

Современный взгляд на лечение псориатической болезни. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения

Е.В. Свечникова , <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

Резюме

В статье представлен современный взгляд на патогенез псориаза, рассмотрен подход к ведению пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, сформулированы основные особенности лечения генно-инженерными биологическими препаратами разных групп: ингибиторами ФНО-альфа, IL-17, IL-23. Также проанализированы данные литературы об основных особенностях, показаниях, противопоказаниях и побочных эффектах, связанных с применением генно-инженерных препаратов. Изучен опыт лечения, описанный в отечественных и зарубежных научных изданиях. Были рассмотрены подходы к лечению пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза в сочетании с сопутствующими коморбидными патологиями, также были оценены особенности лечения генно-инженерными биологическими препаратами из разных групп. Кроме того, в работе приведены результаты собственных наблюдений, полученных при лечении пациентов с распространенным псориазом и сопутствующей коморбидной патологией такими биологическими препаратами, как секукинумаб (10 пациентов), наталиумаб (5 пациентов), гуселькумаб (7 пациентов). Приведены схемы обследования пациентов, режимы дозирования каждого препарата, оценена эффективность, переносимость и проанализированы полученные осложнения во время лечения каждым препаратом, оценены скорость и устойчивость терапевтического эффекта каждого из них. С появлением новых данных о патогенезе и лечении псориаза появились дополнительные возможности для пациентов получать своевременную помощь, длительно поддерживать заболевание в стадии ремиссии и повышать качество жизни, независимо от выраженности и стадии патологического процесса, а также от особенностей анамнеза и наличия коморбидных состояний.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, коморбидные заболевания, генно-инженерная биологическая терапия

Для цитирования: Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Современный взгляд на лечение псориатической болезни. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):216–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis

Elena V. Svechnikova , <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

Abstract

The article presents a modern view on the pathogenesis of psoriasis, considers an approach to management of patients with extensive moderate to severe psoriasis, sets out the key features of treatment with genetically engineered biological drugs of different groups: TNF-alpha, IL-17, IL-23 inhibitors. Literature data on the key features, indications, contraindications, and side effects associated with the use of genetically engineered drugs have also been analysed. The experience of using therapies described in domestic and foreign research publications was examined. Approaches to the treatment of patients with moderate to severe psoriasis combined with concomitant comorbid pathologies were discussed, and the features of treatment with genetically engineered biological drugs of different groups were also evaluated. In addition, the publication contains the results of our

own observations obtained in the treatment of patients with extensive psoriasis and concomitant comorbid pathology using such biological drugs as secukinumab (10 patients), netakimab (5 patients), guselcumab (7 patients). The schemes of patient investigation, dosage regimens for each drug are given, their efficacy and tolerability are evaluated, and complications acquired during treatment with each drug are analysed, the speed and stability of the therapeutic effect provided by each of them are evaluated. In connection with the emergence of new data on the pathogenesis and treatment of psoriasis, patients have increasing opportunities to receive timely care, maintain disease remission for a long time and improve the quality of life regardless of the severity and stage of the pathological process, as well as of the history and presence of comorbid conditions.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbid diseases, genetically engineered biological therapy

For citation: Svechnikova E.V., Zhufina S.E. A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):216–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – заболевание известное человечеству не одно столетие, но до настоящего момента оно является не полностью изученным и не найдено лекарство для полного его излечения. 100 лет назад псориаз признали неизлечимым, рецидивирующим, ремиттирующим состоянием кожи, при соответствующей терапии которого возможно добиться ремиссии. В настоящее время в связи с изучением патогенеза дерматоза значительно изменился подход к выбору метода терапии псориаза. Если раньше псориаз рассматривался как изолированное кожное заболевание, то в настоящее время данное утверждение считается устаревшим. Установлено, что его патогенез связан с иммуноопосредованными системными механизмами. Выявлена связь псориаза с другими заболеваниями, в первую очередь, с псориатическим артритом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, депрессией и др. психоэмоциональными нарушениями. При подборе метода лечения учитывают фенотип псориаза и историю предшествующего лечения, клиническую тяжесть и психосоциальное воздействие, наличие псориатического артрита и других сопутствующих заболеваний, планы зачатия и индивидуальные предпочтения и цели лечения. Эффективный подход к лечению, признающий многогранный характер болезни, должен быть гибким и индивидуальным, поскольку это хроническое заболевание, и потребности пациентов меняются с течением времени [1].

