya St., build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Contact: Yelena Loginova; eyloginova@mail.ru

Поступила 01.09.17

Достижение минимальной активности болезни (МАБ) является главной целью стратегии «Лечение до достижения цели» – Treat-to-target (T2T) при раннем псориатическом артрите (рПсА). Рентгенологическое прогрессирование у больных рПсА в рамках стратегии T2T изучено недостаточно.

Цель исследования – изучить частоту достижения МАБ и рентгенологическое прогрессирование у больных рПсА при использовании стратегии T2T через 1 год после начала лечения.

Материал и методы. Обследовано 40 пациентов (из них 22 женщины) с активным рПсА, соответствующих критериям CASPAR (средний возраст – 38,4±11,1 года, медиана длительности ПсА – 7,0 [4,0; 18,0] мес, длительности псориаза – 38,0 [9,5; 114,0] мес, медиана DAS – 3,8 [3,2; 4,7]), включенных в исследование РЕМАРКА. На старте исследования всем пациентам назначался метотрексат (MT) 20–25 мг/нед подкожно (п/к). При сохранении высокой или умеренной активности через 3–6 мес пациентов (n=21) переводили на комбинированную терапию MT и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). Остальные 19 пациентов продолжили монотерапию MT. Исходно и через год оценивали критерии МАБ (число болезненных суставов ≤1, число припухших суставов ≤1, PASI ≤1 или BSA ≤3, оценка боли пациентом ≤15 мм ВАШ, оценка активности заболевания пациентом ≤20 мм ВАШ, HAQ ≤0,5, число воспаленных энтезисов ≤1) и выполняли цифровую рентгенографию кистей и стоп. Рентгенологическое прогрессирование оценивал независимый рентгенолог по модифицированному методу Sharp/van der Heijde: общий счет (ОС) = счет эрозий (СЭ) + счет сужения щелей (ССЩ).

Результаты и обсуждение. На момент включения в исследование 23 пациента (57%) с рПсА имели эрозии. Через год число больных с эрозиями возросло до 26 (65%). ОС значительно вырос, хотя его медиана не изменилась (до лечения – 91,5 [72; 108,5], через год – 91,5 [73,5; 111,5]; p<0,01) При этом медиана СЭ возросла с 2 [0; 4,5] до 2,5 [0; 5] (p<0,05), а медиана СССЩ – с 85 [69; 105] до 87 [71,5; 107] (p<0,01). Через год не было выявлено существенных различий между пациентами, получавшими монотерапию MT и MT+ГИБП, по ОС (p>0,05). У 29 из 40 пациентов (72,5%) не было выявлено рентгенологического прогрессирования ни по СЭ, ни по СССЩ; 13 из них (45%) получали MT и 16 (55%) – MT+ГИБП. У 11 из 40 (27,5%) больных отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика по СЭ (n=10) и по СССЩ (n=4), при этом трое больных имели прогрессирование по обоим показателям. В этой группе 6 пациентам (54,5%) проводилась монотерапия MT и 5 (45,5%) получали MT+ГИБП. Через 1 год 25 (62,5%) пациентов достигли МАБ. Среди пациентов, не достигших МАБ (n=15) через 1 год, СЭ был значимо выше в начале исследования по сравнению с теми, кто достиг МАБ: медиана 3 [2; 9] и 0 [0; 3] соответственно (p<0,05). В группе пациентов, не достигших МАБ через год, рентгенологическое прогрессирование было более значительным.

Заключение. В российской когорте больных рПсА эрозии определялись более чем в половине случаев. Через год после начала лечения в рамках стратегии T2T у 72,5% больных рПсА не было выявлено рентгенологического прогрессирования, четверть больных (27,5%) имели отрицательную рентгенологическую динамику, независимо от характера терапии. Пациенты с рПсА, достигшие МАБ, через год имели меньшее рентгенологическое прогрессирование.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; стратегия T2T; рентгенологическое прогрессирование; минимальная активность болезни.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):610-615.

