

Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

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

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar; gubarelena@yandex.ru

Поступила 30.05.18

Энтезит – это воспаление в месте прикрепления к кости сухожилия, связки или суставной капсулы, типичный симптом псориатического артрита (ПсА). Наибольшее клиническое значение имеет энтезит пяточной области. Решающая роль в развитии энтезита отводится активации оси интерлейкин 23 / интерлейкин 17 (ИЛ23/ИЛ17). Наличие у пациента энтезита может серьезно ограничивать функцию опорно-двигательного аппарата и тяжело поддается терапии. При недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется немедленное назначение генно-инженерного биологического препарата. Применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов для лечения энтезита не рекомендуется в связи с их неэффективностью. Несмотря на успехи, достигнутые при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении энтезитов при ПсА, сохраняется потребность в применении новых лекарственных препаратов.

Приведено описание клинического наблюдения, демонстрирующее успешное лечение изолированного деструктивного энтезита пяточной области у пациента с ПсА ингибитором ИЛ17А секукинумабом (Козентикс).

Ключевые слова: псориатический артрит; энтезит пяточной области; секукинумаб (Козентикс).
Для ссылки: Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):667-670.

SUCCESSFUL USE OF AN INTERLEUKIN 17 INHIBITOR (SECUKINUMAB) IN THE TREATMENT OF ISOLATED DESTRUCTIVE ENTHESITIS IN PSORIATIC ARTHRITIS Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Enthesitis is inflammation at the site of attachment of tendon, ligament, or joint capsule to bone, a typical symptom of psoriatic arthritis (PsA). Heel enthesitis is of the greatest clinical significance. The activation of the interleukin 23/interleukin 17 (IL-23/IL-17) axis plays a pivotal role in the development of enthesitis. The latter can seriously limit the function of the musculoskeletal system and is incurable. If nonsteroidal anti-inflammatory drugs are ineffective, a biological agent should be immediately prescribed. The use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment for enthesitis is not recommended due to their inefficacy. Despite the progress in the treatment of enteritis in PsA with tumor necrosis factor- α inhibitors, there is a need for the use of new drugs.

The paper describes the clinical case of a patient with PsA who has been successfully treated for isolated destructive enthesitis of the heel with the IL-17A inhibitor secukinumab (Cosentyx).

Keywords: psoriatic arthritis; heel enthesitis; secukinumab (Cosentyx).

For reference: Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV. Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):667-670 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. Поражение опорно-двигательного аппарата при ПсА характеризуется клинической гетерогенностью и включает периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит и сакроилиит.

Энтезит – воспаление в месте прикрепления сухожилия, связки или суставной капсулы к кости – типичный симптом ПсА, встречается более чем у трети пациентов [1], иногда может быть единственным проявлением заболевания [2]. Локализация энтезитов разнообразна, но наибольшее клиническое значение имеет энтезит пяточной обла-

сти (место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости).

С точки зрения иммунопатогенеза, решающая роль в развитии энтезита отводится активации оси интерлейкин 23 (ИЛ23)/ИЛ17 [3]. Показано, что в формировании этого симптома также принимают участие биомеханический стресс [4], HLA-B27-антиген и нарушение в структуре микробиота кишечника [5]. Наличие у пациента энтезита может серьезно ограничивать функцию опорно-двигательного аппарата, снижает работоспособность и тяжело поддается терапии [6]. Своевременная адекватная терапия энтезита при ПсА особенно актуальна в связи с риском развития как эрозий кости, так и кост-

ных пролифераций в месте воспаленного энтезиса. По рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2015 г. [7] и Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) 2015 г. [8], наличие энтезита имеет самостоятельное значение для выбора терапии, поскольку при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рекомендуется немедленное назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). Несмотря на огромные успехи, достигнутые при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) в лечении энтезита, дактилита и спондилита [9–13], остаются нерешенные вопросы, сохраняется потребность в применении новых лекарственных препаратов. Выбор ГИБП определяется как клиническими проявлениями заболевания, так и наличием коморбидной патологии, усугубляющей состояние пациента.

Примером успешного лечения секукинумабом (СЕК; Козентикс®), селективным ингибитором ИЛ17А, деструктивного энтезита пяточной области у пациента с ПсА может быть следующее клиническое наблюдение.