Эволюция методов лечения псориаза за последнее столетие показала высокий уровень более глубокого исследования патогенеза заболевания. Появление возможности применения в клинической практике генно-инженерной биологической терапии в корне перевернуло подход к ведению пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также в данной группе пациентов стало реальным достижение цели «чистая кожа» (PASI 90 и PASI 100) [2].

С 2000-х годов можно начать отсчет периода, когда стали активно проводиться клинические исследования первых биологических препаратов для лечения псориаза, и стало возможным их применение в клинической практике. Генно-инженерные биологические препараты

(ГИБП) – белковые молекулы, механизм действия которых направлен на определенные компоненты иммунной системы, которые участвуют в патогенезе псориаза: ФНО- α , ИЛ-12/23, ИЛ-17, ИЛ-23, Т- и В-лимфоциты. Таким образом, ряд ГИБП являются селективными ингибиторами синтеза провоспалительных цитокинов и активности лимфоцитов, они оказывают избирательное воздействие на механизмы иммунной системы без влияния на клетки других органов и систем. При выборе метода лечения пациента с псориазом применяется пошаговый подход с учетом тяжести и характера течения заболевания, наличия сопутствующих и коморбидных патологий, поражения суставов, анамнеза, переносимости и эффективности базисной терапии. Топические препараты рекомендованы пациентам с легкой степенью заболевания и локальным поражением кожного покрова. При низкой эффективности, частых рецидивах, при наличии поражений кожи на «сложных» участках, таких как складки, гениталии, волосистая часть головы, ногтевые пластины, ладони и подошвы, где высыпания с трудом поддаются лечению топическими средствами и могут значительно ухудшать качество жизни пациента, больных переводят в группу со средней или тяжелой степенью тяжести псориаза. В таком случае необходимо рассматривать другие методы терапии (фототерапия или базисная противовоспалительная терапия метотрексатом, циклоспорином, ацитретинном). Для назначения биологических препаратов или препаратов из группы «малых молекул» может послужить низкая эффективность базисной терапии или ее плохая переносимость. Однако у 11–35% пациентов, получающих ГИБП впервые, препарат может быть неэффективен, в течение первого года лечения могут развиваться побочные эффекты. Но в настоящее время мы имеем возможность подобрать более подходящий препарат для продолжения лечения и достижения поставленных целей [3].

Исследование механизма действия циклоспоринона А в лечении псориаза подтвердило, что псориаз относится к заболеваниям, опосредованным Т-клеточными иммунными нарушениями. Исходя из этого, первые биопрепараты, разработанные для лечения псориаза, были нацелены на Т-лимфоциты. Алефасепт (Alefacept) стал первым биологическим препаратом для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести, он был

одобрен FDA в 2003 г. Он представлял собой полностью человеческое моноклональное антитело, связывающееся с CD 2 лимфоцитами, и обладал двойным механизмом действия: блокировал взаимодействие между антигеном, ассоциированным с функцией лейкоцитов (LFA)-3 и CD 2, и тем самым препятствовал активации и пролиферации Т-клеток, и вызывал апоптоз активированных Т-клеток памяти. По результатам III фазы клинических испытаний адефасепт показал хорошую переносимость и безопасность, однако он имел низкие показатели эффективности: PASI 75 достигали лишь 33% пациентов, а ремиссия с показателем не выше PASI 50 сохранялась в течение 7–10 мес. В 2011 г. препарат был снят с производства в виду своей низкой эффективности и появлением альтернативных биологических препаратов [4].

В Великобритании в 2003 г. для лечения псориаза был одобрен эфализумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1, направленное против CD11a, α -субъединицы LFA-1. Препарат показал эффективность PASI 75 лишь в 30%, однако выявленное осложнение в виде прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при длительном применении эфализумаба привело к выведению препарата с рынка к 2009 г. [5].

Признание такого цитокина как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) ключевым эффекторным звеном в патогенезе хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний (этанерцепт – рекомбинантный человеческий белок к TNF-рецептору) стал первым ингибитором ФНО- α , одобренным в 2004 г. для терапии псориаза и псориатического артрита. В 2005 г. был зарегистрирован еще один препарат из этой группы – адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело IgG1). С 2006 г. одобрен инфликсимаб (химерное мышино-человеческое моноклональное антитело IgG1) для лечения тяжелого псориаза. Позже были разработаны цертолизумаб пегол и голимумаб. Терапия данными препаратами расширила терапевтические возможности для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом и значительно повысила качество жизни пациентов.