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)
Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Smirnov A.V.¹, Koltakova A.D.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Achievement of minimal disease activity (MDA) is the main goal of the Treat-to-target (T2T) strategy in early psoriatic arthritis (ePsA). Radiographic progression in patients with ePsA treated according to the T2T strategy has been studied insufficiently.

Objective: To study the frequency of achievement of MDA and X-ray progression in patients with early PsA treated according to the T2T strategy 1 year after initiation of treatment.

Subjects and methods. Forty patients (22 women) with active ePsA, who met the CASPAR criteria (mean age was 38,4±11,1 years, the median duration of PsA – 7,0 [4,0; 18,0] months, the duration of psoriasis – 38,0 [9,5; 114,0] months, DAS – 3,8 [3,2; 4,7]), were included in the REMARKA study. At the start of the study all patients received subcutaneous methotrexate (MTX) in a dose of 20–25 mg/week. If high or moderate disease activity persisted after 3–6 months, patients (n=21) were transferred to combined therapy with MTX and a biological agent (BA). The remaining 19 patients continued MTX monotherapy. Initially and one year later, the MDA criteria were evaluated (tender joint count ≤1, swollen joint count ≤1, PASI ≤1 or BSA ≤3, pain on visual analog scale (VAS) ≤15 mm, patient global assessment of activity on VAS ≤20 mm, HAQ ≤0,5, tender enthesis count ≤1) and digital radiography of hands and feet was performed. Radiographic progression was assessed by an independent radiologist using the modified method of Sharp/van der Heijde: total score (TS) = erosion score (ES) + joint space narrowing score (JSNS).

Results and discussion. At the time of enrollment, 23 patients (57%) with ePsA had erosions. One year later the number of patients with erosions increased to 26 (65%). The TS has significantly increased, although its median has not changed (before treatment – 91,5 [72; 108,5], after one year – 91,5 [73,5; 111,5], p<0,01). In this case, the median of the ES increased from 2 [0; 4,5] to 2,5 [0; 5], (p<0,05), and the median of the JSNS – from 85 [69; 105] to 87 [71,5; 107], (p<0,01). After one year, there was no significant difference between patients receiving MTX monotherapy and MTX + BA, according to TS (p>0,05). In 29 out of 40 patients (72,5%), no radiographic progression was detected neither in the ES nor in the JSN; 13 out of 29 (45%) received MTX and 16 (55%) – MTX + BA. In 11 out of 40 (27,5%) patients, negative radiographic changes according to ES (n=10) and JSNS (n=4) were detected, with three patients having progression in both scores. In this group, 6 patients (54,5%) received MTX monotherapy and 5 (45,5%) – MTX + BA. After 1 year, 25 (62,5%) patients achieved MDA. Among patients who did not achieve MDA (n=15) after 1 year, the ES was significantly higher at the beginning of the study compared to those who achieved MDA: median 3 [2; 9] and 0 [0; 3], respectively (p<0,05). In the group of patients who did not achieve MDA in a year, radiographic progression was more significant.

Conclusion. In Russian cohort more than half of patients with ePsA had erosions. After one year of follow up 72,5% of patients with ePsA treated according to the T2T strategy showed no radiographic progression, and a quarter of patients (27,5%) had negative radiographic changes, regardless of the type of the therapy. Patients with ePsA, who achieved MDA, had less prominent radiographic progression in a year.

Keywords: early psoriatic arthritis; treat to target strategy; radiographic progression; minimal disease activity.

For reference: 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):610-615 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-610-615>

Псориатический артрит (ПсА) – прогрессирующее заболевание костно-суставного аппарата, которое развивается в среднем у 0,05–1,2% населения и обнаруживается у 5–42% пациентов с псориазом [1]. ПсА относят к периферическим спондилоартритам (СпА), так как особенностью этого заболевания, помимо спондилита, служит воспаление периферических суставов и сухожилий, проявляющееся артритом, дактилитами и энтезитами.

