

Опыт применения ингибитора интерлейкина-23 гуселькумаба у пациентов с тяжелым псориазом и влияние заболевания на психоэмоциональный фон

Е.В. Свечникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

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

² Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание, не только приводящее к поражению кожи и ее придатков, но и ассоциированное с сопутствующими системными заболеваниями, включая поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые патологии, заболевания почек, метаболический синдром и изменения со стороны нервной системы. Не так давно был введен термин, объединяющий псориаз и сопутствующие коморбидные заболевания, – псориазная болезнь. В последнее время особое внимание уделяется оценке психоэмоционального состояния и качеству жизни больных псориазом, которые несут бремя хронического заболевания. Отмечено, что любое заболевание существенно ухудшает качество и уровень жизни пациента и может привести к социальной и профессиональной стигматизации и дискриминации, ряду ограничений. Псориазная болезнь признается мультисистемным воспалительным заболеванием, рекомендуется целостный подход к лечению с упором на сопутствующие заболевания, включая психическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – один из самых удобных, позволяющий оценить степень тяжести бремени хронических кожных заболеваний, в том числе псориаза, на повседневную деятельность человека. Выявлена корреляция между степенью тяжести псориаза, наличием сопутствующих заболеваний, особенно псориазной артрита, и уровнем DLQI. Индекс DLQI выше у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения; легкой степени тяжести (низкий индекс PASI), но с поражением социально значимых участков кожного покрова (лицо, кисти и стопы, волосистая часть головы, половые органы, ногтевые пластины); у имеющих активные проявления псориазной болезни в виде сопутствующих заболеваний, что усложняет выбор препарата для лечения. Доступность и эффективность схем лечения современными препаратами играют не последнюю роль в психоэмоциональном состоянии пациентов. Сегодня в лечении псориаза активно используются биологические препараты, которые обладают рядом преимуществ в сравнении с препаратами базисной противовоспалительной и фототерапии и, соответственно, имеют большую эффективность и представляют ценность для пациентов, которые в повседневной жизни испытывают эмоциональный дискомфорт от хронического заболевания кожи. Целью данной статьи было изучение распространенности и характера патологий психического и психиатрического характера у пациентов с псориазом, возможного улучшения DLQI у пациентов с псориазом, использующих биологический препарат из группы ингибиторов интерлейкина-23 гуселькумаба.

Ключевые слова: псориазная болезнь, системное воспаление, псориаз, гуселькумаб, качество жизни

Для цитирования: Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ. Опыт применения ингибитора интерлейкина-23 гуселькумаба у пациентов с тяжелым псориазом и влияние заболевания на психоэмоциональный фон. *Медицинский совет.* 2024;18(2):68–74. <https://doi.org/10.21518/ms2024-051>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with interleukin-23 inhibitor guselkumab using in patients with severe psoriasis and the impact of the disease on the psycho-emotional background

Elena V. Svechnikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina¹, <https://orcid.org/0000-0001-5694-2847>, svetlanagufina@gmail.com

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

² Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease that leads not only to damage to the skin and its appendages, but is also associated with concomitant systemic diseases, including damage to the musculoskeletal system, cardiovascular pathologies, kidney disease, metabolic syndrome and changes in the nervous system. Not long ago, a term was introduced to unite psoriasis and concomitant comorbid diseases – psoriatic disease. Recently, special attention has been paid to assessing the psycho-emotional state and quality of life of patients with psoriasis who bear the burden of a chronic disease. It is no secret that any skin disease significantly worsens the quality and standard of life of the patient and can lead to social and professional stigma