Все препараты показали высокую эффективность в отношении псориаза и псориатического артрита, которую до того момента не удавалось получить, применяя лекарственные препараты из имеющегося арсенала. Наиболее эффективным препаратом, особенно в отношении псориатического артрита, по результатам метаанализа был признан инфликсимаб, однако с ним связана большая вероятность развития таких нежелательных явлений, как серьезные инфекции и инфузионные реакции. Всем препаратам данной группы присущи редкие, но потенциально тяжелые побочные эффекты: рассеянный склероз, застойная сердечная недостаточность, оппортунистические инфекции, туберкулез и красная волчанка. Эффект «кусользания» для данной группы препаратов связан с появлением нейтрализующих антител, что приводит к снижению клинического ответа. По последним данным также стало известно, что анти-ФНО- α агенты могут вызывать псориатические высыпания или усугу-

блять течение ранее выявленного псориаза у 0,6–5,3% пациентов. По данным современной литературы, наиболее часто провоцирует появление псориатических высыпаний инфликсимаб (52,6–62,5%), для остальных препаратов данной группы также был отмечен подобный побочный эффект: адалимумаб – 14,4–34%, этанерцепт – 12–29%, цертолизумаб пегол – 1% и голимумаб – 0,5% [6]. Одной особенностью и неоспоримым преимуществом обладает препарат цертолизумаб пегол: он демонстрирует минимальную плацентарную передачу от матери к младенцу и может применяться для лечения беременных или планирующих беременность женщин [7].

Устекинумаб (одобрен FDA в 2009 г.) – полностью человеческое моноклональное антитело Ig1k, которое специфично связывается с общей единицей белка p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Ингибируя биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, он предотвращает связывание p40 с рецептором ИЛ-12R β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Долгосрочная эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом оценивались в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PHOENIX 2 на протяжении 5 лет. Было показано, что к 244-й неделе были достигнуты следующие показатели индекса PASI для дозировки 45 мг и 90 мг: PASI 75 – 76,5 и 78,6%, и PASI 90 – 50,0 и 55,5%. На 264-й неделе частота событий, связанных с безопасностью, не увеличивалась, и в целом была сопоставима между группами дозирования и между пациентами с корректировкой дозировки и без нее. Препарат показал хорошую переносимость, безопасность и эффективность. Также на основании данного исследования был сделан вывод о том, что эффект лечения в виде PASI 75 не всегда удовлетворяет пациентов, что явилось толчком для разработки новых препаратов, которые будут более эффективны для достижения цели «чистая кожа» и сохранения более длительной ремиссии [8].

В настоящее время из группы ингибиторов ИЛ-23 для лечения псориаза, помимо устекинумаба, доступны гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб, их особенностью является то, что их действие нацелено на субъединицу p19 ИЛ-23. К 16 нед. терапии показатели ответа PASI 75/90/100 для гуселькумаба в дозе 100 мг составили 91,2, 73,3 и 37,4% соответственно, а для рисанкизумаба в дозе 150 мг – 90,8, 74,8 и 50,7%. На 28-й нед. частота ответа на тилдракизумаб в дозе 100 мг по PASI 75/90/100 составила 77, 54 и 23% соответственно. Препараты отличались хорошей переносимостью. Основными побочными эффектами были назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, головная боль и усталость [9–11].

Гуселькумаб с 2017 г. был одобрен FDA для лечения псориаза средней тяжести и тяжелого течения и вошел в клиническую практику, а в 2019 г. был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов (старше 18 лет) с псориазом средней и тяжелой степени и псориатическим артритом. В клинических иссле-

дованиях эффективность и безопасность гуселькумаба сравнивали с адалимумабом (VOYAGE 1, VOYAGE 2), устекинумабом (NAVIGATE), секукинумабом (ECLIPSE), иксекизумабом (IXORA-R).

В исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 эффективность терапии оценивалась по индексам PASI, IGA, DLQI, ведению дневника признаков и симптомов псориаза (PSSD). Безопасность определялась путем сбора информации о нежелательных явлениях, контролем лабораторных показателей и определением уровня антител к гуселькумабу. По всем индексам для оценки эффективности гуселькумаб превзошел плацебо и адалимумаб: гуселькумаб превзошел ($p < 0,001$) плацебо на 16 нед. – 85,1 против 6,9% (по оценке IGA) и 73,3 против 2,9% (улучшение показателя PASI на 90% или больше от исходного уровня). Гуселькумаб также превосходил адалимумаб ($p < 0,001$) по IGA 0/1 и PASI 90 на 16 нед. (85,1 против 65,9% и 73,3 против 49,7%), на 24 нед. (84,2 против 61,7% и 80,2 против 53,0%) и 48 нед. (80,5 против 55,4% и 76,3 против 47,9%). На 24-й и 48-й нед. улучшение значения индекса DLQI по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших DLQI 0/1, были значительно выше для гуселькумаба по сравнению с адалимумабом ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших 0 баллов по шкале PSSD при приеме гуселькумаба и адалимумаба, составляла 36,3 и 21,6% на 24 нед., а значительно лучший ответ на гуселькумаб сохранялся на 48 нед. ($p < 0,001$) [12, 13].

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование NAVIGATE показало следующие результаты: индекс IGA 0/1 был выше у пациентов, рандомизированных для приема гуселькумаба по сравнению с устекинумабом (1,5 против 0,7, $p < 0,001$). Ответ с PASI 90 на 28 нед. был выше в группе гуселькумаба, чем в группе устекинумаба (48,1 против 22,6%, $p < 0,001$). Большая часть пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с устекинумабом, достигла PASI 90 (51,1 против 24,1%, $p < 0,001$) и PASI 100 (20,0 против 7,5%, $p < 0,001$), а также оценка DLQI 0/1 (38,8 против 19,0%) на 52 нед. [14].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, контролируемом компаратором, ECLIPSE индекс PASI 90 на 48 нед. у пациентов, получавших гуселькумаб, показал лучший результат, чем секукинумаб (84 против 70%, $p < 0,001$). PASI 75 на 48 нед. – 84,6% пациентов в группе гуселькумаба по сравнению с 80,2% пациентов в группе секукинумаба; PASI 100 к 48 нед. – 58,2% в группе гуселькумаба против 48,4% в группе секукинумаба; IGA 0 – 62,2% против 50,4% и IGA 0/1 – 85,0 против 74,9%. Было установлено, что положительный клинический эффект быстрее достигался в группе секукинумаба, но терапия гуселькумабом показала более высокую долгосрочную эффективность лечения [15].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах IXORA-R иксекизумаб был более эффективным, чем гуселькумаб на 1-й нед. лечения (среднее улучшение PASI по сравнению с исходным уровнем составило 34 против 17%). Через 12 нед. доля пациентов, достигших PASI 100 для иксекизумаба и гуселькумаба, составила 41 и 25% соответственно

($p < 0,001$). На 24-й неделе гуселькумаб и иксекизумаб дали одинаковые ответы PASI 100 (52 против 50%, $p = 0,41$) [16].

При изучении иммуноопосредованных воспалительных реакций при псориазе выявлена ассоциация с Т-лимфоцитами (Th). Обнаруженные аутоантитела, связанные с псориазом, – кателицидин LL37 и ADAMS-подобный белок – способствуют продуцированию IL-23 дендритными клетками, который впоследствии стимулирует Th17 к синтезу IL-17 [17]. Вскоре после открытия в качестве провоспалительного цитокина IL-17 он был признан вовлеченным в патогенез псориаза. Было показано, что IL-17 взаимодействует с интерфероном- γ , стимулируя продуцирование провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и IL-8 в кератиноцитах. Это ассоциируется с обнаружением клеток Th17 и Th1 в повышенном количестве в коже у больных с псориазом [18]. По этой причине современные терапевтические стратегии теперь сосредоточены на разработках новых агентов, ингибирующих IL-23 или IL-17. С 2015 г. три антагониста пути IL-17 были одобрены для лечения псориаза: секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб. Иксекизумаб и секукинумаб нацелены на IL-17A, а бродалумаб – на субъединицу рецептора IL-17RA. Иксекизумаб и секукинумаб применяются также при лечении псориатического артрита. Бимекизумаб – новый препарат в этом классе, который одновременно ингибирует как IL-17A, так и IL-17F. В настоящее время ожидаются результаты 3-й фазы клинических исследований.

Исследования 3-й фазы секукинумаба продемонстрировали благоприятную эффективность и профили безопасности. В исследовании CLEAR почти у 80% пациентов после лечения секукинумабом был достигнут ответ PASI 90 на 16 нед. по сравнению с 58% в группе, получавшей устекинумаб [19].