Хроническое воспаление костно-суставных структур приводит к деструкции и нарушению функции суставов, что является причиной инвалидизации больных ПсА. Данные бельгийского регистра SPAR показали высокую потребность больных ПсА в хирургическом лечении в связи с деструктивным артритом крупных и мелких суставов [2]. Образование эрозий периферических суставов при ПсА возможно уже на ранней стадии болезни, о чем свидетельствуют данные D. Kane и соавт. [3], выявивших эрозивный артрит при рентгенографии кистей и стоп у 27% больных ПсА уже при первом обращении к врачу.

Наблюдательные исследования, которые проводились на когортах больных ПсА, свидетельствуют о преимуществах раннего назначения терапии и регулярного мониторинга активности болезни, что приводит к лучшим клиническим и рентгенологическим исходам и улучшению прогноза заболевания в целом [4–7].

Для предотвращения развития необратимых изменений опорно-двигательного аппарата в настоящее время предложена активная стратегия ведения больных ПсА – «Лечение до достижения цели» («Treat to Target», T2T), целью которой является достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). Критерии ремиссии пока четко не определены, хотя ее наличие можно подтвердить по индексам DAS и DAS28. Критерии же МАБ, предложенные L. Coates и соавт. в 2010 г. [8] и валидированные в нескольких когортах больных ПсА [9, 10], напротив, показали высокую чувствительность и специфичность. Критерии МАБ оценивают различные области поражения (суставы, кожу, энтезисы) и учитывают мнение

пациента о боли в суставах, активности болезни и функциональных возможностях.

Впервые стратегия T2T у больных ранним ПсА (рПсА) была применена в Великобритании в контролируемом рандомизированном исследовании TICOPA [The TIGHT CONTROL in Psoriatic Arthritis] с целью оценить влияние активного лечения и строгого (ежемесячного) контроля по сравнению с традиционным ведением больных на клинические, рентгенологические и функциональные исходы болезни [11]. Полученные через год результаты показали эффективность стратегии T2T в плане улучшения клинического и функционального состояния пациентов. Однако убедительных данных о влиянии стратегии T2T на рентгенологическое прогрессирование у больных рПсА получено не было [12].

Цель исследования – оценить частоту достижения МАБ и прогрессирование рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп больных рПсА при использовании стратегии T2T через 1 год после начала лечения.

Материал и методы

В исследование включено 40 больных (18 мужчин и 22 женщины) ранним периферическим ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006), подписавших информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах). Средний возраст больных составил 38,4±11,1 года, длительность ПсА – 11,9±10,6 мес, длительность псориаза – 73,8±84,6 мес, 14 (35%) пациентов были позитивны по HLA-B27. Больные ранее не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и локальную инъекционную терапию глюкокортикоидами (ГК).

Пациентов наблюдали в течение 12 мес. Их обследовали перед началом лечения и затем каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI. Проводили оценку выраженности боли в сус-

тавах пациентом (ОБП) и активности заболевания по мнению пациента (ОАЗП) и врача (ОАЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 100 мм). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren, мм/ч).

Активность ПсА определяли по индексам DAS и DAS28. Для установления степени активности периферического артрита принимали следующие пороговые значения DAS: высокая активность – $DAS > 3,7$; умеренная – $2,4 \leq DAS \leq 3,7$; низкая – $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия – $DAS < 1,6$. Пороговые значения DAS28: высокая активность – $DAS28 > 5,1$; умеренная – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия – $DAS28 < 2,6$.

Оценивали критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , ОБП ≤ 15 мм, ОАЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев.

На старте исследования и через год выполняли рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп. Рентгенологическое прогрессирование оценивали независимый рентгенолог по количественному методу Шарпа, модифицированному для ПсА, – m-Sharp/van der Heijde [13]. Общий счет (ОС) m-Sharp/van der Heijde складывался из счета эрозий (СЭ) и счета сужения щелей (ССЩ).

Тяжесть и площадь псориаза определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%).

Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ; методджект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг в неделю. Оценивали количество больных, достигших низкой активности болезни (НАБ) и ремиссии по DAS или DAS28 и МАБ. При отсутствии НАБ или ремис-

сии по DAS28/DAS, а также МАБ через 3–6 мес пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – адалимумабом по 40 мг 1 раз в 2 нед или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 12 мес.

