

Эффективность устекинумаба

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

И.В. РЫЧКОВА¹, О.А. ПРИТУЛО²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер»; 295006, Россия, г. Симферополь, пер. Братьев Спендиаровых, д. 6

² Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»: 294006, Россия, г. Симферополь, бульв. Ленина, д. 5/7

Информация об авторах:

Рычкова Ирина Владимировна – врач-дерматовенеролог клинико-диагностического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер»;

тел. +7 (978) 791-31-59;
e-mail: zkiasskaz@mail.ru

Питуло Ольга Александровна – заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; тел. +7 (978) 713-39-79;
e-mail: 55550256@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Одной из целей терапии псориаза является достижение устойчивой ремиссии. В настоящее время в лечении данного заболевания наиболее эффективны генно-инженерные биологические препараты. Вместе с тем существует определенная доля пациентов, у которых отмечается недостаточная эффективность генно-инженерной биологической терапии. Одной из причин снижения терапевтического ответа у больных псориазом может быть наличие у них метаболического синдрома.

Цель исследования: изучение терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с метаболическим синдромом. Материал и методы: под наблюдением находилось 52 пациента с бляшечным псориазом, получающих терапию устекинумабом: 25/52 (48,0%) пациентов с метаболическим синдромом, 27/52 (52,0%) – без метаболического синдрома. Доля пациентов, достигших PASI75 к 12-й нед., среди больных псориазом с метаболическим синдромом и без него составила 17/25 (68,0%) и 23/27 (85,2%) ($p > 0,05$), соответственно; к 24-й нед. – 15/25 (60,0%) и 25/27 (92,6%) ($p < 0,05$) соответственно; к 48-й нед. – 14/25 (56,0%) и 24/27 (88,9%) ($p < 0,05$).

Вывод: терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без метаболического синдрома, чем у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, терапевтическая эффективность, устекинумаб

Для цитирования: Рычкова И.В., Питуло О.А. Эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом с метаболическими нарушениями. *Медицинский совет*. 2019;12:128-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-128-131>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency ustekinumab

IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS WITH METABOLIC DISORDERS

Irina V. RYCHKOVA¹, Olga A. PRYTULO²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Clinical Dermatovenerologic Dispensary»; 295006, Russia, Simferopol, Bratiev Spendiarovykh Per., 6

² Georgievsky Medical Academy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University»; 294006, Russia, Simferopol, Bulvar Lenina, 5/7

Author credentials:

Rychkova Irina Vladimirovna – Dermatovenerologist, Clinical Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Clinical

Dermatovenerologic Dispensary»; tel. +7 (978) 791-31-59; e-mail: zkiasskaz@mail.ru

Prytulo Olga Alexandrovna – Head of Chair for Dermatology and Venereology with Cos-

metology Module, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University»; tel. +7 (978) 713-39-79; e-mail: 55550256@mail.ru

ABSTRACT

One of the goals of psoriasis therapy is to achieve sustainable remission. Currently, genetically engineered biological drugs are most effective in the treatment of psoriasis. However, there is a certain proportion of patients with insufficient efficiency of genetic engineering biological therapy. One of the reasons for reducing the therapeutic response in patients with psoriasis may be the presence of metabolic syndrome.

Objective: to study the therapeutic efficacy of ustekinumab in patients with psoriasis with metabolic syndrome.

Materials and methods: 52 patients with plaque psoriasis receiving ustekinumab therapy were observed: 25/52 (48.0%) patients with metabolic syndrome, 27/52 (52.0%) – without metabolic syndrome. The proportion of patients who reached PASI75 by the 12th week among patients with psoriasis with and without metabolic syndrome was 17/25 (68.0%) and 23/27 (85.2%) ($p > 0.05$), respectively; 24th week – 15/25 (60.0%) and 25/27 (92.6%) ($p < 0.05$), respectively; 48th week – 14/25 (56.0%) and 24/27 (88.9%) ($p < 0.05$).

