

# Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом

Е.Е. Губарь, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Т.В. Коротаева

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Губарь Елена Ефимовна, gubarelena@yandex.ru

**Contacts:** Elena Gubar, gubarelena@yandex.ru

**Поступила** 15.12.2020  
**Принята** 16.03.2021

**Цель исследования:** изучить влияние таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата тофацитиниба (ТОФА, Яквинус®) на динамику активного сакроилиита (СИ) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных псориазическим артритом.

**Материал и методы.** В исследование включен 41 больной псориазическим артритом, диагноз соответствовал критериям CASPAR. 40 пациентам проводилась МРТ крестцово-подвздошных суставов. Активный сакроилиит при МРТ (МРТ-СИ) диагностировался в режиме STIR при выявлении отека костного мозга (ОКМ) как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе. Всем больным, включенным в исследование, назначался ТОФА в таблетках по 5 мг два раза в сутки с возможным увеличением дозы после 12 недель терапии до 10 мг два раза в сутки. В конце исследования, через 24 недели после начала лечения ТОФА, 35 больным повторно была проведена МРТ крестцово-подвздошных суставов.

**Результаты.** Исходно МРТ-СИ был выявлен у 14 из 40 (35%) пациентов: у 9 – двусторонний, у 5 – односторонний. После 24 недель терапии ТОФА активный СИ был обнаружен у 4 из 35 (11,4%) обследованных больных: у 1 пациента с исходным двусторонним поражением, у 2 – с односторонним; у 1 пациента, исходно не имевшего МРТ-СИ, он развился впервые. Уменьшение числа больных с активным сакроилиитом статистически значимо ( $p=0,017$ ). До назначения ТОФА МРТ-СИ (остеит) выявлен в 23 из 80 (28,8%) крестцово-подвздошных суставах, через 24 недели – в 5 из 70 (7,1%;  $p=0,001$ ). На фоне лечения отмечалось существенное снижение активности спондилита, и через 24 недели медианы индексов BASDAI и ASDAS-CPB уменьшились с 6,0 [4,2; 7,0] до 1,4 [0,6; 3,2] и с 3,8 [2,8; 4,4] до 1,5 [1,0; 2,1] соответственно ( $p=0,001$  для обоих сравнений). При этом значимо уменьшилось число пациентов с высокой активностью спондилита. До начала терапии ТОФА высокая активность по BASDAI наблюдалась у 90,2%, низкая – у 9,8% больных; к концу исследования – у 13,5% и 86,5% соответственно ( $p=0,001$ ). По индексу ASDAS-CPB очень высокая активность спондилита исходно выявлена у 61%, высокая – у 29,2%, низкая – у 9,8% пациентов. Через 24 недели очень высокой активности по ASDAS-CPB выявлено не было ( $p=0,001$ ), высокая активность отмечалась у 23,1%, умеренная и низкая – у 30,7% и 46,2% больных соответственно ( $p=0,001$  для обоих сравнений). У больных с МРТ-СИ по сравнению с группой без МРТ-СИ исходно было статистически значимо большее число пальцев с дактилитом – 2 [0; 4] и 0 [0; 2] ( $p=0,04$ ), а также более высокая СОЭ – 47 [26; 76] и 20 [6; 37] мм/ч соответственно ( $p=0,02$ ). К концу исследования эти различия нивелировались, медиана числа пальцев с дактилитом составляла 0 [0; 0] и 0 [0; 0] ( $p=0,48$ ), СОЭ – 12 [6; 16] и 8 [6; 16] мм/ч соответственно ( $p=0,78$ ).

**Выводы.** ТОФА оказывает значимое влияние на динамику активного МРТ-СИ у больных аксиальным псориазическим артритом и является эффективным препаратом для лечения пациентов с высокой активностью спондилита. ТОФА эффективен у пациентов с МРТ-СИ, имеющих дактилиты и высокие значения СОЭ.

**Ключевые слова:** тофацитиниб, сакроилиит при МРТ, аксиальный псориазический артрит

**Для цитирования:** Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ.

Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом.

*Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):134–140.

