

Генно-инженерная терапия псориаза: больше, чем просто очищение кожи

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева², <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Псориаз признан системным воспалительным заболеванием, значительно влияющим на все основные аспекты здоровья пациентов, что требует своевременного комплексного подхода к лечению. Данный подход должен улучшать общее благополучие пациентов и учитывать психосоциальные аспекты их жизни. Особое внимание в современных исследованиях уделяется псориазическому артриту (ПсА), поражающему до 30% пациентов с псориазом. Возрастает интерес к возможности остановки прогрессирования псориазического процесса и предотвращения манифеста ПсА. Недавние исследования показали, что своевременное лечение с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) может остановить прогрессирование болезни и предотвратить развитие инвалидизирующих осложнений. В статье обсуждаются ключевые клинические и иммунологические маркеры, которые могут предсказать развитие ПсА, что открывает пути для более ранней и целенаправленной терапии. Особое внимание уделяется роли препарата гуселькумаб, моноклонального антитела, направленного на ингибирование интерлейкина-23, в предотвращении развития ПсА у пациентов с высоким риском. Клинические наблюдения за тремя пациентами с псориазом, получавшими лечение гуселькумабом, показали не только достижение полного очищения кожи (PASI 0), но и положительные изменения по всем основным параметрам тяжести псориаза, стойкую ремиссию кожного процесса и положительную динамику проявлений псориазической ониходистрофии, считающейся на сегодняшний день основным предиктором ПсА. Данные результаты свидетельствуют о подавлении системного воспаления и контроле риска прогрессирования заболевания. Общее значительное улучшение состояния пациентов, вместе с ключевым показателем эффективности терапии – улучшением качества жизни подчеркивают важность и эффективность своевременной инициации целенаправленной терапии у пациентов с псориазом при наличии определенных отягощающих факторов.

Ключевые слова: псориаз, псориазический артрит, качество жизни, ДИКЖ, гуселькумаб

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Генно-инженерная терапия псориаза: больше, чем просто очищение кожи. *Медицинский совет.* 2024;18(14):93–100. <https://doi.org/10.21518/ms2024-348>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological gene therapy for psoriasis: more than just skin clearance

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva², <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Psoriasis is recognized as a systemic inflammatory disease, significantly affecting all major aspects of patients' health, requiring a timely comprehensive approach to treatment. This approach should improve the overall well-being of patients and consider the psychosocial aspects of their lives. Special attention in modern research is given to psoriatic arthritis (PsA), which affects up to 30% of patients with psoriasis. There is growing interest in the possibility of stopping the progression of the psoriatic process and preventing the manifestation of PsA. Recent studies have shown that timely treatment with genetically engineered biological agents (biologics) can halt disease progression and prevent the development of disabling complications. The article discusses key clinical and immunological markers that can predict the development of PsA, opening pathways for earlier and targeted therapy. Special attention is given to the role of guselkumab, a monoclonal antibody targeting interleukin-23, in preventing the development of PsA in high-risk patients. Clinical observations of three patients with psoriasis treated with guselkumab showed not only complete skin clearance (PASI 0) but also positive changes in all major parameters of psoriasis severity, sustained remission of the skin process, and positive dynamics of manifestations of psoriatic onychodystrophy, which is currently considered the main predictor of PsA. These results indicate suppression of systemic inflammation and control of disease progression risk. The significant overall improvement in patient condition, along with the key indicator of therapy effectiveness – improved quality of life emphasizes the importance and efficacy of timely initiation of targeted therapy in patients with psoriasis with certain aggravating factors.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, quality of life, DLQI, guselkumab

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Biological gene therapy for psoriasis: more than just skin clearance. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):93–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-348>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это иммуноопосредованное воспалительное заболевание, проявляющееся не только поражением кожи, но и возможным вовлечением в патологический процесс других органов и систем. Заболевание распространено повсеместно, около 29,5 млн людей по всему миру страдают вульгарным псориазом, помимо этого, значительно увеличивают общее бремя болезни повышенные риски развития сопутствующих заболеваний [1].

Клинически заболевание характеризуется наличием эритематозных инфильтрированных бляшек. В процесс могут вовлекаться открытые участки кожи, ногтевые пластины, гениталии, при этом поражение данных локализаций сопровождается не только физическими проявлениями, но и серьезным психологическим и социальным воздействием на пациента.