Conclusion: therapeutic efficacy of ustekinumab is higher in patients with psoriasis without metabolic syndrome than in patients with metabolic syndrome.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, therapeutic efficacy, ustekinumab

For citing: Rychkova I.V., Prytulo O.A. Efficiency ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis with metabolic disorders. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:128-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-128-131>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов, поражающее 2–3% взрослого населения планеты [1, 2]. Иммунное воспаление в пораженных органах при псориазе инициируется и поддерживается Т-лимфоцитами и дендритными клетками, продуцирующими различные провоспалительные медиаторы, включающие фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон- γ , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, фактор роста эндотелия сосудов и др. Попадая из кожи в системный кровоток, данные цитокины могут усиливать воспалительные явления в других органах, усугубляя дисфункцию эндотелиальных клеток, вызывая развитие оксидативного стресса, неоангиогенеза, гиперкоагуляции [3–5].

Многочисленные исследования убедительно показали наличие ассоциации между псориазом и метаболическим синдромом (МС). По данным разных авторов, распространенность МС в популяции у людей старше 30 лет составляет 10–25%, среди больных псориазом это состояние встречается у 30–40% пациентов [6]. МС включает следующие проявления: абдоминальное ожирение, жировой гепатоз, артериальную гипертензию, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и дислипидемию [7]. Патофизиологической основой большинства процессов, формирующих МС, является воспаление [8–11].

Абдоминальное ожирение относится к наиболее частым компонентам МС. Накопление висцеральной жировой ткани и увеличение объема подкожной клетчатки сопровождаются развитием субклинического воспалительного процесса. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты, формирующие клеточные инфильтраты вокруг жировых долек, стимулируют адипоциты к высвобождению незастерифицированных жирных кислот, продукции различных провоспалительных адипокинов (лептин, резистин, химерин) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6). Таким образом, избыточно развитая белая жировая ткань становится значимым источником ряда медиаторов, способствующих поддержанию системного воспалительного процесса, дальнейшему усилению инсулинорезистентности, гипергликемии, атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции [12–15].

Эффективность терапии больных псориазом с МС может быть существенно ниже за счет наличия системного воспаления, более высокого уровня провоспалительных цитокинов в крови и коже.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией. Препарат обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. Он блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая активацию иммунных клеток, в частности антигенспецифическую дифференцировку Т-хелперов 1 и 17 типа. Таким образом, устекинумаб прерывает развитие иммунного воспаления при псориазе [16].

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 52 пациента с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз»: 36/52 (69,2%) мужчин, 16/52 (30,8%) женщин, средний возраст – $46,0 \pm 10,3$ года, продолжительность заболевания – $22,5 \pm 8,8$ года. Оценка тяжести псориаза проводилась с использованием индекса PASI (Psoriasis area severity index – индекс распространенности и тяжести псориаза). Медиана PASI у пациентов составила 30,8 [21,9–40,2]. Безопасность применения препарата оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторингов лабораторных показателей (с интервалом 12 нед.): общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин). Диагноз МС устанавливали по основному признаку – индексу массы тела (ИМТ) ≥ 30 и по наличию хотя бы 2 критериев из дополнительных: артериальная гипертензия, уровень глюкозы ≥ 8 ммоль/л, индекс атерогенности ≥ 3 . Были сформированы две группы: группа I – 25 больных псориазом с МС, медиана PASI 31,2 [21,4–40,5]; группа II – 27 пациентов с псориазом без МС, медиана PASI 30,3 [29,8–41,2]. Медиана массы тела пациента в группе I составила 115,4 кг [106,2–125,3], в группе II – 80,4 кг [67,7–91,5] (табл.).

Все больные получали устекинумаб в виде монотерапии, интервал между первой и второй инъекцией составил 4 нед., затем препарат вводился каждые 12 нед. Пациентам с массой тела ≥ 100 кг, согласно официальной инструкции, выполняли подкожные инъекции раствора устекинумаба в дозе 90 мг, с массой тела < 100 кг – 45 мг. Оценка эффективности терапии проводили на 12, 24 и 48-й нед. лечения по

- **Таблица.** Динамика индекса PASI у пациентов групп I и II в процессе терапии
- **Table.** Dynamics of PASI index in group I and II patients in the course of therapy