Секукинумаб продемонстрировал эффективность и безопасность при полном спектре проявлений псориаза, включая псориатический артрит еще в 3-х рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях: FIXTURE ($n = 1306$), SCULPTURE ($n = 965$), ERASURE ($n = 738$).

В FIXTURE пациенты получали секукинумаб по стандартной схеме терапии до 52 нед., а вторая группа сравнения получала этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед., а затем 1 раз в нед. до 52 нед. или плацебо до 16 нед. В ERASURE пациенты получали секукинумаб в стандартном режиме дозирования до 52 нед. или плацебо до 16 нед. В исследовании SCULPTURE пациенты получали секукинумаб по рекомендованной производителем схеме до 12 нед., а затем исследуемые были рандомизированы в зависимости от тяжести заболевания и характера ответа на лечение либо к режимам с фиксированным интервалом, либо к повторному лечению по мере необходимости.

При анализе данных, полученных в результате вышеперечисленных исследований, удалось сделать вывод о том, что терапия секукинумабом привела к стойкой ремиссии псориаза и снизила общий уровень системного воспаления. Об этом говорят такие факты, как снижение веса у пациентов, получавших секукинумаб, что, в свою очередь, снижает нагрузку на сердечно-сосудистую систе-

му и уменьшает риск развития инсулинорезистентности и в целом благоприятно влияет на лечение псориаза. Уровни мочевой кислоты снизились за 52 нед. лечения секукинумабом как в общей популяции, так и у пациентов с повышенным исходным уровнем мочевой кислоты. Снижение уровня С-реактивного белка у пациентов, получавших секукинумаб, подтверждает снижение уровня системного воспаления при лечении данным препаратом, а его нейтральное влияние на уровень печеночных ферментов и показателей липидного обмена повышает его профиль безопасности [20].

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А (ИЛ-17А), который находится непосредственно в тканях, в крови и в других биологических жидкостях. Препарат показал благоприятный профиль безопасности и эффективности у пациентов с псориазом, псориазическим артритом и анкилозирующим спондилоартритом [21].

Были выявлены специфические нежелательные явления, связанные с ингибированием ИЛ-17: повышенный риск кожно-слизистого кандидоза и риск развития воспалительного заболевания кишечника, но нет увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, демиелинизирующими расстройствами, активным туберкулезом или реактивации латентного туберкулеза [22].

За последнее десятилетие наука сделала огромный прорыв в изучении патогенеза псориаза и, как следствие, был изменен подход к ведению больных псориазом и были разработаны новые лекарственные препараты, которые показывают высокую эффективность и несомненно повышают качество жизни пациентов. Очень важно, чтобы пациенты смогли своевременно получить необходимую помощь и лечение, имели доступ к разным методам терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

В отделении дерматовенерологии и косметологии поликлиники №1 Управления делами Президента Российской Федерации генно-инженерные биологические препараты применяются с 2017 г. для лечения взрослых пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, страдающих псориазическим артритом. В настоящее время мы имеем возможность назначать препараты из группы ингибиторов ИЛ-17А (секукинумаб (Козэнтикс), иксекизумаб (Талс), нетакимаб (Эфлейра) и ингибиторов ИЛ-23 (гуселькумаб (Тремфея).

Перед началом лечения все пациенты проходят обследование, рекомендованное европейским гайдлайном по лечению больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами. В первую очередь определяем степень тяжести поражения кожи, ее придатков и суставов, для этого проводится подсчет дерматологических индексов (PASI, BSA/PGA) и оценивается степень влияния заболевания на уровень качества жизни пациента с помощью подсчета индекса DLQI. Собирая медицинский анамнез, важно уточнить наличие ранее выявлен-

ных злокачественных новообразований, инфекций (туберкулез и другие очаги хронических инфекций), болезни Крона и других хронических заболеваний, наличие аллергических реакций и прием медицинских препаратов (в т. ч. прием женщинами оральных контрацептивов). Проводится тщательный осмотр всех новообразований кожи и слизистых оболочек с целью исключения злокачественных опухолей. Проверяется необходимость вакцинации. Также необходимо исключить туберкулез легких, для чего проводится рентгенография органов грудной клетки, проба Манту или диаскин-тест, по необходимости рекомендуется консультация фтизиатра. Лабораторные обследования включают клинический анализ крови, обследование на гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, С-реактивный белок, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин) и другие биохимические показатели крови с учетом сопутствующей патологии (общий холестерин и липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевины и мочевая кислота), клинический анализ мочи и тест на беременность для женщин. Во время лечения проводится объективная оценка заболевания (подсчет индексов PASI/BSA/PGA, DLQI), регулярный медицинский осмотр с акцентом на злокачественные новообразования, инфекции, тестирование на туберкулез, лабораторный контроль перед началом лечения выполняется перед каждой инъекцией препарата [23].