## EFFECT OF TOFACITINIB TREATMENT ON ACTIVE MRI SACROILIITIS IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

Elena E. Gubar, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova, Tatiana V. Korotaeva

Axial involvement in psoriatic arthritis is quite common. There is no data on the use of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in psoriatic arthritis patients with axial involvement, nor is there any data on its effect on active MRI sacroiliitis.

**The aim** of the study was to assess the effect of tofacitinib therapy on the dynamics of active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients.

**Materials and methods.** 41 patients with active psoriatic arthritis fulfilling the CASPAR criteria were included. Median age was 41.0 [34; 50] years old, median disease duration was 6.0 [3; 10] years. Apart from a standard clinical examination, 40 patients underwent sacroiliac joint MRI on scanner Siemens General Electric 1.5 TESLA. Bone marrow edema on MRI (STIR) with one lesion on two consecutive slices or at least two lesions on a single slice, was considered active MRI sacroiliitis. Tofacitinib was given in 5 mg tablets twice a day with a possible dose increase up to 10 mg twice a day after 12 weeks of therapy. At the end of study, over a period of 24 weeks, sacroiliac joint MRI examination was repeated in 35 patients.

**Results.** Prior to tofacitinib therapy, active MRI sacroiliitis was detected in 14 of 40 (35%) patients: bilateral – in 9 patients, unilateral – in 5 patients. At the end of 24 weeks therapy, active MRI sacroiliitis was detected in 4 of 35 (11.4%) patients observed: in 1 patient with baseline bilateral MRI sacroiliitis and in 2 patients with unilateral MRI sacroiliitis. 1 patient showed negative dynamics, that is, development of active MRI sacroiliitis (absent at baseline). The decrease in number of active MRI sacroiliitis patients is statistically significant ( $p=0.017$ ). At baseline, inflammatory changes were detected in 23 of 80 (28.8%) sacroiliac joints, after 24 weeks of therapy they were found

in 5 of 70 (7.1%;  $p=0.001$ ) sacroiliac joints observed. During the treatment period, there was a significant decrease in the initially high activity of spondylitis. After 24 weeks of treatment, median BASDAI decreased from 6.0 [4.2; 7.0] to 1.4 [0.6; 3.2], median ASDAS-CRP from 3.8 [2.8; 4.4] to 1.5 [1.0; 2.1] ( $p=0.001$  for both comparisons). Prior to tofacitinib therapy, high activity according to BASDAI was observed in 90.2% of patients, low activity – in 9.8%; at the end of study – in 13.5% and 86.5% of patients, respectively ( $p=0.001$ ). At baseline, very high activity by ASDAS-CRP was detected in 61% of patients, high activity – in 29.2%, low activity – in 9.8% of patients. At the end of study there weren't any patients with very high activity by ASDAS-CRP ( $p=0.001$ ), high activity remained in 23.1%, moderate and low activity – in 30.7% and 46.2% of patients, respectively ( $p=0.001$  for both comparisons).

Significant differences between baseline symptoms in patients with MRI sacroiliitis and without it were defined by number of digits with dactylitis – 2 [0; 4] and 0 [0; 2] ( $p=0.04$ ) and by ESR values – 47 [26; 76] and 20 [6; 37] mm/h ( $p=0.02$ ). These parameters were higher in MRI sacroiliitis subgroup. By the end of study, these differences leveled out: the number of digits with dactylitis decreased to 0 [0; 0] and 0 [0; 0] ( $p=0.48$ ), ESR – to 12 [6; 16] and 8 [6; 16] mm/h, respectively ( $p=0.78$ ).

**Conclusion.** Tofacitinib therapy shows high efficacy in reducing active MRI sacroiliitis and decreasing activity of axial involvement in psoriatic arthritis patients. The use of tofacitinib in patients with active MRI sacroiliitis as well as dactylitis and increased ESR levels demonstrated its high efficacy.