Физическое влияние псориаза на качество жизни пациента связано с непосредственными проявлениями заболевания на коже. Высыпания могут вызывать зуд, болезненность и дискомфорт, что затрудняет повседневные действия и ограничивает физическую активность. Помимо этого, могут привести к ограничениям в выборе одежды и обуви из-за опасений по поводу видимости симптомов.

Одной из наиболее проблемных локализаций псориаза является кожа головы. Появление псориатических бляшек и шелушения на коже волосистой части головы не только вызывает зуд и дискомфорт, но также может привлекать нежелательное внимание окружающих. Это может существенно повлиять на самооценку и социальное функционирование пациента.

Другой сложной локализацией является генитальный псориаз, который вызывает значительный дискомфорт, т. к. пораженные участки чувствительны и подвержены постоянному трению, что усугубляет зуд и болевые ощущения.

Псориаз ладоней и подошв делает ежедневные действия, такие как ходьба или работа руками, крайне болезненными и затруднительными. Поражение ногтей (псориатическая ониходистрофия) не только вызывает косметические дефекты, но и может привести к функциональной неспособности пальцев, усугубляя боль и дискомфорт при выполнении точных манипуляций.

Видимость поражений, особенно на гениталиях и на открытых участках тела, часто приводит к значительному социальному стигматизму и психологическим нарушениям. Страх перед сексуальным отвержением и непониманием со стороны партнеров усиливает психосоциальную нагрузку, связанную с заболеванием.

Наличие высыпаний на ладонях, подошвах, лице, волосистой части головы может ограничивать профессиональные возможности и участие в социальных мероприятиях.

Некоторые виды профессиональной деятельности становятся недоступными из-за физических ограничений, связанных с болью и механической чувствительностью пораженных участков.

Таким образом, псориаз оказывает комплексное воздействие на качество жизни пациента, ограничивая его физическую активность, вызывая дискомфорт и болевые ощущения, а также влияя на его психологическое состояние и социальные взаимоотношения. Эффективное управление псориазом требует не только медицинского вмешательства для контроля симптомов, но и психологической поддержки и социальной адаптации для улучшения качества жизни пациента.

Бремя псориаза выходит далеко за рамки кожных признаков и симптомов, негативно влияя на многие другие аспекты жизни пациента.

Влияние псориаза не ограничивается кожей, его связь с психическими, метаболическими, опорно-двигательными и сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями еще больше усугубляет и без того высокое бремя инвалидности, снижает качество жизни и сокращает ее продолжительность. Растущее количество данных, связывающих псориаз с различными сопутствующими заболеваниями, делает раннюю диагностику, соответствующее направление к специалистам и оптимальное лечение критически важными [2].

В то время как топическая терапия остается краеугольным камнем в лечении легкой степени тяжести псориаза, арсенал средств для терапии средней и тяжелой форм заболевания значительно расширился благодаря появлению новых таргетных препаратов. Более глубокое понимание патогенеза псориаза предполагает наличие начального воспалительного процесса, за которым следует фаза поддержания, в которой активация кератиноцитов происходит через петлю положительной обратной связи с участием активированных иммунных клеток, провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкинов (IL) IL-17, IL-23, IL-1 α/β и IL-36), хемокинов и антимикробных пептидов. Как следствие, подход к лечению псориаза быстро меняется. Новые терапевтические средства направлены на данные молекулярные и клеточные пути, поддерживая высокие показатели ответа, связанные со специфичностью их действия [3].

За последние два десятилетия появление новых биологических методов лечения псориаза средней и тяжелой степени привело к поразительным результатам. В настоящее время в Российской Федерации доступны ГИБП четырех поколений, которые действуют путем ингибирования различных мишеней (IL-17, IL-23, IL-12 и TNF- α).

На сегодняшний день, как правило, подходы к лечению псориаза все еще зависят от тяжести заболевания,

а наиболее эффективные и безопасные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) обычно назначаются пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой псориазического процесса в случае недостаточной эффективности либо наличии противопоказаний к традиционным системным методам лечения и фототерапии [4]. Как правило, в случае средней и тяжелой степени тяжести псориаза пациенты нуждаются в пожизненном лечении [5].

Изначально пациенты обычно получают лечение с помощью комбинации методов фототерапии, топических и традиционных системных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

БПВП, как правило, в случае тяжелого течения псориаза не показывают должной эффективности, зачастую противопоказаны или могут вызывать определенные побочные эффекты [6].

Таким образом, биологическая терапия часто проводится только после того, как другие методы лечения не дали результатов. По данным регистров, средняя продолжительность болезни до получения ГИБТ составляет 17,1–21,8 года [7].