and discrimination, and a number of restrictions. Psoriatic disease is recognized as a multisystem inflammatory disease and a holistic approach to treatment is recommended, focusing on comorbidities, including mental health, psychosocial well-being and quality of life. The Dermatological Life Quality Index (DLQI) is one of the most convenient indices that allows you to assess the severity of the burden of chronic skin diseases, including psoriasis, on a person's daily activities; a correlation was found between the severity of psoriasis, the presence of concomitant diseases, especially psoriatic arthritis and the DLQI level. DLQI is higher in patients with moderate to severe psoriasis, in patients with mild psoriasis (low PASI index), but with damage to socially significant areas of the skin (face, hands and feet, scalp, genitals, nail plates), in patients with active manifestations of psoriatic disease in the form of concomitant diseases, which complicates the choice of drug for treatment. The availability, effectiveness, and treatment regimens of modern drugs play an important role in the psycho-emotional state of patients. Today the biological drugs have been actively used in the treatment of psoriasis, which have a number of advantages compared to drugs of basic anti-inflammatory therapy and phototherapy, and, accordingly, are more effective and are of value for patients who experience emotional discomfort from a chronic skin disease in everyday life. The purpose of this article was to study the prevalence and nature of mental and psychiatric pathologies in patients with psoriasis, the possible improvement of DLQI in patients with psoriasis using a biological drug from the group of interleukin-23 inhibitors guselkumab.

Keywords: psoriatic disease, systemic inflammation, psoriasis, guselkumab, quality of life

For citation: Svechnikova EV, Zhufina SE. Experience with interleukin-23 inhibitor guselkumab using in patients with severe psoriasis and the impact of the disease on the psycho-emotional background. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(2):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-051>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, основными патологическими проявлениями которого являются воспаление, гиперпролиферация эпидермиса, нарушение его созревания и сосудистые изменения. Псориазная болезнь – это общий термин, используемый для описания многих проявлений псориаза, псориазного артрита (ПсА) и связанных с ним сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, почек, метаболический синдром. Распространенность этого заболевания среди всего населения планеты – около 2%, в разных странах она колеблется от 0,51 до 11,43%. Почти у 1/3 пациентов с псориазом развивается ПсА – наиболее часто встречающееся сопутствующее заболевание [1]. Псориазная болезнь оказывает большое влияние на качество жизни пациентов и легко приводит к социальным и психологическим расстройствам, таким как чувство неполноценности, депрессия и тревога, может стать причиной социальной и профессиональной стигматизации и дискриминации, инвалидности [2].

Псориазная болезнь как заболевание с хроническим течением часто требует длительного лечения, основными целями которого являются достижение клинической ремиссии и замедление прогрессирования заболевания. Кроме того, в рекомендациях по лечению псориаза признается мультисистемным воспалительным заболеванием, подчеркивается целостный подход к его лечению с упором на сопутствующие заболевания, включая психическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни. Однако, несмотря на недавние достижения в лечении псориаза и псориазной болезни (например, с помощью биологических агентов), остаются проблемы и недостатки в лечении, которые включают недостаточное лечение, своевременный доступ к специалистам и биологической терапии и раннее выявление коморбидных заболеваний [3–5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И РОЛЬ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Имунопатогенез псориаза сложен и в первую очередь обусловлен аберрантным иммунным ответом, который дополнительно модифицируется взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. В развитии псориаза участвуют эпигенетические факторы, иммунные клетки и активация цитокинов [6]. Лежащие в основе патогенеза механизмы включают сложное взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системой. Т-клетки взаимодействуют с дендритными клетками, макрофагами и кератиноцитами, что может быть опосредовано секретруемыми ими цитокинами – фактором некроза опухоли α (TNF- α), интерфероном (IFN) γ , интерлейкином (IL) 17, IL-22, IL-23 и IL-1 β . Многие из этих цитокинов стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов, что поддерживает цикл хронического воспаления. Механизм развития воспаления при псориазе связан с активацией плазмоцитозидных дендритных клеток, продуцирующих провоспалительный цитокин IFN- α , который активирует миелоидные дендритные клетки в сочетании с IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-6. Эти активированные миелоидные дендритные клетки продуцируют IL-12 и IL-6, которые соответственно активируют Т-хелперы (Th) 1 и Th17-клетки. После начала этот цикл воспаления продолжается хронически, так как активированные клетки Th1 продуцируют TNF- α , а клетки Th17 – IL-17A, IL-17F и IL-22. Эти цитокины дополнительно активируют кератиноциты, которые продуцируют различные цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, которые способствуют продолжающемуся провоспалительному ответу [7].