**Key words:** tofacitinib, MRI sacroiliitis, axial psoriatic arthritis

**For citation:** Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134–140 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-134-140

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СпА), ассоциированное с псориазом [1]. Частота поражения осевого скелета при ПсА колеблется от 25 до 70% [2]. По нашим данным, такие изменения встречаются более чем у половины пациентов [3]. Необходимо отметить, что наличие аксиального поражения имеет важное значение для выбора терапии [4]. Пациентам с активным ПсА и спондилитом в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рекомендовано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [5]. Однако, по данным шведского регистра, через 5 лет после назначения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) больным анкилозирующим спондилитом (АС) у трети из них развивалась резистентность к терапии [6]. При использовании ингибитора интерлейкина (ИЛ) 17, секукинумаба, для лечения ПсА и АС в реальной клинической практике около четверти пациентов получали его менее 1 года. Отмена препарата была связана в основном с его недостаточной эффективностью [7].

В настоящее время для лечения ПсА все шире стали применяться таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) – ингибиторы Янус-киназы (ЯК) [8]. Тофацитиниб (ТОФА, Яквинус) – первый пероральный селективный ингибитор семейства ЯК – преимущественно ингибирует передачу сигналов через молекулы JAK1 и JAK3, в меньшей степени – через JAK2 [9]. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РПКИ) по применению ТОФА при ПсА была продемонстрирована его эффективность в отношении артрита, энтезита, дактилита и псориаза [9, 10] у пациентов, резистентных к БПВП и к ингибиторам ФНО- $\alpha$ . Данные единичных наблюдательных исследований о влиянии ингибиторов ЯК на спондилит противоречивы [11]. Следует отметить, что ни в нашей стране, ни за рубежом не изучалось влияние ТОФА на динамику активного сакроилиита (СИ) у больных ПсА по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Цель исследования** – оценить влияние терапии тсБПВП ТОФА (Яквинус®) на динамику активного СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) у больных ПсА; определить место ТОФА в комплексной терапии больных активным ПсА и спондилитом.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование был включен 41 пациент (24 мужчины и 17 женщин) в возрасте  $\geq 18$  лет, с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006). Пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2018 по май 2019 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Включались больные с умеренной или высокой активностью ПсА по индексу DAPSA (Disease Activity Index for PsA) [12], с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью предшествующего лечения синтетическими БПВП и/или ГИБП.

Медиана (Ме) возраста больных составила 41 [34; 50] год, длительности ПсА – 6 [3; 10] лет. Всем больным проводилось стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС) и позвоночные индексы. Активность периферического артрита оценивалась по индексу DAPSA. Значения DAPSA  $> 28$  соответствовали высокой, от 15 до 28 – умеренной, от 5 до 14 – низкой активности, от 0 до 4 – ремиссии. На момент включения в исследование большинство пациентов имели высокую активность ПсА. Ме DAPSA составила 46,2 [35,8; 55,4] балла. Пациенты с болями в спине/шее или с ограничением подвижности позвоночника специально в исследование не отбирались. Активность спондилита оценивалась по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Значения BASDAI  $\geq 4$  баллов соответствовали высокой,  $< 4$  баллов – низкой активности. ASDAS  $> 3,5$  балла соответствовал очень высокой,  $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$  – высокой,  $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$  – умеренной, ASDAS  $< 1,3$  балла – низкой активности. У 27 (67,5%) пациентов наблюдались энтезис различной локализации, у 22 – дактилит. Ме индекса LEI (Leeds Enthesitis Index [13]) составила 1 [0; 2] балл, Ме числа пальцев с дактилитом – 1 [0; 2], Ме процента поражения кожи псориазом – BSA (Body Surface Area) – 3 [1; 11,5]%. При этом у 9 пациентов наблюдался распространенный псориаз с BSA  $\geq 10\%$ . При BSA  $\geq 3\%$  рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index) [14]; Ме PASI составила 14,5 [7; 23,8]. Псориатическое поражение ногтей отмечалось у большинства ( $n=33$  (82,5%)) пациентов. У пациентов, включенных в исследование, наблюдались высокие острофазовые показатели воспаления: Ме СОЭ составила 27 [11; 51] мм/час, Ме С-реактивного белка

(СРБ) – 20,9 [4,9; 31,3] мг/л. Оценка интенсивности боли (ОБ), общая оценка активности заболевания пациентом (ООЗП) и общая оценка активности заболевания врачом (ООЗВ) проводились с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Следует отметить высокие значения ООЗП и ОБ: их медианы составили 68,5 [50; 79,5] мм и 64 [50; 75] мм соответственно.

