

Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориатическим артритом

Е.Ю. Логинова¹, Т.В. Коротаева¹, Е.Е. Губарь¹, П.О. Трёмаскина¹,
С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Логинова Елена Юрьевна, eyloginova@mail.ru
Contacts: Elena Loginova, eyloginova@mail.ru

Поступила 27.04.2022
Принята 13.09.2022

Цель исследования — оценить 2-летние результаты использования стратегии «Лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target) при раннем псориатическом артрите (рПсА).

Материал и методы. Включено 68 больных (33 мужчины/35 женщин) с рПсА; средний возраст — 37,3±10,8 года, длительность ПсА — 11,0±9,8 месяца. Длительность наблюдения составила 2 года. Стандартное ревматологическое обследование выполняли в начале исследования и затем каждые 3 месяца. Метотрексат (МТ) назначался подкожно (п/к) максимально до 20–25 мг в неделю в виде монотерапии или в комбинации с генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). Определяли количество больных, достигших ремиссии (индекс активности псориатического артрита (DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) ≤4), низкой активности болезни (НАБ; 5>DAPSA≤14), минимальной активности болезни (МАОБ) или очень низкой активности болезни (ОМАОБ) хотя бы 1 раз на фоне терапии. Эффективность лечения оценивали в трех группах: в первой проводилась монотерапия МТ (n=19); во второй — комбинированная терапия МТ и ГИБП (n=11); в третью включены 25 больных, отменивших ГИБП к концу наблюдения.

Результаты. Через 24 месяца ремиссия/НАБ по DAPSA наблюдались у 51,5%/16,2%, МАОБ/ОМАОБ — у 58,8%/42,65% пациентов соответственно. В первой группе ремиссия/МАОБ по DAPSA отмечены у 68,4%/90%, во второй — у 81,8%/78,9% больных соответственно. В 3-й группе ремиссия и МАОБ по DAPSA сохранялись в 24% и 32% случаев соответственно.

Заключение. Стратегия T2T при рПсА способствует быстрому достижению и поддержанию в течение 2 лет МАОБ и ремиссии по DAPSA более чем у половины больных. Использование монотерапии МТ и назначение при ее недостаточной эффективности комбинации МТ с ГИБП обеспечивает сопоставимые результаты лечения. Отмена ГИБП приводит к «потере» ремиссии/МАОБ у большинства пациентов.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит, стратегия «лечение до достижения цели», ремиссия, минимальная активность заболевания, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):580–586.

2-YEARS OUTCOMES OF THE TREAT-TO-TARGET STRATEGY IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS

Elena Yu. Loginova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena E. Gubar¹, Polina O. Tremaskina¹,
Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Aim — to study 2 years outcomes of the treat-to-target (T2T) strategy in early psoriatic arthritis (ePsA) patients.

Material and methods. 68 (33 male/35 female) ePsA patients according to CASPAR criteria (mean age — 37.3±10.8 years; PsA duration — 11.0±9.8 months) were included and were observed till 2 years follow-up. At baseline and every 3 months all patients underwent standard clinical examinations. All patients was given mono-therapy with Methotrexate (MTX) s/c or in combination with biological (b) DMARDs. The number of pts achieved remission (DAPSA≤4), low disease activity (LDA) (5>DAPSA≤14), minimal disease activity (MDA) (5/7) or very low disease activity (VLDA) (7/7) at least 1 time were calculated. Analysis were performed into three groups depends on type of therapy: 1st group (19 patients) — MTX-monotherapy; 2nd group (11 patients) — combination MTX with bDMARDs; 3rd group — 25 patients who stopped taken bDMARD by the end of the follow-up.

Results. By 2 years of follow-up remission by DAPSA/LDA/MDA/VLDA was seen in 51.5%/16.2%/58.8%/42.65% of patients accordingly. In the 1st/2nd groups remission by DAPSA was noted in 68.4%/90% and MDA — in 81.8%/78.9% of patients accordingly. In the 3rd group remission by DAPSA/MDA maintained in 24%/32% of patients accordingly.