При необходимости проводилось однократное локальное введение ГК (бетаметазон).

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0. При этом рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального рассчитывали медиану (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение количественных данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона. Достоверность межгрупповых различий оценивали с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 1 год от начала исследования наблюдалось значимое ($p < 0,05$) снижение всех оцениваемых показателей активности болезни, как клинических, так и лабораторных (табл. 1).

Через 12 мес значения DAS и DAS28 достоверно снизились (медианы уменьшились с 3,8 [3,2; 4,7] и 4,3 [3,7; 4,9] до 1,5 [0,8; 2,4] и 2,5 [1,5; 3,3] соответственно). У 52,5% больных, включенных в исследование, вначале наблюдалась высокая активность заболевания по DAS, у 45% – умеренная (рис. 1). Спустя год после проведенного лечения доля пациентов с умеренной активностью заболевания по DAS значительно снизилась до 15%, в то же время у 10% больных сохранялась высокая активность ПсА. Доля больных с ремиссией заболевания через год составила 55%. Аналогичным было изменение DAS28: ремиссия заболевания по этому параметру через 1 год после начала лечения наблюдалась у 52,5% пациентов, у 5% сохранялась высокая активность (рис. 2).

Через год 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR (ACR20/50/70) достигли соответственно 75/62,5/45% больных.

На момент включения в исследование у 23 (57%) пациентов с рПсА при рентгенологическом обследовании была обнаружена хотя бы одна эрозия в суставах кистей или стоп. Через год число больных с эрозиями возросло до 26 (65%), увеличившись на 13%.

Отрицательная рентгенологическая динамика, рассчитанная по модифицированному счету Шарпа с учетом СЭ и СЩ, через год была выявлена у 11 из 40 больных (27,5%). Рост числа эрозий был отмечен у 10 пациентов (трое из них при первичном обследовании не имели эрозивных изменений), сужение щелей суставов – у 4 пациентов, при этом у троих отмечалось прогрессирование по обоим показателям. У 29 (72,5%) пациентов не отмечалось рентгенологического прогрессирования ни по эрозиям, ни по сужению суставной щели (рис. 3).

ОС m-Sharp/van der Heijde через год значительно вырос, хотя его медиана не изменилась (до лечения – 91,5 [72; 108,5], через год – 91,5 [73,5; 111,5]; $p < 0,01$), при этом медиана СЭ возросла с 2 [0; 4,5] до 2,5 [0; 5] ($p < 0,05$), а медиана СЩ – с 85 [69; 105] до 87 [71,5; 107] ($p < 0,01$; табл. 2).

При анализе влияния терапии на рентгенологическое прогрессирование не было выявлено существенных

Таблица 1 Динамика клинико-лабораторных показателей активности рПсА на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель | Исходно | Через 1 год |
|----------------------------|-------------------|--------------------|
| ЧБС из 28 | 3,0 [1,5; 5,0] | 0 [0; 2,0]* |
| ЧБС из 78 | 8,5 [5,0; 14,0] | 1,0 [0; 4,0]* |
| ЧПС из 28 | 3,0 [1,5; 5,5] | 0 [0; 2,0]* |
| ЧПС из 76 | 8,0 [6,0; 11,0] | 1,0 [0; 3,5]* |
| ИР (боль) | 13,5 [7,0; 24,0] | 1,0 [0; 5,0]* |
| ИР (припухлость) | 13,0 [9,0; 22,5] | 1,0 [0; 4,5]* |
| ОАЗП | 55,5 [50,0; 68,5] | 13,0 [6,0; 25,5]* |
| ОБП | 56,0 [49,0; 66,5] | 9,5 [1,0; 20,5]* |
| ОАЗВ | 58,5 [48,0; 71,0] | 10,0 [4,5; 20,0]* |
| СОЭ (по Westergren), мм/ч | 19,0 [13,0; 32,5] | 10,0 [6,0; 22,0]** |
| СРБ, мг/л | 16,6 [9,0; 36,4] | 2,4 [1,1; 7,2]* |
| DAS28 | 4,3 [3,7; 4,9] | 2,5 [1,5; 3,3]* |
| DAS | 3,8 [3,2; 4,7] | 1,5 [0,8; 2,4]* |
| HAQ | 0,8 [0,6; 1,1] | 0 [0; 0,7]* |
| PASI | 0 [0; 5,8] | 0 [0; 0]* |
| BSA | 1,5 [0,5; 5,0] | 0,2 [0; 1,0]* |
| Число энтезисов | 1,0 [0; 2,0] | 0 [0; 0]* |
| Число пальцев с дактилитом | 1,0 [0; 2,0] | 0 [0; 0]* |