Пациентка III., 26 лет, поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2017 г. с жалобами на боль и припухлость в области правой пятки и правого голеностопного сустава, невозможность наступить на ногу, хромоту при ходьбе, периодические боли в коленных суставах. Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года у больной возник распространенный бляшечный псориаз. В 12-летнем возрасте развился артрит коленных суставов, боли в пятках. Был установлен диагноз: ПсА. Проводилось лечение НПВП; базисные противовоспалительные препараты (БПВП) не назначались, артрит и пяточные энтезиты были полностью купированы. С 14-летнего возраста в течение 8 лет отмечалась полная безлекарственная ремиссия. В 2014 г. у пациентки без предшествующей травмы появилась острая боль в правой пятке; обследовалась у ортопедов, на рентгенограмме была выявлена «шипора» пяточной кости; проводилась ударно-волновая терапия, получала НПВП — без эффекта. В 2015 г. дважды вводился гидрокортизон в область правой пятки — с неполным и кратковременным эффектом. Весной 2017 г. на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) ортопедом было высказано предположение о наличии у пациентки трещины пяточной кости и выполнена иммобилизация правой нижней конечности гипсовой лонгетой на 3 мес. Ухудшение состояния — с июня 2017 г., когда усилились боль и припухлость в области правой пятки и тыла стопы, в области правого голеностопного сустава. Передвигалась с помощью костылей. Проводилась физиотерапия (фонофорез с гидрокортизоном на область пятки и голеностопного сустава) с недостаточным эффектом. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и прогрессирующим течением заболевания пациентка была госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

У пациентки имелось сопутствующее заболевание: синдром Шерешевского—Тернера. Это хромосомное заболевание, для которого характерна полная или частичная моносомия по X-хромосоме, сопровождающееся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом. Нарушается процесс созревания яичников, отмечается задержка или полное отсутствие полового созревания и, как следствие, развитие бесплодия. Па-

циентке с целью увеличения роста назначали соматотропин, для имитации нормального полового созревания с 13–14-летнего возраста проводилась заместительная терапия эстрогенами.

Суставной статус при поступлении: нарушена опорная функция правой ноги (пациентка ходит с помощью костылей). Выраженная гипотрофия мышц правой голени (окружность правой голени — 30 см, левой — 35 см), припухлость и болезненность при пальпации области правого голеностопного сустава, тыла правой стопы, правого ахиллова сухожилия и подошвенной фасции справа.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела нормальная. Рост 145 см, масса тела 45,3 кг. Челюсти уменьшены в размерах, высокое небо, небольшое опущение век, широко расставленные соски (данные признаки соответствуют клинической картине синдрома Шерешевского—Тернера). На коже живота и разгибательных поверхностей локтевых суставов — единичные псориатические бляшки, BSA — 0,5%, онихолизис ногтевых пластин I пальцев кистей. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Число дыханий 16 в 1 мин; пульс 72 в 1 мин, ритм правильный, тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, физиологические отправления в норме.

Общая оценка заболевания пациенткой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 76 мм, оценка боли по ВАШ — 62 мм.

По данным лабораторных методов исследования: СОЭ — 17 мм/ч (норма — до 20 мм/ч), С-реактивный белок — 7,1 мг/л (норма — до 5,0 мг/л), аланинаминотрансфераза — 85,4 ед/л (норма — до 41 ед/л), аспаратаминотрансфераза — 42,8 ед/л (норма — до 38 ед/л), щелочная фосфатаза — 359 ед/л (норма — до 129 ед/л), γ -глутамилтранспептидаза — 130 ед/л (норма — до 50,0 ед/л). Повышение значений печеночных показателей связано с длительным применением гормональной заместительной терапии по поводу синдрома Шерешевского—Тернера.

Приводим данные дополнительных инструментальных методов исследования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) области пяток: анатомическая диспозиция правой пяточной кости, деструктивные изменения пяточного бугра (энтезофит, значительная деструкция). Отек и утолщение правого ахиллова сухожилия. Жидкости в преахилловой и в ретроахилловой сумках нет. Отек и утолщение подошвенной фасции, жидкости в подпяточной сумке нет. УЗИ голеностопных суставов: смещение оси правого голеностопного сустава, анатомическая диспозиция таранной кости. Жидкости в полости правого голеностопного и предплюсневых суставов нет. Тендовагиниты сухожилий длинных сгибателей пальцев, экзоструктура разгибателей не изменена.

При МРТ правой стопы в режиме STIR обнаружены зоны гиперинтенсивного сигнала (остеита) в правой пяточной кости (рис. 1). По данным компьютерной томографии костей правой стопы, имеются множественные эрозии верхнего бугра пяточной кости (рис. 2).

Таким образом, у пациентки, несмотря на проводимую ранее терапию, сохранялся стойкий энтезит правой пяточной области с формированием энтезофита, множественных эрозий и активного остеита пяточной кости по данным МРТ. Наличие стойкого энтезита привело к на-

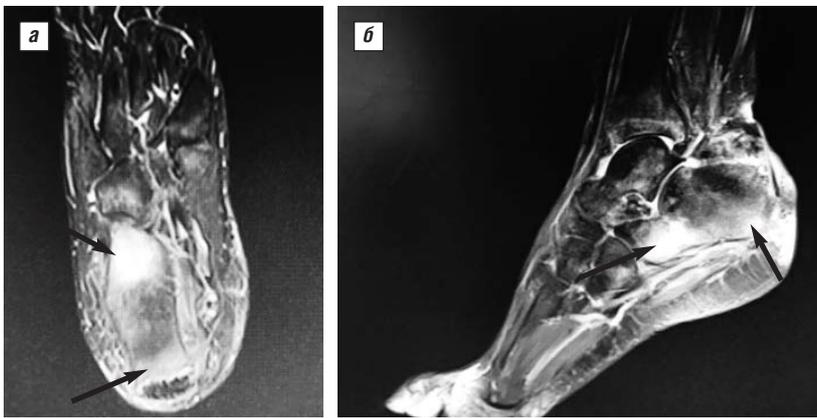


Рис. 1, а, б. МРТ костей правой стопы (стрелками указаны зоны остейта)