Conclusion. The T2T strategy is optimal management approach in more than half of the ePsA patients despite of type of treatment within 2 years. The stopped of bDMARD caused a “lost” of remission/MDA in the most of patients.

Key words: early psoriatic arthritis, “treat-to-target” strategy, remission, minimal disease activity, methotrexate, biological DMARD

For citation: Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Tremaskina PO, Glukhova SI, Nasonov EL. 2-years outcomes of the treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):580–586 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-580-586

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у одной трети больных псориазом. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. Ранним (р) ПсА считается при давности заболевания менее 2 лет [2]. Согласно клиническим рекомендациям, алгоритм терапии ПсА складывается из двух основных этапов: первый — это применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), главным образом метотрексата (МТ); второй — назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при недостаточной эффективности сБПВП [3]. В настоящее время для лечения больных ПсА применяется стратегия «Лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target), предусматривающая мониторинг активности болезни и при необходимости усиление терапии каждые 3–6 месяцев [4]. Целью стратегии является достижение минимальной активности болезни (МАБ) или ремиссии по индекс активности псориатического артрита (DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [5, 6]. Эффективность стратегии T2T при рПсА через 1 год после начала лечения была убедительно продемонстрирована в исследованиях TICOPA (The TIGHT Control in Psoriatic Arthritis) [4] и РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) [7]. Показано, что применение ГИБП, особенно на ранней стадии ПсА, позволяет быстро достигать цели терапии и существенно улучшает прогноз заболевания как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [4, 7, 8].

Цель исследования — оценить эффективность применения стратегии T2T при периферическом раннем псориатическом артрите спустя 2 года после начала лечения.

Материал и методы

В исследование включено 68 больных (33 мужчины и 35 женщин) рПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006); средний возраст — $37,3 \pm 10,8$ года, средняя длительность ПсА — $11,0 \pm 9,8$ месяца, медиана длительности псориаза (Пс) — 48 [10; 120] месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом.

Больные обследовались перед началом лечения и затем каждые 3 месяца. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по результатам исследования латерального надмышелка плечевой кости, медиального мышелка бедренной кости, места прикрепления Ахиллова сухожилия. Дополнительно к LEI исследовалось место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных

областей определяли наличие или отсутствие болезненности по градации «да» — 1 или «нет» — 0. Максимальный счет энтезисов — 8. Оценивали число пальцев с дактилитом до начала лечения и через 2 года после начала терапии. Максимальный счет — 20. Определяли функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровень С-реактивного белка (СРБ; мг/л) в сыворотке крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Westergen (мм/ч).

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA. $DAPSA = ЧБС + ЧПС + боль + ОЗП + СРБ$ (мг/дл) [9]. $DAPSA > 28$ соответствовал высокой, от 15 до 28 — умеренной, от 5 до 14 — низкой активности, от 0 до 4 — ремиссии.

Для оценки активности также использовали критерии МАБ: $ЧБС \leq 1$; $ЧПС \leq 1$; PASI (Psoriasis Area Severity Index) ≤ 1 или BSA (Body Surface Area) ≤ 3 ; боль ≤ 15 мм; $ОЗП \leq 20$ мм; $HAQ \leq 0,5$; число воспаленных энтезисов ≤ 1 [5]. Определяли количество больных, достигших МАБ (5 критериев из 7), очень низкой активности болезни (ОНАБ) (7 критериев из 7), низкой активности болезни (НАБ) или ремиссии по DAPSA на фоне терапии через 2 года после начала наблюдения.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (от 0 до 100%). При $BSA > 3\%$ определяли индекс активности и тяжести псориаза PASI (от 0 до 72 баллов). Считали, что $PASI < 5/BSA < 5$ соответствует низкой, $5 \leq PASI < 10/5 \leq BSA < 10$ — умеренной, $PASI > 10/BSA > 10$ — высокой активности псориаза.