Всем больным, включенным в исследование, назначался ТОФА в таблетках (Яквинус®) по 5 мг два раза в сутки, с возможным увеличением дозы после 12 недель терапии до 10 мг два раза в сутки. 11 пациентам доза ТОФА была увеличена. Наблюдение продолжалось 24 недели. Почти все пациенты получали комбинированную терапию: 32 пациента принимали ТОФА с метотрексатом (МТ) по 7,5–20 мг в неделю, 4 пациента – ТОФА с сульфасалазином по 2,0 г в сутки, 2 пациента – ТОФА с лефлуномидом по 20 мг в сутки. Для оценки эффективности лечения определяли количество больных, достигших ремиссии/низкой активности ПсА по индексам DAPSA, BASDAI, ASDAS-СРБ. Вопросы эффективности и безопасности терапии ТОФА у данной группы больных ПсА подробно обсуждаются в работе Е. Ю. Логиновой и соавт. [11].

Исходно и через 24 недели проводилась МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) на аппарате Siemens General Electric 1.5 TESLA. Активный МРТ-СИ диагностировался при выявлении в режиме STIR отека костного мозга (ОКМ) как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе [15]. Результаты МРТ оценивались двумя независимыми экспертами (рентгенологом и ревматологом). МРТ до назначения ТОФА проведена 40 больным, после 24 недель терапии – 35. Всем больным, у которых исходно был выявлен активный МРТ-СИ, выполнена повторная МРТ через 24 недели.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализов. Для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент включения в исследование МРТ-СИ был выявлен у 14 из 40 (35%) пациентов: у 9 – двусторонний, у 5 – односторонний. Через 24 недели после начала терапии ТОФА активный МРТ-СИ был обнаружен у 4 из 35 (11,4%) обследованных больных: у 1 пациента – с исходным двусторонним поражением, у 2 – с односторонним; у 1 пациента, исходно не имевшего признаков поражения КПС, наблюдалось развитие активного МРТ-СИ. Уменьшение числа пациентов с активным СИ статистически значимо ( $p=0,017$ ). До начала применения ТОФА ОКМ (остеит) по данным МРТ выявлен в 23 из 80 (28,8%) КПС, через 24 недели терапии – в 5 из 70 (7,1%) ( $p=0,001$ ).

В связи с малочисленностью групп анализ динамики активного МРТ-СИ в зависимости от дозы ТОФА не проводился. Четверым больным с исходно активным МРТ-СИ доза ТОФА через 12 недель была повышена: у двоих СИ был купирован, у двоих – нет. Пациенту, у которого МРТ-СИ

через 24 недели был выявлен впервые, дозу ТОФА не повышали.

У большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, исходно отмечалась высокая активность спондилита по BASDAI и ASDAS-СРБ. Через 24 недели выявлено ее статистически значимое снижение. При этом Ме индексов уменьшилась с 6,0 [4,2; 7,0] до 1,4 [0,6; 3,2] балла и с 3,8 [2,8; 4,4] до 1,5 [1,0; 2,1] балла соответственно ( $p=0,001$  для обоих сравнений). К 24-й неделе наблюдалось статистически значимое уменьшение количества пациентов с высокой активностью спондилита по BASDAI с 90,2% до 13,5% ( $p=0,001$ ) и увеличение числа больных с низкой активностью с 9,8% до 86,5% ( $p=0,001$ ). По индексу ASDAS-СРБ очень высокая активность спондилита исходно выявлена у 61%, высокая – у 29,2%, низкая – у 9,8% пациентов. Через 24 недели очень высокой активности по ASDAS-СРБ выявлено не было ( $p=0,001$ ), высокая активность сохранялась у 23,1%, умеренная и низкая – у 30,7% и 46,2% больных соответственно ( $p=0,001$  для обоих сравнений) (рис. 1).