Метаболический синдром является наиболее частым сопутствующим заболеванием при псориазе и фактором

риска сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смерти пациентов с псориазом. Хотя точная причинно-следственная связь между этими двумя расстройствами полностью не установлена, основная патология, связывающая псориаз и метаболический синдром, по-видимому, включает перекрытие генетической предрасположенности и воспалительных путей. Нарушение регуляции иммунного сигнального пути IL-23 – Th-17 занимает центральное место в обеих патологиях и может иметь ключевое значение для повышения предрасположенности к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям у людей с псориазом и без него. Таким образом, биологические методы лечения псориаза, которые прерывают эти сигналы, могут не только уменьшить псориазическое воспалительное бремя, но и снизить риск развития атеросклероза и кардиометаболических заболеваний.

Ось IL-23 – Th17 является движущей силой воспаления кожи и сосудов. При псориазе воспалительный каскад инициируется в коже, где кератиноциты активируют дендритные клетки. Активация последних и экспрессия IL-23 в присутствии трансформирующего фактора роста- β , IL-6 и IL-1 β стимулируют дифференцировку Th17 и поддержание фенотипа. После этого активированные клетки Th17 секретируют IL-17A, IL-22 и TNF- α , что приводит к образованию псориазических бляшек и развитию провоспалительной петли обратной связи.

Также известно, что ось IL-23 – Th17 участвует в патогенезе атеросклероза. Уровни циркулирующих Th17 и IL-17 значительно выше у пациентов с атеросклерозом по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. Более того, уровни IL-23 и IL-23R выше в атеросклеротических бляшках по сравнению с непораженными сосудами. Предполагается, что локально IL-17, продуцируемый эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, стимулирует выработку провоспалительных молекул в аутокринно-паракринной регуляторной петле IL-17, способствуя инициации и поддержанию воспалительного каскада, приводящего к развитию атеротромботических сосудистых поражений. Кроме того, в исследовании «случай – контроль» SNP в гене IL-23R был значимо связан с риском и тяжестью атеросклероза [8].

Совсем недавно в некоторых исследованиях была выдвинута гипотеза о том, что иммунная система и воспаление могут играть роль в развитии неврологических и психических расстройств, в том числе шизофрении. Кроме того, была высказана гипотеза о роли провоспалительных цитокинов и сигнального пути Th17 в патогенезе шизофрении. По некоторым данным, дофамин стимулирует секрецию IL-17 при некоторых психиатрических патологиях. Классически считается, что гипотеза дофамина объясняет психотические симптомы при шизофрении: положительные симптомы предположительно связаны с высокими уровнями дофамина в полосатом теле, а отрицательные – со снижением функции дофамина как в префронтальной коре, так и в мезокортикальном пути. Таким образом, дофаминергические ингибиторы представляют собой важную веху в лечении заболеваний.

Наличие этого общего иммунологического субстрата может привести к тому, что биологические агенты, нацеленные на иммунные молекулы, могут стать новыми терапевтическими альтернативами шизофрении. Интересно, что предполагалось наличие общей генетической предрасположенности между псориазом и шизофренией. В соответствии с хромосомой 6 имеются области основной восприимчивости как к псориазу, так и к шизофрении, на бр21.3 и бр22.1 соответственно. В недавнем метаанализе выявлено, что у пациентов с шизофренией на 45% выше вероятность появления псориаза по сравнению с группой людей без данного диагноза. N. Bernardini et al. приводят клинический случай лечения пациента с сопутствующим диагнозом псориаза тяжелой степени и шизофрении генно-инженерной биологической терапией (ГИБП) из группы ингибиторов IL-23 гуселькумабом. В данном случае PASI100 удалось достичь к 3-му месяцу лечения. Авторы пришли к выводу, что гуселькумаб эффективен и безопасен при лечении псориаза у больных шизофренией и требуется дальнейшее изучение применения ГИБП у данной группы пациентов [9].