Исходно всем пациентам назначали монотерапию МТ в подкожной форме (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 недели до 20–25 мг в неделю. При отсутствии НАБ, ремиссии по DAPSA, а также МАБ через 3–6 месяцев пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг/нед. и ГИБП адалимумабом (АДА) по 40 мг 1 раз в 2 недели или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 24 месяца. При необходимости допускалось однократное внутрисуставное введение бетаметазона.

Комбинацию МТ и ГИБП получали 36 (52,9%) больных, у 25 из них ГИБП был отменен через 6–9 месяцев по административным причинам. Сравнительный анализ эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ с ГИБП через 2 года проведен у 55 пациентов (27 мужчин и 28 женщин) с ПсА; средний возраст $38,2 \pm 11,2$ года.

Статистическая обработка была выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, среднее значение количественных показателей (М) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием двустороннего z-критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот менее 5). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни, анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика всех оцениваемых показателей представлена в таблице 1. До начала лечения у всех пациентов с рПсА отмечался полиартрит умеренной или высокой активности. Медианы соответствующих показателей составили: ЧБС 78 – 8 [5; 13]; ЧПС 76 – 7 [5; 11]; ОЗП – 55 [48; 70] мм; боль – 54 [50; 69] мм; ОЗВ – 56 [48; 68] мм; DAPSA – 29,5 [23,78; 39,16]; СРБ – 16,5 [9; 33] мг/л; СОЭ – 22 [12; 37] мм/ч; число воспаленных энтезисов – 0 [0; 2]; число пальцев с дактилитом – 1 [0; 2]. Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями и ограниченным псориатическим поражением кожи умеренной активности, медианы HAQ и BSA составили 0,75 [0,5; 1,125] и 2 [0,5; 5,0] соответственно.

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

Показатели	До лечения (n=68)	Через 24 мес. (n=68)
ЧБС 78	8 [5; 13]	1 [0; 5]*
ЧПС 76	7 [5; 11]	0 [0; 4]*
ОЗП, мм	55 [48; 70]	10 [0; 47]*
Боль, мм	54 [50; 69]	15 [0; 45]*
ОЗВ, мм	56 [48; 68]	8 [0; 42]*
СОЭ (по Westergren), мм/ч	22 [12; 37]	16 [6; 30]**
СРБ, мг/л	16,6 [9; 33]	4 [1,2; 14,6]*
HAQ	0,75 [0,5; 1,125]	0,125 [0; 0,5]*
BSA, %	2 [0,5; 5,0]	0,5 [0; 2]*
Число энтезисов	0 [0; 2]	0 [0; 0]*
Число дактилитов	1 [0; 2]	0 [0; 0]*
DAPSA	29,7 [24,26; 39,16]	3,85 [0,45; 19,61]*

Примечание: ЧБС 78 – число болезненных суставов из 78; ЧПС 76 – число припухших суставов из 76; ОЗП – оценка заболевания по мнению пациента; ОЗВ – оценка заболевания по мнению врача; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; HAQ – Health Assessment Questionnaire; BSA – Body Surface Area, DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением

После 2 лет терапии наблюдалось статистически значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности рПсА и функционального состояния больных. Через 24 месяца активность заболевания статистически значимо снизилась, медиана DAPSA составила 3,85 [0,45; 19,61]. Индивидуальный анализ активности показал, что до начала терапии у 58,8% больных, включенных в исследование, наблюдалась высокая активность заболевания по DAPSA, у 38,2% – умеренная и у 3% – низкая. К концу 2-го года лечения доля пациентов с низкой активностью по DAPSA статистически значимо увеличилась до 16,2%, а с умеренной активностью – статистически значимо снизилась до 14,7%. Ремиссия отмечена в большинстве случаев – у 51,4% больных. В то же время у 17,6% пациентов сохранялась высокая активность ПсА (табл. 2).