Рассмотрим особенности лечения некоторыми генно-инженерными биологическими препаратами, которые мы смогли самостоятельно оценить в ходе ведения пациентов.

Секукинумаб (Козэнтикс) в настоящее время получают 10 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, псориазический артрит. Секукинумаб назначен в дозе 300 мг согласно инструкции по применению препарата в виде подкожных инъекций, инициирующий курс составляет 5 еженедельных инъекций, в дальнейшем терапия продолжается 1 раз в 4 нед. Есть пациенты, получающие лечение более года. В результате анализа истории болезни пациентов, получающих секукинумаб более года, было сделано несколько выводов. Важным моментом является безопасность и высокая эффективность лечения секукинумабом. Из осложнений чаще всего встречались ОРВИ, протекающие в легкой степени, у одного пациента во время лечения был диагностирован окклюзивный тромбоз поверхностной вены левой верхней конечности, еще у одного пациента отмечалась бактериальная инфекция подмышечных и паховых складок, которая была купирована местной терапией. Повышение уровня печеночных ферментов отмечалось эпизодически во время лечения у тех пациентов, у которых изначально была тенденция к завышению данных показателей и у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией (нарушение углеводного и жирового обмена). Эффективность препарата высокая: уже после 1-й инъекции пациенты отмечали уменьшение зуда, полное или частичное купирование болей в суставах. В течение инициирующего курса заболевание переходило в стационарную

стадию и концу первого месяца лечения удавалось достигнуть результата PASI 90 и PASI 100. Особенно быстрый регресс высыпаний отмечался на коже волосистой части головы и в области половых органов, учитывая, что данная локализация псориазических бляшек считается трудно поддающейся лечению. Оценить рост здоровых ногтевых пластин удавалось уже через 1 мес. после начала лечения секукинумабом. Индекс качества жизни к концу инициации показывал минимальное влияние или полное отсутствие влияния заболевания на качество жизни пациента. На *рис. 1–5* отражена динамика кожного процесса нескольких пациентов. Представленные наблюдения демонстрируют высокую клиническую эффективность препарата Козэнтис (секукинумаб) в терапии пациентов с тяжелым течением псориаза и псориазическим артритом [24–27].

Нетакимаб – новый отечественный препарат из группы ингибиторов IL-17A, который получают 5 пациентов в возрасте от 26 до 48 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, псориазический артрит. На сегодняшний момент мы смогли оценить динамику заболевания после 52-недельного курса лечения. Стоит отметить, что практически у всех пациентов были выявлены сопутствующие коморбидные псориазу патологии: нарушение углеводного и липидного обмена, ожирение, гипертоническая болезнь. Схема лече-

ния нетакимабом представляет собой курс инициации в виде еженедельных подкожных инъекций в дозировке 120 мг в течение 3 нед. и последующими инъекциями препарата 1 раз в 4 нед. в дозировке 120 мг п/к. Серьезных осложнений у пациентов на фоне лечения за период наблюдения отмечено не было, переносимость лечения у данной группы пациентов была хорошая. Лабораторный контроль проводился перед каждой инъекцией, у одного пациента в течение 1-го мес. лечения отмечался несколько повышенный уровень печеночных ферментов, что было связано с одномоментным началом приема протеина, при отмене которого уровень печеночных трансаминаз пришел в норму. Положительная динамика на фоне терапии наблюдалась уже после первой инъекции препарата в виде уменьшения болевого синдрома в суставах и отсутствия прогрессирования со стороны кожного процесса. В стационарную стадию заболевание переходило в течение курса инициации, а к 12-й нед. удалось достигнуть PASI 90–PASI 100. Один пациент отмечал сохранение эпизодических болей в суставах. Индекс качества жизни постепенно повышался, что говорит об уменьшении влияния заболевания на жизнь пациента, благоприятствовал этому также тот факт, что наблюдался быстрый регресс высыпаний на социально-значимых участках кожи (лицо, кисти, волосистая часть головы). За 12-недельный период лечения отмечалось начало роста здоровых ногтевых