Изучение иммунопатогенеза псориаза послужило толчком к развитию новой эры системной терапии псориаза. Пациентам с псориазом от умеренной до тяжелой степени обычно требуется системная терапия, отдельно или в сочетании с местными препаратами и (или) фототерапией. Однако традиционная системная терапия имеет ряд проблем в отношении безопасности и ассоциирована с высокими рисками развития осложнений из-за токсического воздействия на печень и почки. С одобрением в 2003 г. первого биологического препарата возможности лечения псориаза средней и тяжелой степени значительно улучшились, поскольку длительное использование биологических препаратов показывает лучшую переносимость и безопасность по сравнению с другими системными методами лечения. Биологические препараты, обычно используемые для лечения псориаза средней и тяжелой степени, включают ингибитор TNF адалимумаб (утверждение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2008 г.); ингибиторы IL-17 секукинумаб (одобрен в 2015 г.) и иксекизумаб (одобрен в 2016 г.); ингибитор IL-12/23 устекинумаб (одобрен в 2009 г.); ингибиторы IL-23 гуселькумаб (одобрен в 2017 г.) и рисанкизумаб (одобрен в 2019 г.) [10].

При выборе препарата для лечения пациентов с псориазом и ПсА немаловажную роль играют такие факторы, как выживаемость препарата или устойчивость лечения, определяемая как время между началом и прекращением лечения, является мерой общей биологической эффективности и безопасности. В предыдущих исследованиях псориаза выживаемость при применении устекинумаба была в целом выше, чем у секукинумаба, адалимумаба и иксекизумаба. В эпоху гуселькумаба кумулятивная вероятность выживаемости препарата через 18 мес. составляла 91,1% для гуселькумаба, 82,0% для иксекизумаба и 79,9% для секукинумаба [11].

IL-23 представляет собой гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединиц p19 и p40. Он является

важнейшим компонентом патогенеза псориаза [12]. Первым одобренным биологическим препаратом для ингибирования пути IL-23/Th17 был устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело против общей субъединицы p40 цитокинов IL-12 и IL-23, за которым последовало одобрение нескольких ингибиторов IL-17. Хотя эти методы лечения эффективны, последующее открытие IL-23 в качестве главного регулятора клеток Th17 привело к разработке нескольких антагонистов субъединицы p19 IL-23, которые избирательно ингибируют IL-23, не нарушая его функцию [13]. На данный момент FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) одобрены три ингибитора субъединицы p19 IL-23 – гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб. Еще один препарат, мирикизумаб, находится на стадии 3 разработки.

Гуселькумаб (Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA, USA) – первый препарат своего класса, одобренный FDA и EMA в 2017 г. для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная или фототерапия. Он представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против субъединицы IL-23/p19 IL-23, которое вводится в виде подкожной инъекции в дозе 100 мг на 0-й, 4-й неделе, а затем каждые 8 нед. Субъединица p19 является общей для цитокинов IL-23 и IL-39. Ее блокада теоретически может нейтрализовать как IL-23, так и IL-39 – еще один провоспалительный цитокин. Клиническая эффективность гуселькумаба при лечении псориаза средней и тяжелой степени была установлена в 8 клинических исследованиях 3-й и 4-й фазы: VOYAGE 1 (837 пациентов), VOYAGE 2 (993 пациента), NAVIGATE (872 пациента), ECLIPSE (1048 пациентов), ORION (78 пациентов), IXORA-R (1027 пациентов), POLARIS (119 пациентов) и NCT02325219 (192 пациента) [14], на основании которых были получены положительные результаты в отношении эффективности гуселькумаба по сравнению с плацебо, ингибиторами TNF- α , IL-12/23, IL-17, эфирами фумаровой кислоты, высокий профиль безопасности, особенно в районах, эндемичных по туберкулезу. Также препарат оказался эффективен в отношении среднетяжелого и тяжелого псориаза и ПсА.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ИХ ПРОЯВЛЕНИЯ