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через год: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$.

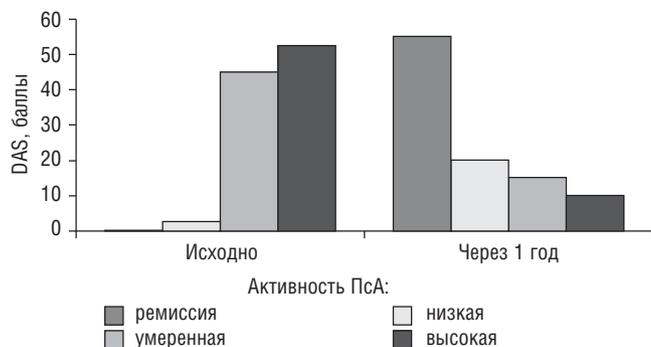


Рис. 1. Динамика активности ПсА по DAS через 1 год после начала терапии, %

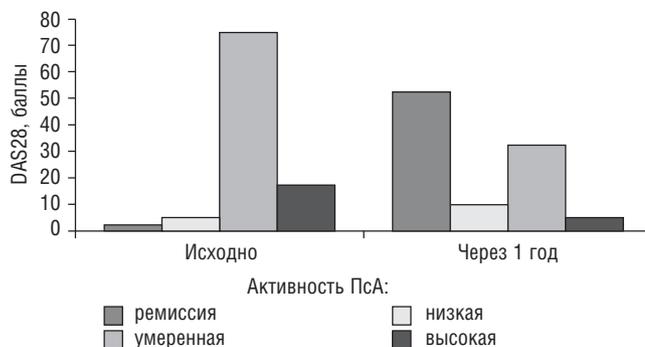


Рис. 2. Динамика активности ПсА по DAS28 через 1 год после начала терапии, %

различий через год по ОС m-Sharp/van der Heijde ($p > 0,05$) между пациентами, получавшими монотерапию МТ ($n=19$) и МТ+ГИБП ($n=21$; табл. 3).

В группе без рентгенологического прогрессирования через год ($n=29$) сопоставимое количество пациентов получили монотерапию МТ – 45% ($n=13$) и МТ+ГИБП – 55% ($n=16$). Аналогичная картина отмечалась в группе с отрицательной рентгенологической динамикой ($n=11$): 54,5% ($n=6$) пациентов получали МТ, 45,5% ($n=5$) – МТ+ГИБП (табл. 4).

МАБ в течение года достигли 25 (62,5%) больных. Среди 15 (37,5%) пациентов, не достигших МАБ через год, рентгенологическое прогрессирование было более значительным по сравнению с достигшими МАБ (табл. 5). При этом в группе больных, не достигших МАБ, в начале исследования СЭ был значимо выше, чем у пациентов, достигших МАБ через 1 год: медиана 3 [2; 9] и 0 [0; 3] соответственно ($p < 0,05$), т. е. больные, не достигшие МАБ, имели изначально большее число эрозий суставов.