Пациенты, у которых к концу исследования сохранялся активный МРТ-СИ ( $n=3$ ), а также больной, у которого он развился впервые, по основным клиническим характеристикам не отличались от больных, у которых МРТ-СИ был купирован. Исходно у всех четырех больных наблюдались высокая активность периферического артрита по DAPSA и спондилита по BASDAI, высокая и очень высокая активность спондилита по ASDAS-СРБ. Через 24 недели после начала лечения ТОФА высокой активности спондилита и периферического артрита у этих пациентов не отмечалось; у всех была достигнута низкая активность по BASDAI, у двоих сохранялась умеренная активность по индексам ASDAS-СРБ и DAPSA.

Исходно у пациентов с МРТ-СИ было статистически значимо большее число пальцев с дактилитом и выше значения СОЭ, чем при отсутствии воспалительных изменений КПС (табл. 1). По другим показателям клинической активности, в том числе по активности спондилита, эти группы не различались. Через 24 недели у больных с активным МРТ-СИ отмечено статистически значимое снижение активности спондилита, периферического артрита, дактилита, энтезита и псориаза по всем исследуемым показателям (табл. 2), в том числе по числу пальцев с дактилитом и СОЭ. Следует отметить, что в группе пациентов без МРТ-СИ к концу исследования также наблюдалась статистически значимая положительная динамика всех показателей клинической активности. Через 24 недели уже не было выявлено статистически значимых различий между больными с МРТ-СИ и без него по числу пальцев с дактилитом (0 [0; 0] и 0 [0; 0] соответственно;  $p=0,48$ ) и СОЭ (12 [6; 16] и 8 [6; 16] мм/час соответственно;  $p=0,78$ ).

Таким образом, в группе пациентов с активным МРТ-СИ терапия ТОФА не только эффективно подавляла воспалительные изменения КПС и активность спондилита, но и оказала существенное влияние на динамику дактилита и СОЭ.

## Обсуждение

В последние годы поражению осевого скелета при ПсА придается особое значение в связи с данными о тяжелом течении аксиального ПсА (аксПсА) и снижении качества жизни пациентов при этой форме

заболевания [2]. В существующих рекомендациях по лечению ПсА, в клинической картине которого преобладает симптоматика спондилита, подчеркивается, что при недостаточном ответе на НПВП необходимо сразу же рассматривать назначение ГИБП с различными механизмами действия. Однако данные об эффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  были экстраполированы из рекомендаций по ведению больных АС и аксиальным СпА [16]. Недавно были опубликованы результаты первого исследования по применению ингибитора ИЛ-17 А, секукинумаба, у больных аксПсА [17], что расширяет наши возможности в терапии псориатического спондилита. В новых рекомендациях EULAR 2019 года [5] уточняется, что при клинически значимом поражении кожи ингибитор ИЛ-17 может быть предпочтительным. Однако применение тсБПВП при активном ПсА и спондилите в рекомендациях EULAR 2019 г. не рассматривается.

Необходимо отметить, что при недостаточной эффективности или при плохой переносимости ГИБП, а также в случае «ускользания» эффекта из-за их иммуногенности

особенно актуальной становится проблема выбора терапии. Таким образом, сохраняется потребность в новых эффективных лекарственных средствах для лечения поражения осевого скелета у больных ПсА, резистентных к другим препаратам. Исследования по применению ингибиторов JAK при аксПсА с учетом влияния терапии ТОФА на активный СИ у этих больных ни в Российской Федерации, ни за рубежом не проводились. Опубликованы результаты только одной работы [18] по применению ТОФА у больных АС. В этом 12-недельном РПКИ фазы II была показана эффективность ТОФА (в дозировках 5 и 10 мг дважды в день) у больных АС с высокой активностью заболевания по BASDAI, высокими показателями боли в спине ( $\geq 4$ ) и недостаточным ответом на применение двух НПВП. Предшествующего лечения ГИБП пациенты не получали. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности ТОФА не только в отношении основных показателей клинической активности АС, но и в отношении MPT-СИ и MPT-спондилита по Берлинскому и Канадскому индексам. Интересно отметить,