Рис. 2. КТ костей правой стопы (стрелками указаны эрозии верхнего бугра пяточной кости)

рушению опорной функции правой ноги, гипотрофии мышц правой голени, прогрессированию функциональных ограничений. Как уже отмечалось, наличие энтезита, в случае неэффективности предшествующего лечения НПВП, является показанием для безотлагательного назначения ГИБП, поскольку применение синтетических БПВП для лечения энтезита не рекомендуется [7, 8] в связи с их неэффективностью. Необходимо отметить, что в целом ГИБП, включая ингибиторы ФНО α и ИЛ12/ИЛ23, характеризуются положительным лечебным эффектом в отношении энтезита, что было подтверждено в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [9–14]. В то же время известно, что применение ингибиторов ФНО α повышает риск развития новообразований [15].

Выбор терапии в нашем случае был обусловлен как онконастороженностью в связи с повышенным риском неоплазий (рака толстой и прямой кишки, опухолей яичников, мозга) при синдроме Шершевского–Тернера [16], так и особенностями патогенеза энтезита, в развитии которого участвует ИЛ17 [17]. Данные РКИ (FUTURE 1, FUTURE 2) [18, 19] свидетельствуют о высокой эффективности СЕК в отношении энтезита. Было показано полное исчезновение энтезитов у 87 и 77% пациентов через 2 года после начала терапии СЕК (в дозах 300 и 150 мг соответственно) [19]. В доступной нам литературе мы не нашли описания случаев успешного применения СЕК при деструктивном энтезите у пациентов с ПСА.

В стационаре нами была инициирована терапия СЕК (Козэнтикс®) по 150 мг в неделю, выполнено две подкожные инъекции. Отмечалась высокая эффективность препарата: уменьшение болевого синдрома и выраженности энтезитов. Уже после первой инъекции было достигнуто улучшение опорной функции правой ноги: пациентка начала самостоятельно ходить без помощи костылей. Быстрый ответ на терапию

у нашей больной совпадает с данными РКИ [18, 19]. После выписки из стационара пациентке было продолжено еженедельное введение СЕК в течение 3 нед — до насыщающей дозы, далее — по 150 мг 1 раз в 4 нед.

Необходимо подчеркнуть, что в данном случае из-за позднего обращения пациентки к ревматологу лечение было начато на далеко зашедшей стадии процесса, когда деструкция пяточной кости уже произошла. В связи с этим мы ожидали только уменьшения болевого синдрома и восстановления опорной функции ноги, улучшения функциональных возможностей пациентки, что и было достигнуто в рамках данного наблюдения. При возвращении пациентки к привычным нагрузкам она отметила возобновление болей в области пятки, но, безусловно, менее выраженных, чем до начала лечения СЕК.

В дальнейшем представляется обоснованным применение СЕК у пациентов с ПСА на ранних стадиях заболевания, в том числе и с энтезитами пяточной области, для предупреждения необратимых костных деструкций.

В заключение хочется отметить, что, несмотря на внедрение в последние годы высокоэффективной таргетной терапии, сохраняются нерешенные задачи, связанные, в частности, с лечением энтезита, дактилита и спондилита. Одним из направлений терапии является применение ингибиторов ИЛ17.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1685-91. doi: 10.1002/acr.23174
- Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1106-10.
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86

4. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
5. Chimenti MS, Perricone C, Novelli L, et al. Interaction between microbiome and host genetics in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):276-83. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.002. Epub 2018 Feb 3.
6. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res.* 2017;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
7. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
8. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573
9. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. IMPACT 2 Trial Investigators Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1150-7. doi: 10.1136/ard.2004.032268
10. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147
11. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306
12. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403
13. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
14. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9. Epub 2009 Feb 11.
15. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1895. doi: 10.1136/ard.2010.149419. Epub 2011 Sep 1.
16. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0
17. Wang EA, Suzuki E, Maverakis E, Adamopoulos IE. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(4):272-7. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17037. Epub 2017 Nov 10.
18. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
19. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology.* 2017;56(11):1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301

**Ответы на вопросы к статье
Л.В. Кондратьевой, Т.В. Попковой
«Ревматические проявления
сахарного диабета»**

(с. 612):

1 - В

2 - Б

3 - Г

4 - Г

5 - В

6 - Г

7 - А

8 - Д

9 - В

10 - А