Обсуждение

Данная работа является продолжением открытого наблюдательного исследования РЕМАРКА, включающего российскую когорту больных рПсА. В 2014 г. были опубликованы его предварительные результаты, касающиеся рПсА, которые показали, что использование стратегии Т2Т позволило за 6 мес получить 70% ответ по критериям АСР и добиться МАБ у половины (47,8%), а также ремиссии – у 1/3 (34,8%) больных рПсА [14]. Дальнейшее наблюдение за этой группой пациентов в течение года позволило подтвердить полученные ранее данные об эффективности этой стратегии: АСР20/50/70 достигнуто у 75/62,5/45%, а МАБ и ремиссия по DAS – у 62,5 и 55% больных соответственно.

Результаты нашего исследования согласуются с данными проводимого в Великобритании открытого рандомизированного контролируемого исследования ТИСОРА у больных рПсА, которое продемонстрировало эффективность стратегии интенсивного контроля за результатами лечения и пошагового усиления терапии в случае сохранения активности ПсА для достижения ремиссии, подавления прогрессирования болезни и улучшения функциональных способностей пациентов [12]. По данным ТИСОРА, МАБ к 12-й неделе достигли 24%, к 48-й неделе (1 год) – 72% больных, АСР20/50/70 – 62/51/38% соответственно, что совпадает с нашими результатами.

В рамках настоящего исследования мы оценивали не только клинические, но и рентгенологические исходы лечения больных рПсА по принципам Т2Т.

В различных когортах больных рПсА количественная оценка рентгенологических изменений выявила высокий процент деструкции суставов кистей и стоп через 1 год от начала наблюдения: от 22% в Норфолкской когорте до 31% в шведской когорте и 47% – в Дублинской когорте после 2 лет наблюдения, несмотря на раннее применение БПВП [3, 15, 16].

В российской когорте больных рПсА эрозии, чаще единичные, определялись более чем в половине случаев (57%), что значительно чаще, чем в других когортах, и может объясняться субклиническим течением артрита или энтезита. По данным F. Faustini и соавт. [17], у 47% больных псориазом без признаков артрита отмечены артралгии, а также высокая распространенность субклинического воспаления по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): у 38% – синовит, у 11% – остеит, у 4% – теносиновит и периартрит. При этом риск развития ПсА в данной группе был на 60% выше, чем у пациентов без артралгий и изменений на МРТ. Анализ терапии в этой группе пациентов с псориазом

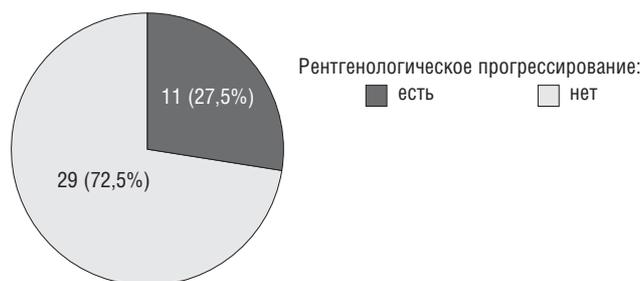


Рис. 3. Динамика рентгенологических изменений после года лечения по принципам стратегии Т2Т у пациентов с рПсА ($n=40$)

Таблица 2 Динамика рентгенологических изменений на фоне терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель | Исходно | Через 1 год |
|------------|--------------------|----------------------|
| СЭ | 2,0 [0; 4,5] | 2,5 [0; 5,0]* |
| ССЩ | 85,0 [69,0; 105,0] | 87,0 [71,5; 107,0]** |
| ОС | 91,5 [72,0; 108,5] | 91,5 [73,5; 111,5]* |

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через 1 год: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$.

показал, что лишь 16,4% получали системную терапию и МТ, 5,5% – лечились ингибиторами фактора некроза опухоли α и 1,8% – устекинумабом. По данным компьютерной томографии у 55 пациентов с псориазом было выявлено в целом 27 эрозий и 306 энтезофитов с преимущественной локализацией в головках пястно-фаланговых суставов.

В нашем исследовании через год число больных с эрозиями возросло с 23 (57%) до 26 (65%), увеличившись на 13%. В исследовании ТИСОРА исходно 49 (25%) больных рПСА имели хотя бы одну эрозию, через 48 нед доля пациентов с эрозиями увеличилась до 31% [12]. К сожалению, в цитируемой работе недостаточно сведений о численности групп, включенных в анализ рентгенологических изменений, поэтому более детально сравнить динамику эрозивных изменений не удалось.