Показатель	X [$x_{0,25}$ - $x_{0,75}$]		Разница между показателями групп I и II (%)	Значение p value
	Группа I	Группа II		
Масса тела пациента, кг	115,4* [106,2–125,3]	80,4* [67,7–88,5]	30,3	0,009
Доза устекинумаба, мг/кг веса	0,78* [0,65–0,82]	0,56* [0,49–0,68]	28,2	0,029
PASI, 0 нед.	31,2 [21,4–40,5]	30,3 [19,8–41,2]	2,9	0,921
PASI, 12-я нед.	11,3 [7,4–15,1]	7,3 [4,2–9,7]	35,4	0,066
Δ PASI, 12-я нед., отн., %	63,8 [49,7–73,1]	75,9 [49,1–86,0]	-12,1	0,134
PASI, 24-я нед.	11,7* [8,7–14,3]	3,8* [1,8–5,7]	67,5	0,002
Δ PASI, 24-я нед., отн., %	62,5* [49,8–72,4]	87,5* [66,8–92,7]	-25,0	0,014
PASI, 48-я нед.	11,9* [8,9–14,5]	4,9* [2,5–5,8]	58,8	0,011
Δ PASI, 48-я нед., отн., %	61,9* [48,4–71,9]	83,8* [64,3–91,1]	-26,1	0,017

Примечание: X – медиана, $x_{0,25}$ – нижний квартиль, $x_{0,75}$ – верхний квартиль; Δ PASI – разница между исходным значением индекса PASI и на этапе лечения; * – статистически значимая разница при сравнении группы больных псориазом с MC и без MC.

индексу PASI и DLQI – дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ или The Dermatology Life Quality Index). Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы в начале и в течение всей терапии. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS 13.0 for Windows (SPSS, Inc). Для сравнения данных между группами больных применяли χ^2 критерий Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доза устекинумаба в пересчете на единицу массы тела была статистически значимо выше в группе I, чем в группе II, – 0,78 мг/кг [0,62–0,85] и 0,56 мг/кг [0,48–0,64] ($p < 0,05$) соответственно.

Динамика индекса PASI у пациентов обеих групп представлена в таблице. Статистически значимые различия между значением PASI у больных псориазом с MC и без MC появились на 24-й нед. – 11,7 [8,7–14,3] и 3,8 [1,8–5,7] ($p < 0,05$) соответственно; сохранились на 48-й нед. – 11,9 [8,9–14,5] и 4,9 [2,5–5,8] ($p < 0,05$) соответственно.

Доля больных псориазом с MC и без MC, достигших PASI75 (снижение индекса PASI на 75% и более от исход-

ного значения) на 12-й нед. терапии, составила 17/25 (68,0%) и 23/27 (85,2%) ($p > 0,05$) соответственно (рис. 1). К 24-й нед. лечения PASI75 достигли 15/25 (60,0%) пациентов в группе I и 25/27 (92,6%) больных в группе II ($p < 0,05$). На 48-й нед. терапии доля больных псориазом с MC и без MC, достигших PASI75, составила 14/25 (56,0%) и 24/27 (88,9%) ($p < 0,05$) соответственно.

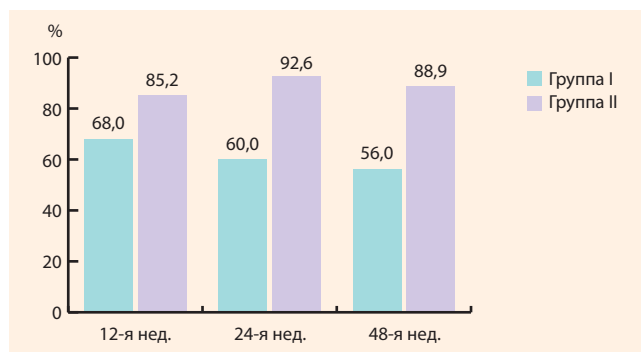
Индекс качества жизни у пациентов до начала терапии составил 18, к 12-й нед. – 6, к 24-й – 3, к 48-й нед. терапии – 1 (рис. 2).

Нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей крови и мочи, требующих отмены препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было.