- **Рисунок 1.** Динамика лечения секукинумабом пациента Б. с тяжелым распространенным псориазом (вид со спины)
- **Figure 1.** Response to secukinumab treatment in patient B. with extensive severe psoriasis (back view)



- **Рисунок 2.** Динамика лечения секукинумабом пациента Б. с тяжелым распространенным псориазом (вид спереди)
- **Figure 2.** Response to secukinumab treatment in patient B. with extensive severe psoriasis (frontal view)



● **Рисунок 3.** Динамика лечения секукинумабом пациентки А. с распространенным псориазом средней степени тяжести (грудь, живот)

● **Figure 3.** Response to secukinumab treatment in patient A. with extensive moderate psoriasis (chest, abdomen)



● **Рисунок 4.** Динамика лечения секукинумабом пациентки А. с распространенным псориазом средней степени тяжести (голова)

● **Figure 4.** Response to secukinumab treatment in patient A. with extensive moderate psoriasis (head)



- **Рисунок 5.** Динамика лечения секукинумабом пациента Г. с тяжелым распространенным псориазом
- **Figure 5.** Response to secukinumab treatment in patient G. with extensive severe psoriasis



- **Рисунок 6.** Динамика лечения нетакимабом пациента с тяжелым распространенным псориазом
- **Figure 6.** Response to inetakimab treatment in a patient with extensive severe psoriasis



пластин. На *рис. 6* отражена динамика лечения пациента, получавшего лечение препаратом нетакимаб [28].

Лечение препаратом гуселькумаб получают 7 пациентов в возрасте от 28 до 62 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, псориатический артрит. Режим дозирования: 1-я подкожная инъекция в дозировке 100 мг, 2-я подкожная инъекция осуществляется через 4 нед. после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. На настоящий момент мы смогли оценить динамику заболевания после 12-недельного курса лечения. При выборе препарата ГИБТ учитывалось наличие сопутствующих коморбидных состояний у пациента. В клинических исследованиях гуселькумаб

показал хорошие результаты именно для этой группы пациентов. Серьезных осложнений у пациентов на фоне лечения за период наблюдения отмечено не было, переносимость лечения хорошая. В стационарную стадию перевести псориаз удалось спустя 4 нед. от начала лечения, а стойкий эффект PASI 90 и PASI 100 отмечался к 12 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие новых звеньев патогенеза псориаза и, как следствие, разработка новых генно-инженерных препаратов для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и для пациентов, которым не подошла

базисная терапия, стали значимыми достижениями современной медицины. Врачи получили возможность качественно оказывать помощь пациентам с таким сложным социально-значимым заболеванием, как псориаз и в корне поменять подход к псориазу как к болезни, которая поражает не только изолированно кожный покров, а является системным аутоиммунным состоянием с поражением внутренних органов, которое может привести к серьезным последствиям для здоровья без своевременного лечения. Достижение цели «чистая кожа» в сочетании с высоким профилем безопасности лечения стало новым приоритетом для врачей и пациентов. Благодаря

ГИБП появилась возможность помочь пациентам бороться с психосоциальными последствиями псориаза. В приоритете теперь индивидуальный подход к ведению болезни, охватывающий принципы прогнозирования, профилактики, персонализированной терапии и участия пациентов в лечении. Однако в настоящее время наиболее актуальными проблемами являются доступность к данному виду лечения, необходимость раннего начала терапии и предотвращение осложнений.



Поступила / Received 25.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2022
 Принята в печать / Accepted 12.03.2022