Исследование D. Kane и соавт. [3] показало, что в среднем скорость развития рентгенологических изменений при рПСА невысока. В Дублинской когорте средний СЭ по методу Шарпа, включая дистальные межфаланговые суставы, через 2 года увеличился с 1,2 до 3. В итальянской когорте рПСА (длительностью <1 года) в группе из 50 пациентов в возрасте <60 лет среднее значение СЭ в кистях составило $2,2 \pm 2,2$ исходно и $2,7 \pm 2$ через 1 год. При этом скорость прогрессирования эрозий была выше в стопах, чем в кистях, и более выражена в группе пациентов с рПСА старше 60 лет: средний СЭ – $2,7 \pm 1,2$ в начале и $4,7 \pm 2,2$ в конце [18]. В исследовании ТИСОРА [12] ОС m-Sharp/van der Heijde на старте был низким – медиана 8 [2; 16], главным образом за счет ССЩ. Через 48 нед возросло число больных с эрозиями, однако число больных с ССЩ не изменилось. ОС Шарпа был одинаков в обеих группах: со строгим контролем и с традиционным ведением боль-

ных. Было также отмечено медленное рентгенологическое прогрессирование.

В нашем исследовании после года лечения в рамках стратегии Т2Т у 72,5% больных рПСА не было выявлено рентгенологического прогрессирования, четверть (27,5%) больных имели отрицательную рентгенологическую динамику независимо от характера терапии – монотерапия МТ или комбинированная терапия МТ+ГИБП.

Как и в работе L. Coates и соавт. [12], среди наших больных с рентгенологическим прогрессированием через год ОС Шарпа складывался преимущественно из ССЩ, незначительную долю в нем составил СЭ, увеличившийся с 2 в начале исследования до 2,5 через год. По мнению британских исследователей, медленное прогрессирование рентгенологических изменений связано с несовершенством методов визуализации. Одним из направлений совершенствования ранней диагностики ПсА является использование МРТ кистей и стоп, которая позволяет эффективно выявлять характерную для ПсА патологию мягких тканей, а также деструктивные изменения суставов. Действительно, в работе С.О. Красненко и соавт. [19] было показано, что эрозивные изменения в суставах кистей и стоп у больных рПСА достоверно чаще выявляются при МРТ (24,4%), по сравнению с рентгенографией (20% случаев).

Достижение МАБ является одной из целей стратегии Т2Т при рПСА. Наше исследование выявило тесную связь между достижением МАБ и замедлением рентгенологического прогрессирования через год после начала наблюдения. Аналогичные данные о взаимосвязи ремиссии или МАБ и низкого рентгенологического счета были представлены в шведском регистре больных рПСА после 5 лет наблюдения [20], а также в исследовании эффективности инфликсимаба – IMPACT 1 [9] и голимумаба при ПсА после 5 лет терапии [7].

Наше исследование показало, что ведение больных рПСА по принципам Т2Т – строгий контроль за активностью болезни и при необходимости коррекция терапии каждые 3 мес – является эффективной стратегией, позволяющей через 1 год достичь МАБ и ремиссии по DAS у большинства больных (62,5 и 55% соответственно).

Стратегия Т2Т позволяет своевременно выделить группу активных пациентов с рПСА, нуждающихся в усилении терапии.