Полученные нами данные показывают, что терапевтическая эффективность устекинумаба у пациентов с псориазом без MC имеет тенденцию к нарастанию в период с 12-й до 24-й нед. терапии и незначительно изменяется к 48-й нед. лечения. У больных псориазом с MC отмечается постепенное снижение эффективности терапии с 12-й до 48-й нед. лечения. По-видимому, избыточно развитая белая жировая ткань у пациентов с MC является мощным дополнительным источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, поддерживающих воспалительный процесс в пораженной коже, что снижает эффективность лечения и способствует развитию вторичной неэффек-

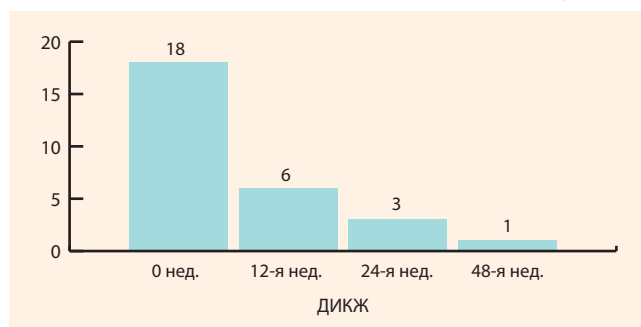
- **Рисунок 1.** Доля пациентов групп I и II, достигших PASI75 на 12-й, 24-й и 48-й нед. терапии

- **Figure 1.** The proportion of group I and II patients achieving PASI75 at therapy weeks 12, 24 and 48



- **Рисунок 2.** Динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) больных псориазом на терапии препаратом устекинумаб

- **Figure 2.** Dynamics of Dermatology Life Quality Index (DLQI) in patients with psoriasis receiving Ustekinumab therapy



тивности терапии («ускользанию» терапевтического ответа). В связи с этим необходим научный поиск углубленно-го изучения патогенеза как на генном, так и на иммуно-логическом уровне для коррекции на конечные точки эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

Устекинумаб обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении больных бляшечным псориазом.

Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без МС, чем у больных с МС.

Доля пациентов с псориазом в сочетании с МС, достигших PASI75, на 24-й и 48-й нед. лечения устекинумабом ниже, чем больных псориазом без МС (68,0% и 60,0%, 85,2% и 88,9% соответственно).

Препарат устекинумаб обладает благоприятным профилем безопасности.



Поступила/Received 05.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luan L., Han S., Wang H., Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:278–284.
2. Николашина О.Е., Бакулев А.Л. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2015;11(3):421–423. [Nikolashina O.E., Bakulev A.L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov journal of medical scientific research.* 2015;11(3):421–423.] (In Russ.)
3. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;4(4):20–26. [Khairutdinov V.R., Belousova I.E., Males A.V. Immune pathogenesis of psoriasis. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2016;4(4):20–26.] (In Russ.)
4. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2006;1(1):14–19. [Dovzhansky S.I., Pinson I.Ya. Genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis. *Grown. Journ. coin. and veneric. diseases.* 2006;1(1):14–19.] (In Russ.)
5. Frieder J., Ryan C. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:678–693.
6. Machado-Pinto J. et al. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8–14.
7. Абдельлатиф А.М., Шишова Т.А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;1–1:1346. [Abdellatif A.M., Shishov T.A. Metabolic syndrome and its influence on cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Modern problems of science and education.* 2015;1–1:1346.] (In Russ.)
8. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390.
9. Renato S., Daniela A., Renata N. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An. Bras. Derma.* 2018;93(2):222–228.
10. Росете-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Понич Е.С. и соавт. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017;8(8):33–38. [Rosete-Pidal E.A., Kruglova L.S., Ponich E.S. et al. Therapy of patients with psoriasis with concomitant metabolic syndrome with biological therapy drugs: predictors of effectiveness and potential risks. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2017;8(8):33–38.] (In Russ.)
11. Притуло О.А., Кауд Дия. Клинико-биохимические особенности течения псориазической болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(4):170–174. [Prytulo O.A., Kaud Diya. Clinical and biochemical features of the course of psoriatic disease associated with metabolic syndrome. *Tauride medical and biological Bulletin.* 2012;15(4):170–174.] (In Russ.)
12. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., Targher G. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17:217.
13. Wolk K., Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:305–317.
14. Chau Yee N.G. et al. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *Journal of Dermatology.* 2017:1–5.
15. Stefanadi E., Dimitrakakis G., Chaloumas D., Punjabi N., Dimitrakaki I., Punjabi S., Christodoulos I. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2018;10:9.
16. Strober et al. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):851–860.