В целом через 24 мес. после начала терапии МАБ была достигнута у 40 (58,8%; $p < 0,001$) больных рПсА, ОНАБ – у 29 (42,65%; $p < 0,001$). Отмечено улучшение функционального состояния и качества жизни больных ПсА, непосредственно связанного с активностью болезни: медиана

Таблица 2. Динамика активности псориатического артрита по DAPSA за 24 месяца терапии, n (%)

Активность ПсА	До лечения (n=68)	Через 24 мес. (n=68)
Ремиссия	0 (0)	35 (51,4)*
Низкая	2 (3)	11 (16,2)**
Умеренная	26 (38,2)	10 (14,7)**
Высокая	40 (58,8)	12 (17,6)*

Примечание: ПсА – псориатический артрит; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением

HAQ статистически значимо снизилась с 0,75 [0,5; 1,125] до 0,125 [0; 0,5].

За 2 года у 13 больных МТ был отменен. 8 из них продолжали принимать НПВП (в 1 случае – с сульфасалазином) и 4 оставались без медикаментозной терапии. Исходно высокая активность по DAPSA отмечалась у 8 (61,5%) пациентов этой группы, умеренная – у 5 (38,5%). Через 24 мес. ремиссия по DAPSA отмечалась у 6 (46,1%) больных, у 3 (23,1%) была низкая и еще у 3 (23,1%) – умеренная активность, высокая активность сохранялась у 1 (7,7%) больного. МАБ и ОНАБ достигли 8 (61,5%) и 6 (46,1%) из 13 пациентов соответственно.

Сравнительный анализ эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ с ГИБП через 2 года проведен у 55 пациентов (27 мужчин и 28 женщин) с ПсА, получавших МТ в течение всего срока наблюдения. Пациенты были разделены на три группы: в первой ($n=19$) проводилась монотерапия МТ; во второй ($n=11$) – комбинированная терапия МТ с ГИБП; в третьей ($n=25$) ГИБП к концу наблюдения были отменены по административным причинам.

Динамика DAPSA за 24 мес. в зависимости от характера проводимой терапии представлена на рисунке 1. В группе монотерапии МТ ($n=19$) ремиссии достигли 68,4% пациентов, низкой активности – 15,8%, умеренная сохранялась у 15,8%, высокой активности не было ни у кого. В группе комбинированной терапии МТ и ГИБП ($n=11$) ремиссии достигли 10 из 11 (91%) больных; в 1 (9%) случае сохранялась умеренная активность. В группе отменивших ГИБП ($n=25$)

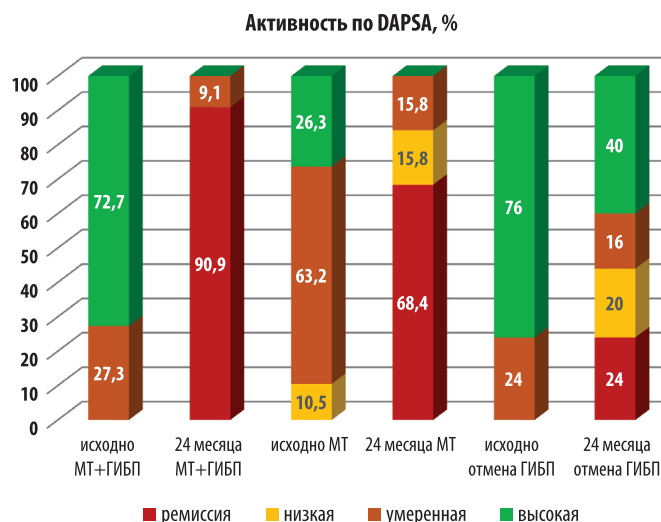


Рис. 1. Динамика активности по DAPSA за 24 мес. в зависимости от характера терапии: МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