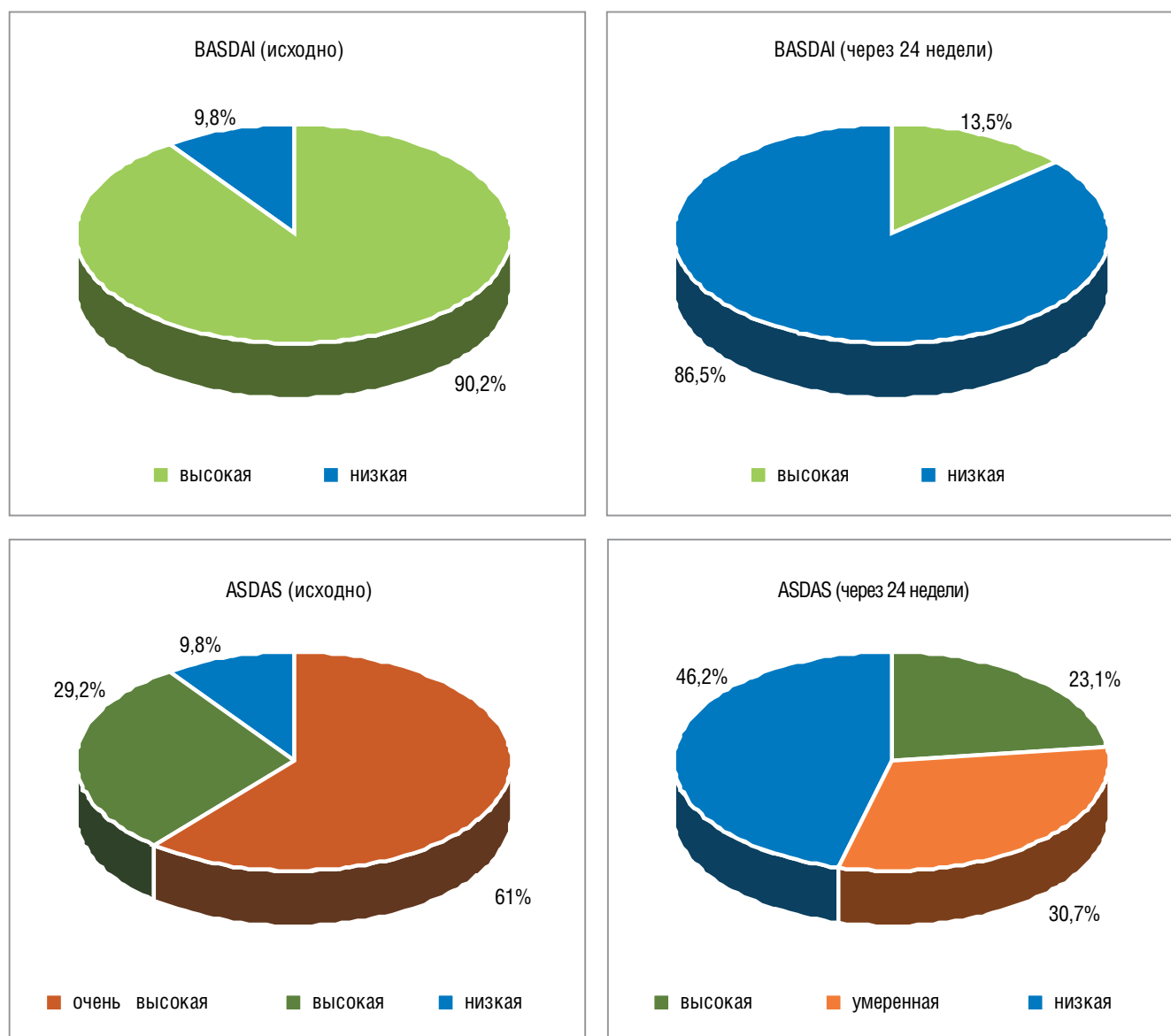


Рис. 1. Динамика активности спондилита по индексам BASDAI и ASDAS-CPB за 24 недели терапии ТОФА