Псориаз связан не только с болезненными, изнурительными, очевидными физическими симптомами, но и с психическими нарушениями и увеличением распространенности депрессии среди пациентов, страдающих псориазом различной степени тяжести. Бремя псориаза, снижающее качество жизни пациента, связанное со здоровьем, почти эквивалентно бремени пациентов с онкологическими заболеваниями. Выбор препарата и его эффективность в отношении клинических проявлений псориаза значительно влияют на сопутствующие состояния.

Клиническая практика и клинические испытания часто оценивают тяжесть псориаза по степени и интенсивности (эритема, шелушение и инфильтрация) поражения кожи, что определяется индексом PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Тяжесть псориаза также можно измерить путем оценки качества жизни и бремени псориаза с точки зрения пациентов. Согласно современным представлениям по ведению и лечению псориаза, требуется оценка PASI и DLQI (Dermatological Life Quality Index). Иногда у пациентов с низкими значениями индекса PASI довольно высокий балл опросника DLQI. В соответствии с этим пробелом исследование, проведенное Национальным фондом псориаза, показало, что 30% пациентов с умеренным псориазом получали исключительно местное лечение, в то время как 24–36% из них считали, что их не лечили [15].

В Китае в одноцентровом ретроспективном исследовании у 4125 пациентов с хроническим бляшечным псориазом (1523 из них – женщины) тяжесть заболевания оценивали с помощью PASI, который определялся врачом, и DLQI – анкеты для самостоятельного заполнения для оценки качества жизни пациентов, страдающих кожными заболеваниями. Анкета состояла из 10 вопросов, охватывающих 6 аспектов жизни: повседневная деятельность, досуг, симптомы и чувства, личные отношения, работа и учеба, лечение заболевания. Средний возраст всех участников составил $40,16 \pm 15,71$ года, средняя длительность заболевания – $8,50 \pm 8,67$ года, средний показатель PASI – $8,86 \pm 8,14$. Примерно 50% пациентов сообщили об ухудшении качества жизни от умеренной до тяжелой степени ($DLQI > 5$). Для оценки результатов были проведены два корреляционных анализа для обнаружения соответствия между PASI и DLQI. У части пациентов корреляция между DLQI и PASI варьировала от умеренной до низкой ($r = 0,37, P < 0,001$), однако практически не имела значения у субъектов с серьезными нарушениями качества жизни ($DLQI > 10, r = 0,16, P < 0,001$). Кроме того, было обнаружено, что 7,7% пациентов с легкой формой заболевания ($PASI < 3$) и 14,1% пациентов со средней степенью тяжести ($PASI 3–10$) сообщили о $DLQI > 10$. В целом эти результаты показывают, что согласованность между PASI и DLQI была плохой и PASI может не полностью отражать тяжесть заболевания. Это говорит о том, что следует обратить внимание на пациентов с более низким PASI. Согласно современным рекомендациям, пациенты с более низким PASI скорее всего будут чаще получать только местное лечение, даже если DLQI указывает на тяжелое заболевание. Следовательно, PASI не может полностью оценить влияние тяжести заболевания, что приводит к недостаточному лечению [16].

Также немаловажным моментом является выбор инструмента, с помощью которого будет проводиться оценка интенсивности влияния кожного заболевания на жизнь пациента. В проведенном в Великобритании исследовании, в котором приняли участие 28 взрослых, страдающих хронической экземой и псориазом, сравнили мнения пациентов о DLQI и Skindex-29. Участники в целом были удовлетворены объемом и структурой обеих анкет,

однако большинство предпочли Skindex-29 из-за простоты понимания и включения предметов, связанных с различными эмоциями. Участники сообщили, что обе анкеты не отражали важные аспекты их жизни, например, влияние на профессиональные отношения. Участники отметили ограничения обоих показателей, но в целом почувствовали, что Skindex-29 лучше отражает их жизненный опыт.