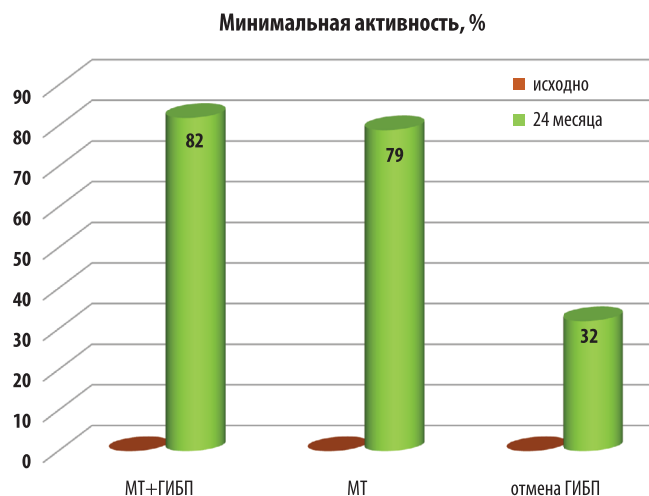


Рис. 2. Частота минимальной активности болезни через 24 мес. в зависимости от характера терапии: MT – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ремиссии достигли лишь 24% больных, низкой активности – 20%, у 16% сохранялась умеренная и у 40% – высокая активность. Статистически значимых различий между группами больных, получавших монотерапию и комбинированную терапию, не было ($p=0,158$), в отличие от пациентов, прекративших лечение ГИБП ($p<0,05$).

МАБ и ОНАБ через 2 года в группе MT достигли 15 (78,9%) и 11 (57,9%) больных, в группе MT+ГИБП – 9 (81,8%) и 7 (63,6%), в группе отменивших ГИБП – только 8 (32%) и 5 (20%) соответственно (рис. 2, 3).

Влияние на дактилит

В начале исследования дактилит был выявлен у 43 из 68 (63,2%) больных, при этом поражение одного пальца наблюдалось у 20,6%; 2 пальцев – у 23,5%; 3 пальцев – у 8,8%; 4 пальцев – у 4,4%; 5 пальцев и более – у 5,9% из них. Через 24 мес. после начала лечения количество пациентов без признаков дактилита возросло с 36,8 до 77,9% (53 из 68) и было статистически значимо выше исходного значения ($p<0,001$; табл. 3). Также уменьшилось число пальцев с дактилитом: поражение одного пальца было отмечено у 11,8%; 2 пальцев – у 5,9%; 3 пальцев – у 2,9%; 4 пальцев – у 1,5% пациентов.

В начале исследования доля больных с признаками дактилита в группах монотерапии MT, комбинированного лечения MT+ГИБП и отмены ГИБП статистически значимо не различалась и составила 63,2%, 63,6% и 56% соответственно ($p=0,76$). Через 2 года дактилит был купирован в группах MT и MT+ГИБП в 100% случаев ($p=0,0187$). В группе пациентов, отменивших ГИБП, доля больных без дактилита возросла с 44 до 56%, однако эта динамика была статистически не значима.

Влияние на энтезит

Среди всех энтезит был выявлен у 38 из 68 (48,5%) пациентов, включенных в исследование. При этом воспаление в одной точке отмечалось у 20,6%; в 2 точках – у 16,2%; в 3 точках – у 10,3%; в 4 точках – у 1,5% больных (табл. 3). Через 2 года доля пациентов без энтезитов



Рис. 3. Частота очень низкой активности болезни через 24 мес. в зависимости от характера терапии: MT – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

Таблица 3. Динамика внесуставных проявлений раннего псориатического артрита (энтезита, дактилита и псориаза) на фоне лечения, n (%)