В российской когорте больных рПСА при рентгенографии суставов кистей и стоп эрозивные изменения при первом обращении к ревматологу выявлялись довольно часто – более чем у половины пациентов (57%), что свидетельствует о раннем развитии деструктивного процесса при активном течении ПсА. Ведение пациентов с активным рПСА в рамках стратегии Т2Т в течение 1 года в большинстве случаев (72,5%) позволяет избежать рентгенологического прогрессирования, только у четверти (27,5%) паци-

Таблица 3 Связь рентгенологического прогрессирования с характером терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Индекс Sharp | Подгруппа 1 - МТ (n=19) | | Подгруппа 2 - МТ+ГИБП (n=21) | |
|--------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|
| | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год |
| СЭ | 2,0 [0; 3,0] | 2,0 [0; 5,0]* | 2,0 [0; 5,0] | 3,0 [0; 5,0] |
| ССЩ | 75,0 [68,0; 98,0] | 79,0 [68,0; 103,0] | 93,0 [84,0; 109,0] | 101,0 [84,0; 109,0] |
| ОС | 83,0 [72,0; 106,0] | 84,0 [72,0; 106,0]* | 96,0 [84,0; 110,0] | 108,0 [84,0; 115,0]* |

Примечание. Достоверность различий между показателями на старте и через год: * – $p < 0,05$.

Таблица 4 Динамика индекса Шарпа в зависимости от характера терапии, n (%)

| Характер терапии | Без отрицательной динамики (n=29) | Отрицательная динамика (n=11) | Всего |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Монотерапия МТ | 13 (45) | 6 (54,5) | 19 (47,5) |
| Комбинированная терапия МТ+ГИБП | 16 (55) | 5 (45,5) | 21 (52,5) |

Таблица 5 Динамика рентгенологических изменений у пациентов, достигших и не достигших МАБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Индекс Sharp | Подгруппа 1 - МАБ достигнута (n=25) | | Подгруппа 2 - МАБ не достигнута (n=15) | |
|--------------|-------------------------------------|---------------------|--|---------------------|
| | исходно | через 1 год | исходно | через 1 год |
| СЭ | 0 [0; 3,0] | 1,0 [0; 3,0]* | 3,0 [2,0; 9,0]† | 5,0 [2,0; 11,0]† |
| ССЩ | 88,0 [70,0; 108,0] | 88,0 [71,0; 108,0] | 84,0 [68,0; 98,0] | 84,0 [74,0; 103,0] |
| ОС | 89,0 [72,0; 109,0] | 89,0 [72,0; 110,0]* | 93,0 [81,0; 106,0] | 93,0 [83,0; 115,0]* |

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через год: * – $p < 0,05$. Достоверность межгрупповых различий: † – $p < 0,05$.

ентов отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика, независимо от характера проводимой медикаментозной терапии. Пациенты с рПсА, достигшие МАБ, через год имели меньшее рентгенологическое прогрессирование.

При рПсА МАБ является предиктором отсутствия прогрессирования рентгенологических изменений суставов кистей и стоп и ассоциируется с лучшими клиническими исходами болезни.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Naque N, Lories RJ, de Vlam K. Orthopaedic interventions in patients with psoriatic arthritis: a descriptive report from the SPAR cohort. *Rheumatic Musculoskeletal Dis.* 2016;2:e000293. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000293
3. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
4. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2152-4. doi: 10.1136/ard.2011.150938
5. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favorable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis.* 2013;73(2):407-13.
6. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; published online Feb 13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
7. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic progression of patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy: results through 5 years of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res.* 2016;68:267-74. doi: 10.1002/acr.22576
8. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
9. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res.* 2010;62:965-9. doi: 10.1002/acr.20155
10. Coates LC, Helliwell PS. Comment on: Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology.* 2010;49:1793-4. doi: 10.1093/rheumatology/keq138
11. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control in Psoriatic Arthritis: a randomized controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskel Disor.* 2013;14:101. doi: 10/1186/1471-2474-14-101
12. 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;386:2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
13. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27:261-4.
14. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «лечения до достижения цели» при раннем ПсА (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):376-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
15. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1744-9.
16. Lindqvist U, Alenius G-M, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register – 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(4):668-73.
17. Faustini F, Simon D, Oliveira I, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208821
18. Punzi L, Pianon M, Rossini P, et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):226-9. doi: 10.1136/ard.58.4.226
19. Красненко СО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):149-53 [Krasnenko SO, Loginova EY, Korotaeva TV, Smirnov AV. Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):149-53 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-642
20. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42:2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165