Недавний систематический обзор показал, что качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), у людей с псориазом значительно ухудшается, особенно у молодых людей и женщин. Другие исследования документально подтвердили влияние псориаза на профессию (выбор карьеры и решения), семью (отношения, время, близость и т. д.), сексуальную жизнь и образование [17].

Осведомленность пациентов о своем заболевании, особенностях течения, методах лечения и возможных осложнениях, комплаенс, совместное обсуждение возможных перспектив в терапии может положительно отразиться на психоэмоциональном состоянии пациентов с псориазом, снизить тревожность и установить доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом.

В онлайн-опросе Psoriasis and Beyond («Псориаз и не только») приняли участие 4978 респондентов с псориазом и ПсА (30% от общего количества) умеренной и тяжелой степени из 20 стран: Австралии, Азии, Европы и Америки. В целом 69% опрошенных пациентов с псориазом слышали, что их заболевание является частью системного заболевания, а 60% – о термине «псориатическое заболевание». Несмотря на это, распознавание общих проявлений и сопутствующих заболеваний, связанных с псориатической болезнью, было низким. Среди пациентов, страдающих только псориазом ($n = 3490$), 38% дали положительный результат скрининга с использованием инструмента эпидемиологического скрининга псориаза (PEST), что указывает на потенциальный ПсА; 48% пациентов сообщили, что их заболевание оказало очень большое или чрезвычайно большое влияние на качество жизни (DLQI 11–30), только 13% пациентов сообщили об отсутствии влияния заболевания на качество жизни (DLQI 0–1). Большинство пациентов в своей жизни сталкивались со стигмой и дискриминацией (82%), а также с негативным влиянием на отношения (81%), 59% пациентов не участвовали в определении целей лечения совместно с лечащим врачом: 58% всех пролеченных пациентов ($n = 4757$) и 64% пролеченных пациентов с сопутствующим ПсА ($n = 1409$) были удовлетворены своим текущим лечением.

Эффект от современных методов лечения псориаза и ПсА зависит от его типа: 52% пациентов достигли чистой кожи с помощью текущего режима лечения, в то время как 67% считали, что достижение чистой кожи возможно. Самая высокая доля чистой кожи была зарегистрирована у пациентов с псориазом, которые в настоящее время получают биологические препараты (67%), за ними следуют другие системные препараты (57%) и фототерапия (52%), а также пациенты с псориазом и ПсА, в настоящее время получающие иммунодепрессанты (77%) или биологические препараты (72%), 75% пациентов всегда следовали

советам своего медицинского работника, 65% считали, что могут связаться со своим медицинским работником, если это необходимо, и 65% чувствовали, что медицинский работник их слушает.

A.W. Armstrong et al. в недавнем систематическом обзоре описали диапазон и глубину взглядов и переживаний пациентов с псориазом и ПсА: страдают от неконтролируемых и продолжающихся потрясений, отягощены психической нагрузкой, испытывают стыд и осуждение, деморализованы неадекватностью и бременем терапии, обретают контроль и принимают уверенные решения о лечении [18].