Показатели	До лечения (n=68)	Через 24 мес. (n=68)
BSA		
<3%	34 (50)	56 (82,4)*
≥3%	34 (50)	12 (17,6)*
Поражение ногтей		
	48 (70,6)	21(30,9)*
Число энтезитов		
нет	35 (51,4)	58 (85,3)*
1	14 (20,6)	8 (11,8)
2	11 (16,2)	2 (2,9)**
3	7 (10,3)	0***
4	1 (1,5)	0
Число дактилитов		
нет	25 (36,8)	53 (77,9)*
1	14 (20,6)	8 (11,8)
2	16 (23,5)	4 (5,9)**
3	6 (8,8)	2 (2,9)
4	3 (4,4)	1 (1,5)
5	3 (4,4)	0
7	1 (1,5)	0

Примечание: BSA – Body Surface Area; * – $p<0,001$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,05$ по сравнению с исходным значением

статистически значимо возросла по сравнению с началом наблюдения с 51,4 до 85,3% (58 из 68) ($p<0,001$). При этом у 8 (11,8%) больных воспаление энтезисов сохранялось только в одной и у 2 (2,9%) – в 2 точках.

В начале исследования доля больных с признаками энтезита в группах монотерапии MT ($n=19$), комбинированного лечения MT+ГИБП ($n=11$) и прекративших терапию ГИБП ($n=25$) статистически значимо не различалась и составила 52,6%, 45,5% и 52% соответственно. К концу 2-го года количество пациентов без энтезита увеличилось во всех группах. Так, на фоне монотерапии MT оно возросло до 89,5% ($p=0,012$), на фоне

комбинированной терапии — до 81,8% ($p=0,079$), у прекративших лечение ГИБП — до 80% ($p=0,037$). При этом статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю не было выявлено как в начале наблюдения, так и через 2 года.

Влияние на псориатическое поражение кожи

Через 2 года после начала терапии медиана BSA статистически значимо уменьшилась с 2 [0,5; 5,0] до 0,5 [0; 2] ($p<0,001$). Доля пациентов с BSA<3% статистически значимо увеличилась с 50 до 82,4%, а с поражением ногтей — уменьшилась с 70,6 до 30,9% (табл. 3). В группах монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП отмечалось уменьшение доли пациентов с BSA≥3% с 47,4 до 15,8% ($p<0,05$) и с 72,7 до 9,1% ($p<0,01$) соответственно. Чистая или почти чистая кожа (BSA<3%) через 24 мес. была у 84,2% и 90,9% больных соответственно. В группе пациентов, отменивших ГИБП, статистически значимого уменьшения площади псориаза через 24 мес. достигнуто не было, хотя доля пациентов с BSA≥3% уменьшилась с 52 до 28%, а число пациентов с BSA<3% увеличилось с 48 до 72%. При оценке влияния характера терапии на псориатическое поражение ногтей через 2 года отмечалась статистически значимая положительная динамика в группах монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП: доля пациентов с поражением ногтей снизилась с 68,4 до 27,8% ($p<0,01$) и с 90,9 до 9,1% ($p<0,001$) соответственно. В группе пациентов, отменивших ГИБП, доля больных с поражением ногтей уменьшилась с 64 до 45,8%, но эта динамика не достигала статистической значимости.

Обсуждение

Результаты 2-летнего наблюдения пациентов с рПсА, получавших терапию в соответствии со стратегией T2T, показали ее эффективность. МАБ и ремиссия по DAPSA были достигнуты более чем у половины больных (в 58,8% и 51,5% случаев соответственно). Полученные нами данные сопоставимы с ранее представленными результатами рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) TICOPA [4] и исследования РЕМАРКА [7], в котором через 1 год после начала терапии МАБ была достигнута у 65,9%, а ремиссия по DAS28 (Disease Activity Score 28) — у 56,8% из 44 больных рПсА.

Дополнительно проведенный в этой работе сравнительный анализ показал сопоставимые результаты монотерапии МТ и назначавшейся при недостаточной ее эффективности комбинации МТ с ГИБП через 1 год: МАБ наблюдалась у 62,5% и 70% больных соответственно [7].