Список литературы / References

- Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00052. <https://doi.org/10.2340/00015555-3386>.
- Kimball A.B., Gieler U., Linder D., Sampogna F., Warren R.B., Augustin M. Psoriasis: Is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(9):989–1004. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03705.x>.
- Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z.N., Ashcroft D.M., Barker J.N.W.N. et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632–2640. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.208>.
- Jenneck C., Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):411–420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386357/>.
- Seminara N.M., Gelfand J.M. Assessing long-term drug safety: Lessons (re) learned from raptiva. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(1):16–19. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.01.001>.
- Li S.J., Perez-Chada L.M., Merola J.F. TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2019;4(2):70–80. <https://doi.org/10.1177/2475530318810851>.
- Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>.
- Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szarapy P.O., Wasfi Y., Chan D. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371–1383. <https://doi.org/10.1111/bjd.13469>.
- Nogueira M., Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:212594. <https://doi.org/10.7573/dic.212594>.
- Witjes H., Khatri A., Diderichsen P.M., Mandema J., Othman A.A. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;107(2):435–442. <https://doi.org/10.1002/cpt.1624>.
- Blauvelt A., Sofen H., Papp K., Gooderham M., Tyring S., Zhao Y. et al. Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: A pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2305–2312. <https://doi.org/10.1111/jdv.15862>.
- Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E.M., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.-K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
- Reich K., Griffiths C.E.M., Gordon K.B., Papp K.A., Song M., Randazzo B. et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):936–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.040>.
- Langley R.G., Tsai T.-F., Flavin S., Song M., Randazzo B., Wasfi Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2017;178(1):114–123. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
- Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31773-8).
- Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A., Jarell A., Reich K., Maari C. et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1348–1358. <https://doi.org/10.1111/bjd.18851>.
- Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. <https://doi.org/10.1038/nri3707>.
- Pfaff C.M., Marquardt Y., Fietkau K., Baron J.M., Lüscher B. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Sci Rep.* 2017;7(1):15631. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15892-7>.
- Blauvelt A., Reich K., Tsai T.-F., Tyring S., Vanaclocha F., Kingo K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60–69.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013>.
- Gerdes S., Pinter A., Papavassilis C., Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):533–541. <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>.
- Atzeni F., Carriero A., Boccassini L., D'Angelo S. Anti-IL-17 Agents in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Immunotargets Ther.* 2021;10:141–153. <https://doi.org/10.2147/ITT.S259126>.
- Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>.
- Nast A., Spuls P.I., van der Kraaij G., Gisondi P., Paul C., Ormerod A.D. et al. European S₂-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):1951–1963. <https://doi.org/10.1111/jdv.14454>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Опыт применения секукинумаба у пациента с распространенным вульгарным псориазом тяжелого течения и псориазическим артритом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(3):97–102. <https://doi.org/10.17116/klinderma2018173103>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Experience in the use of secukinumab in a patient with severe extensive psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2018;17(3):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2018173103>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Клинический случай: лечение пожилого пациента с распространенным вульгарным псориазом тяжелого течения генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаба. *PMJ.* 2018;8(II):113–117. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Klinicheskij_sluchay_lechenie_poghilogo_pacienta_srasprostrannennym_vulygarnym_psoiazom_tyaghelego_techeniya_genno-inghenernym_biologicheskim_preparatom_sekukinumab/.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Королева М.А. Клинические наблюдения: особенности ответа на лечение генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаба (Козэнтис) пациентов разных возрастных категорий с псориазом. *Вестник российской академии естественных*

- наук. 2019;(1);66–72. Режим доступа: https://raen.info/upload/redactor-files/maket_2019_01.pdf.
- Svechnikova E.V., Zhufina S.E., Koroleva M.A. Clinical observations: peculiarities of response to the treatment of genetic engineering biological preparation of secukinumab (cosentics) of patients with psoriasis of different age categories. *Bulletin of Russian Academy of Natural Sciences*. 2019;(1);66–72. (In Russ.) Available at: https://raen.info/upload/redactor-files/maket_2019_01.pdf.
27. Жуфина С.Е., Фомин К.А., Свечникова Е.В. Анализ коморбидных состояний у пациентов с псориазом и переносимости лечения генно-инженерными биологическими препаратами и метотрексатом. *Фарматека*. 2021;28(8):20–26. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.20-26>.
- Zhufina S.E., Fomin K.A., Svechnikova E.V. Analysis of comorbid conditions and tolerability of treatment with genetically engineered biological drugs and methotrexate in patients with psoriasis. *Farmateka*. 2021;28(8):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.20-26>.
28. Мерзликina Н.А., Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Современная терапия псориаза с позиции системного воспаления: опыт применения препарата Эфлейра. *Фарматека*. 2021;28(8):34–41. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.34-41>.
- Merzlikina N.A., Svechnikova E.V., Zhufina S.E. Modern therapy of psoriasis from the point of view of systemic inflammation: experience of using the drug Efleira. *Farmateka*. 2021;28(8):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.34-41>.

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru

Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; svetlanagufina@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina, Dermatovenerologist, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com