**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика больных с МРТ-СИ и без него (до начала терапии ТОФА), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	МРТ-СИ (+) (n=14)	МРТ-СИ (-) (n=26)	p
Возраст, годы	40,5 [35; 50]	41,5 [31; 50]	0,71
Длительность ПСА, годы	7 [4; 10]	6 [3; 12]	0,67
ЧБС68	19,5 [14; 23]	19 [9; 26]	0,72
ЧПС66	11 [9; 13]	12,5 [7; 17]	0,91
ОЗП, мм	64,5 [50; 70]	70 [54; 80]	0,21
Боль, мм	64 [55; 72]	62,5 [50; 80]	0,85
ОЗВ, мм	60 [50; 66]	65 [50; 75]	0,21
DAPSA	43,1 [40,1; 55,7]	49,8 [31,4; 55,2]	0,63
DAS28	5,6 [4,6; 6,1]	5,5 [4,7; 6]	0,76
ASDAS	4,3 [3,1; 4,7]	3,7 [2,8; 4]	0,14
BASDAI	5,2 [4,1; 6,6]	6 [4,2; 7]	0,69
HAQ	1,125 [0,75; 1,75]	1,0 [0,6; 1,4]	0,36
BSA, %	2 [0,3; 5]	3 [1; 18]	0,40
PASI	13,25 [7,2; 38]	14,5 [7; 23,8]	0,88
СРБ, мг/л	24,2 [3,2; 72,3]	20,8 [5,3; 28,4]	0,45
СОЭ, мм/ч	47 [26; 76]*	20 [6; 37]*	0,02
Наличие энтезитов, n (%)	10 (71,4)	16 (61,5)	0,54
LEI	1 [0; 1]	1 [0; 2]	0,49
Наличие дактилитов, n (%)	10 (71,4)	11 (42,3)	0,13
Число пальцев с дактилитом	2 [0; 4]*	0 [0; 2]*	0,04

**Примечание:** МРТ-СИ (+) – группа больных с активным МРТ-СИ; МРТ-СИ (-) – группа больных без МРТ-СИ; \* – показатели, между которыми имеются статистически значимые различия

**Таблица 2.** Динамика клинических показателей у больных с активным МРТ-СИ за 24 недели терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	Исходно	Через 24 недели	p
ЧБС68	19,5 [14; 23]	1 [0; 2]	0,001
ЧПС66	11 [9; 13]	0 [0; 2]	0,002
ОЗП, мм	64,5 [50; 70]	20 [15; 30]	0,001
Боль, мм	64 [55; 72]	14 [10; 27]	0,002
ОЗВ, мм	60 [50; 66]	20 [10; 30]	0,001
DAPSA	43,1 [40,1; 55,7]	9,1 [4,7; 12,1]	0,001
DAS28	5,6 [4,6; 6,1]	2,5 [1,8; 3,4]	0,001
ASDAS	4,3 [3,1; 4,7]	1,3 [1,2; 2,0]	0,001
BASDAI	5,2 [4,1; 6,6]	1,0 [0,6; 2,5]	0,001
HAQ	1,125 [0,75; 1,75]	0,5 [0,0; 0,75]	0,002
BSA, %	2 [0,3; 5]	0,1 [0,01; 2,0]	0,003
СРБ, мг/л	24,2 [3,2; 72,3]	1,8 [0,5; 2,9]	0,003
СОЭ, мм/ч	47 [26; 76]	12 [6; 16]	0,006
Наличие энтезитов, n (%)	10 (71,4)	4 (28,6)	0,002
Наличие дактилитов, n (%)	10 (71,4)	3 (21,4)	0,001
Число пальцев с дактилитом	2 [0; 4]	0 [0; 0]	0,008