Согласно исследованиям VOYAGE 1 и 2, при оценке эффективности гуселькумаба отмечается значительное улучшение DLQI в группе гуселькумаба уже к 16-й неделе (среднее изменение – 11,2 против 0,6) по сравнению с группой плацебо, как и доля пациентов, достигших показателя DLQI 0–1 (отсутствие влияния псориаза на качество жизни), – оба $P < 0,001$. На 24-й и 48-й неделе улучшение значения индекса DLQI по сравнению с исходным уровнем, также как и доля пациентов, достигших DLQI 0–1, были значительно выше для гуселькумаба по сравнению с адалимумабом ($P < 0,001$) [19]. В исследовании NAVIGATE показатель DLQI 0–1 (38,8 против 19,0%) был достигнут на 52-й неделе. Это исследование выявило, что гуселькумаб является выгодным вариантом лечения пациентов с псориазом, которые не ответили на устекинумаб к 16-й неделе.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В отделении дерматовенерологии и косметологии Поликлиники №1 Управления делами Президента Российской Федерации пациенты проходят лечение средне-тяжелого и тяжелого псориаза с применением ГИБП из различных групп. С 2020 г. под нашим наблюдением находились 4 пациента с диагнозом «распространенный псориаз среднетяжелого и тяжелого течения», у 3 из них диагностирован ПсА. Все пациенты мужского пола в возрасте 31 года, 50, 54 и 64 лет, с длительным анамнезом псориаза (более 10 лет), опытом системной терапии метотрексатом и (или) фототерапии. Один пациент получал ингибитор IL-17, со временем было отмечено ускользание эффекта и развитие осложнения в виде кандидоза складок. Важно отметить, что все пациенты имели сопутствующие заболевания, поражающие сердечно-сосудистую систему: гипертоническая болезнь (у 3 пациентов), ишемическая болезнь сердца (1 пациент), хроническая сердечная недостаточность (1 пациент), нарушение сердечного ритма (1 пациент); метаболические нарушения в виде гиперхолестеринемии (4 пациента), гиперурикемии (4 пациента), атеросклеротического поражения сосудов (3 пациента), инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений 2-го типа (1 пациент).

На момент обращения к врачу-дерматовенерологу все пациенты имели высокий уровень DLQI – от 12 до 25 баллов, что соответствует очень сильному или чрезвычайно сильному влиянию заболевания на жизнь пациента.

Степень тяжести заболевания определялась несколькими индексами: PASI, BSA (Body Surface Area), NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), sPGA (static Physician Global Assessment), которые говорили о среднетяжелом или тяжелом течении заболевания. У всех пациентов поражения кожи локализовались на социально значимых участках тела, таких как лицо, волосистая часть головы, у двух пациентов – в области половых органов, крупных складок кожи, псориазическая ониходистрофия. Плохо купирующийся болевой синдром ПСА ухудшал и поддерживал низкий уровень психоэмоционального состояния, снижал качество жизни у всех пациентов с данным диагнозом.

В определенный момент наблюдения было принято решение о назначении ГИБТ ингибитором IL-23 гуселькумабом. Перед началом лечения все пациенты прошли обследование. В первую очередь определяли степень тяжести поражения кожи, ее придатков и суставов (определение дерматологических индексов). Собирая медицинский анамнез, было важно уточнить наличие ранее выявленных злокачественных новообразований, инфекций (туберкулез и другие очаги хронических инфекций), болезни Крона, аллергических реакций и прием медицинских препаратов. Проводился тщательный осмотр всех новообразований кожи и слизистых оболочек с целью исключения злокачественных опухолей, проверялась необходимая вакцинация, исключался туберкулез легких: рентгенография органов грудной клетки, диаскинтест, при

необходимости – консультация фтизиатра. Лабораторные обследования включали клинический анализ крови, обследование на гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, биохимический анализ крови: С-реактивный белок, печеночные ферменты (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин и липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевины и мочевая кислота), клинический анализ мочи.

Режим дозирования гуселькумаба: 1-я подкожная инъекция в дозировке 100 мг, 2-я подкожная инъекция осуществляется через 4 нед. после 1-й, последующие введения – 1 раз каждые 8 нед. 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 PASI90 – PASI100 мы отметили к 12-й неделе. На рис. 1–3 представлены результаты терапии ингибитором IL-23 гуселькумабом.

К 4-й неделе лечения значение индекса DLQI у всех пациентов снизилось в 2 раза и составляло менее 10 баллов, что говорит о том, что заболевание стало незначительно влиять на жизнь пациентов, повысился уровень комфорта. Купирование или уменьшение болевого синдрома на фоне лечения принесло немаловажные изменения в образе жизни пациентов.