В нашей работе проанализированы данные 68 пациентов с рПсА из исследования РЕМАРКА, доступные через 2 года после начала наблюдения. Комбинированная терапия МТ и ГИБП обеспечивала ремиссию по DAPSA несколько чаще, чем монотерапия МТ (соответственно у 90,9% и 68,4% больных), однако эти различия не достигали статистической значимости, что, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов. Частота МАБ при использовании этих двух вариантов терапии была сопоставима (81,8% и 78,9% соответственно).

Преимущество назначения ГИБП на ранней стадии ПсА показано в ряде РКИ. По данным субанализа РКИ

FUTURE 2 [10], эффективность ингибитора интерлейкина 17А секукинумаба была выше при длительности ПсА до 2 лет. В многоцентровом плацебо-контролируемом РКИ L.J.J. van Mens и соавт. [11] при использовании комбинированной терапии ингибитором фактора некроза опухоли (иФНО) α голимумабом с МТ ремиссия по DAS28 через 22 недели отмечалась в 2 раза чаще, чем на фоне монотерапии МТ (соответственно в 81% и 42% случаев). Менее выраженный ответ на терапию ГИБП и МТ получен в РКИ RESPOND, где длительность ПсА не превышала 4 лет, однако комбинация иФНО-α инфликсимаба с МТ также оказалась более эффективна, чем монотерапия МТ: МАБ отмечена у 58,9% и 24,1% пациентов соответственно [12].

В то же время в наблюдательном исследовании U. Lindström и соавт. [13] на большой выборке пациентов с ПсА (более 15 332 человек) показано, что терапия иФНО-α АДА и инфликсимабом в комбинации с МТ на 50% повышает вероятность достижения ремиссии по DAS28 в течение 1 года лечения по сравнению с монотерапией иФНО-α.

После отмены ГИБП ремиссия к 24 мес. сохранялась лишь в 24% случаев, более чем у половины больных отмечалась умеренная (16%) и высокая (40%) активность ПсА, МАБ достигли лишь треть (32%) больных, ОНАБ — 20%.

У большинства из 13 пациентов, отменивших МТ и принимавших НПВП или оставшихся без лекарственной терапии, через 24 мес. отмечалась ремиссия или низкая активность по DAPSA — у 6 (46,1%) и 3 (23,1%) соответственно. МАБ и ОНАБ достигли соответственно 8 (61,5%) и 6 (46,1%) пациентов из 13. Высокая активность по DAPSA сохранялась лишь у 1 (7,7%) больного.

Результаты настоящего исследования убедительно свидетельствуют об эффективности регулярного (каждые 3 месяца) мониторинга активности болезни и своевременной коррекции проводимой терапии. Даже среди пациентов, отменивших МТ, большинство оставались в статусе ремиссии, НАБ или МАБ. Однако отмена ГИБП привела к обострению ПсА более чем у половины (56%) больных.

У 68 наших пациентов дактилит на момент включения выявлялся в 63%, энтезит — в 48,5% случаев. Через 2 года после начала терапии отмечено существенное снижение частоты этих признаков — у 77,9% и 85,3% больных соответственно они не обнаружены. Уменьшение числа дактилитов и энтезитов по сравнению с данными исследования РЕМАРКА, в котором после 1 года лечения 44 пациентов, проводившегося с соответствии с принципом T2T, произошло статистически значимое уменьшение числа случаев дактилита у 86,4% и энтезита — у 88,6% больных.

При сравнении влияния на дактилит и энтезит различных схем терапии отмечено, что динамика этих внесуставных проявлений ПсА на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП существенно не различалась: через 2 года дактилит был полностью купирован в группах МТ и МТ+ГИБП, а энтезит отсутствовал в 89,5 % и 81,8% случаев соответственно. При этом у больных, отменивших ГИБП, несмотря на статистически значимое уменьшение признаков энтезита в 80% случаев статистически значимого уменьшения числа случаев дактилита выявлено не было, и он отсутствовал только у 56% больных.