что, как и при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$ , терапия ТОФА продемонстрировала большую эффективность у исходно МРТ-«позитивных» больных АС и/или у пациентов с исходно высоким уровнем СРБ. Анализируя результаты этого исследования, W. P. Maksymowuch и соавт. [19] показали, что к концу исследования около 1/3 пациентов достигли минимально значимых изменений (МЗИ) по шкале SPARCC [20] (что составляет 52,5 балла для КПС и 55 баллов для позвоночника). Примечательно, что пациенты, достигшие МЗИ по данным МРТ, лучше ответили на терапию ТОФА и по всем показателям клинической активности, по сравнению с группой больных, не достигших МЗИ. По данным обзора, в котором

проводится сравнение эффективности различных ГИБП и новых лекарственных препаратов для лечения АС, оказалось, что ТОФА превосходит ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-12/23, а также JAK-ингибитор филготиниб по частоте ответа ASAS20 [21]. Однако авторы подчеркивают, что в исследовании ТОФА вошла небольшая группа пациентов, а в группе плацебо отмечалась высокая эффективность терапии по индексу ASAS20. Таким образом, по результатам нашей работы, а также по результатам исследования эффективности ТОФА при АС [18] препарат оказывает значимое влияние не только на все клинические проявления заболевания, но и на динамику воспалительных изменений аксиальных структур по данным МРТ. Мы считаем,

что, учитывая высокую распространенность аксиальных проявлений при ПсА и более тяжелое течение данной формы заболевания [3, 21], влияние ТОФА на динамику активного МРТ-СИ особенно важно. Нам представляется, что ТОФА сможет пополнить арсенал лекарственных препаратов для лечения аксПсА.

Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов с активным МРТ-СИ оказался более выражен дактилит и выше значения СОЭ, чем в группе больных, не имевших МРТ-признаков воспалительных изменений КПС. Эти данные согласуются с результатами анализа материалов Общероссийского регистра больных ПсА [3] и регистра CORONA [22], в котором было показано, что наличие аксиального поражения характеризуется более тяжелым течением патологического процесса при ПсА и, таким образом, предполагает раннее применение адекватной эффективной терапии. Известно также, что наличие дактилита само по себе является фактором неблагоприятного прогноза [23] и требует активного лечения.

Таким образом, с учетом необходимости персонализации терапии в реальной клинической практике можно рекомендовать применение ТОФА больным аксПсА, имеющим активный МРТ-СИ и высокую активность

спондилита. Однако, учитывая малочисленность группы больных с активным МРТ-СИ, для подтверждения этих выводов представляется целесообразным провести исследование на большей группе пациентов.

#### 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. Авторы не получали гонорар за статью.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы АААА-А19-119021190147-6, 0514-2019-009 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым Советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR (3–5 июня 2020 г.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401-406. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotaeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: data from real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):401-406 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
- Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2285-2294. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
- Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 128-138. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
- Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Sunzini F, Scrivo R, Navarini L, et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(7):813-821. doi: 10.1080/14712598.2020.1761957
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214-224. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (part II). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214-224 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
- Nash P, Coates L, Fleischmann R, Papp KA, Gomez-Reino JJ, Kanik KS, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-582. doi: 10.1007/s40744-018-0131-516
- Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Коротаева ТВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-275. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Karpova PL, Korotaeva TV Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):268-275 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275
- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1441-1447. doi: 10.1136/ard.2009.122259
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument-specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686-691. doi: 10.1002/art.23568
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244. doi: 10.1159/000250839
- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group.

- Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1520-1527. doi: 10.1136/ard.2009.110767
16. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, 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
  17. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: Week 52 results from the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 17;annrheumdis-2020-218808. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
  18. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340-1347. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
  19. Maksymowych WP, van der Heijde, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1390-1399. doi: 10.1093/rheumatology/key104
  20. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab. Evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126-1136. doi: 10.1002/art.10883
  21. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2307-2315. doi: 10.1007/s10067-020-04970-3
  22. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
  23. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year follow-up: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2110-2117. doi: 10.3899/jrheum.150165

Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5015-7143>

Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/000-0003-0579-1131>

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5968-2403>

Логинава Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-6875-4552>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-4285-0869>