● **Рисунок 1.** Пациент Т. до лечения и через 12 недель лечения гуселькумабом

● **Figure 1.** Patient T. before and after 12-week therapy with guselkumab



● **Рисунок 2.** Пациент Л. до лечения и через 4 недели лечения гуселькумабом

● **Figure 2.** Patient L. before and after 4-week therapy with guselkumab



● **Рисунок 3.** Пациент С. до лечения и через 4 недели лечения гуселькумабом

● **Figure 3.** Patient S. before and after 4-week therapy with guselkumab



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориатическая болезнь признается мультисистемным воспалительным заболеванием, что делает необходимым комплексный подход к лечению псориаза с вниманием на сопутствующие заболевания, включая психическое здоровье, психосоциальное благополучие и качество жизни. Современные препараты ГИБТ и их своевременное назначение позволяют достигать

стабильной ремиссии псориаза, компенсации сопутствующих заболеваний, тем самым повышая уровень жизни пациента, предотвращая развитие необратимых последствий, например ПСА, снижая уровень системного воспаления, и уменьшают вероятность прогрессирования коморбидных заболеваний.



Поступила / Received 19.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

- Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019;2546161. <https://doi.org/10.1155/2019/2546161>.
- Armstrong AW, Bohannon B, Mburu S, Coates LC, Ogdie A, Alarcon I et al. Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. *Dermatology.* 2023;239(4):621–634. <https://doi.org/10.1159/000528945>.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700–712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
- Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):161–201. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2461–2498. <https://doi.org/10.1111/jdv.16915>.
- De Ruiter CC, Rustemeyer T. Biologics Can Significantly Improve Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Psoriatic Patients: A Systematic Review. *Psoriasis (Auckl).* 2022;12:99–112. <https://doi.org/10.2147/PTT.S356568>.
- Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
- Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):797–806. <https://doi.org/10.1111/jdv.18044>.
- Bernardini N, Skroza N, Preverte E, Marraffa F, Proietti I, Tolino E et al. Guselkumab for the treatment of severe plaque psoriasis in a schizoprenia patient. *Dermatol Reports.* 2022;14(4):9476. <https://doi.org/10.4081/dr.2022.9476>.
- Blake T, Gullick NJ, Hutchinson CE, Barber TM. Psoriatic disease and body composition: A systematic review and narrative synthesis. *PLoS ONE.* 2020;15(8):e0237598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237598>.
- Van de Kerkhof PC. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2022;142(7):1778–1785. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.014>.
- Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–119. <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>.
- Yang EJ, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1993–2000. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137588>.
- Light JG, Su JJ, Feldman SR. Clinical Utility of Guselkumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2021;14:55–63. <https://doi.org/10.2147/CCID.S235242>.
- Yang J, Hu K, Li X, Hu J, Tan M, Zhang M et al. Psoriatic Foot Involvement is the Most Significant Contributor to the Inconsistency Between PASI and DLQI: A Retrospective Study from China. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2023;16:443–451. <https://doi.org/10.2147/CCID.S396997>.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):117–122. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.026>.
- Paudyal P, Apfelbacher C, Jones C, Siddiqui S, El-Turki A, DeGiovanni C, Smith H. "DLQI Seems to be 'Action', and Skindex-29 Seems to be 'Emotion'": Qualitative Study of the Perceptions of Patients with Psoriasis or Eczema on Two Common Dermatology-specific Quality of Life Measures. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00105. <https://doi.org/10.2340/00015555-3417>.
- Armstrong AW, Bohannon B, Mburu S, Coates LC, Ogdie A, Alarcon I et al. Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. *Dermatology.* 2023;239(4):621–634. <https://doi.org/10.1159/000528945>.
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK 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>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; 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 of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Russian Biotechnological University (BIOTECH University); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Dermatology 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, Dermatovenereologist of the Department of Dermatology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com