В исследовании РЕМАРКА динамика дактилита и энтезита на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+АДА через 1 год также существенно не различалась; при этом у больных, продолжавших монотерапию МТ, дактилит и энтезит через год отсутствовали в 87,5% случаев.

В целом через 2 года после начала терапии достигнуто статистически значимое уменьшение площади поражения кожи псориазом и очищение ногтей. Чистая или почти чистая кожа ($BSA < 3\%$) через 24 мес. в группах монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП была отмечена у 84,2% и 90,9% больных соответственно; доля пациентов с поражением ногтей снизилась с 68,4 до 27,8% ($p < 0,01$) и с 90,9 до 9,1% ($p < 0,001$) соответственно. В группе пациентов, отменивших ГИБП, статистически значимого уменьшения площади псориаза и поражения ногтей к 24 мес. достигнуто не было, хотя доля пациентов с $BSA \geq 3\%$ уменьшилась с 52 до 28%, а доля пациентов с поражением ногтей — с 64 до 45,8%.

Таким образом, наше исследование показало, что стратегия Т2Т в течение 2 лет позволяет достигать и поддерживать ремиссию, низкую активность и МАБ у большинства больных рПсА. Отмена ГИБП приводит к обострению ПсА у большинства больных. Анализ полученных результатов показал, что уже на ранней стадии ПсА можно выделить две группы больных: те, кто отвечает на стандартную терапию НПВП и МТ, и те, кому требуется усиление терапии ГИБП. Терапия МТ в подкожной форме была эффективна у трети пациентов рПсА, и ее отмена не приводила к ухудшению состояния больных в течение периода наблюдения.

Несмотря на очевидную эффективность стратегии Т2Т, необходимо отметить трудоемкость ее применения в реальной клинической практике. Удлинение промежутков между визитами пациентов, достигших ремиссии

или МАБ, позволит уменьшить экономические затраты и оптимизировать ведение больных.

Заключение

Стратегия Т2Т, основанная на регулярном мониторинге активности болезни и коррекции терапии при недостаточной ее эффективности, позволяет быстро достигать МАБ, ОНАБ и ремиссии по DAPSA и сохранять эти результаты в течение 2 лет более чем у половины больных рПсА, оказывает положительное влияние на все проявления ПсА и улучшает функциональное состояние больных. Сравнительный анализ результатов монотерапии МТ и назначавшейся при недостаточной ее эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП, выполненный в группе больных, которые строго придерживались схемы лечения, показал сопоставимую частоту ремиссии (90% к 68,4% больных) и МАБ (81,8% к 78,9% больных). После отмены ГИБП только у четверти (24%) больных сохранялась ремиссия и у трети (32%) — МАБ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.) Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmström G, Larsson PT; Psoriatic Arthritis Group of the Society for Rheumatology. The Swedish early psoriatic arthritis register — 2-year follow-up: A comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(4):668–673.
- 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
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): A UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- 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
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, 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;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22–29. [Korotaeva TV, Loginova EY, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: Data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22–29 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
- Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Седунова МВ, Приставский ИН, и др. Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):695–700. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Sedunova MV, Pristavskiy IN, et al. Influence of the duration of psoriatic arthritis on the achievement of remission and minimal disease activity during therapy with genetically engineered biologic drugs. Data from the all-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):695–700 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-695-700

9. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
10. Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, et al.; FUTURE 2 study group. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):272. doi: 10.1186/s13075-018-1773-y
11. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):610-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746
12. Baranauskaitė A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al.; RESPOND investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: The RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):541-548. doi: 10.1136/ard.2011.152223
13. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Glinborg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1410-1418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220097

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

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

Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Тремаскина П.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>