Кумулятивное ухудшение в течение жизни описывает накапливающиеся негативные последствия физических сопутствующих заболеваний, стигматизации и психологических коморбидностей, а также экономические и социальные последствия и подчеркивает важность оценки общего воздействия псориаза на пациента для оптимизации решений выбора терапии. Концепция «псориазического марша» подчеркивает, что пациенты с псориазом подвержены риску прогрессирования заболевания и развития тяжелых сопутствующих заболеваний. Помимо этого, отмечен рост инвалидизирующих осложнений псориазического артрита, который характеризуется общностью патогенетических механизмов с псориазом, в связи с чем непрерывно разрабатываются новые стратегии и подходы к терапии заболевания.

С появлением целевых биологических препаратов на основе IL23p19, демонстрирующих высокую эффективность (в некоторых случаях пациенты достигают ответа по шкале PASI 90/100 в течение 12–16 нед. после начала лечения), возникли вопросы о том, можно ли контролировать, изменять или даже модифицировать псориазический процесс [8].

Псориазический артрит (ПсА) является одним из основных внекожных проявлений псориаза, причем у 20–30% пациентов с псориазом кожи со временем развивается данное заболевание [9–11].

Поражение суставов обычно следует за началом псориаза кожи, хотя реже ПсА может возникать до или одновременно с высыпаниями. Приблизительно у 80% пациентов артрит развивается в среднем в пределах 7 лет от дебюта псориаза, что создает уникальную возможность для предотвращения развития ПсА. Известно, что субклиническое поражение синовиально-энтезиальных тканей у пациентов с псориазом развивается задолго до появления первых клинических признаков артрита.

В среднем около 52% пациентов с псориазом испытывают артралгии без диагностированного ПсА, а средняя

задержка диагностики составляет 5 лет. В метаанализе, выполненном A. Villani et al., указано, что распространенность недиагностированного ПсА в дерматологической практике в странах Северной Америки и Западной Европы достигает 7–26% (в среднем 15,5%) [12]. По официальной статистике Минздрава России, доля ПсА среди всех случаев псориаза составляет 5,6%, а в общем числе новых случаев псориаза – лишь 2,5%. Низкая распространенность ПсА может быть обусловлена недостаточной диагностикой данного заболевания в дерматологических клиниках.

Интересно, что все больше данных подтверждают, что пациенты с псориазом проходят через три клинически «немые» и прогрессирующие стадии до развития клинически очевидного ПсА («пре-ПсА») в «многоступенчатом марше от псориаза к ПсА». Этими доклиническими стадиями являются (I) иммунологическая стадия (характеризующаяся aberrантной активацией иммунной системы, начиная с кожи, слизистой оболочки кишечника или энтезисов), (II) субклиническая стадия (характеризующаяся наличием растворимых и/или визуализируемых признаков воспаления суставов без клинических симптомов) и (III) продормальная стадия (пациенты имеют артралгии и утомляемость без клинических признаков артрита, энтезита или спондилита). Такая модель прогрессирования заболевания открывает возможность для раннего вмешательства, направленного на лечение пациентов с псориазом, имеющих высокий риск перехода в клинически полноценное синовиально-энтезиальное воспаление («перехват ПсА»), с последующим снижением заболеваемости ПсА [9].

Примечательно, что у пациентов с псориазом были выявлены две категории предикторов развития ПсА, включая среднесрочные/долгосрочные (развитие ПсА более чем за 2 года) и краткосрочные (развитие ПсА в течение 2 лет). К последним относятся артралгия (определяемая как скелетно-мышечные симптомы, не объясняемые другими диагнозами без клинических признаков ПсА) и визуализационные признаки синовиально-энтезиального воспаления. На сегодняшний день также обсуждаются следующие клинические параметры, ассоциирующиеся с риском развития ПсА при псориазе: псориазическая ониходистрофия, которая рассматривается как одна из форм энтезисов; наличие коморбидных заболеваний; избыточная масса тела; курение; травматизация; длительность предшествующего псориаза (>25 лет); специфическая локализация (волосистая часть головы, гениталии).

У пациентов с тяжелым псориазом отмечено увеличение частоты не только ПсА, но и других коморбидных заболеваний, ассоциирующихся с хроническим воспалительным процессом. Однако тяжелый псориаз имеет место только у 15% пациентов с ПсА, а следовательно, является малочувствительным предиктором риска развития ПсА.

Бессимптомные признаки синовиально-энтезиального воспаления у пациентов с псориазом позволяют выявить широкое внедрение методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ).

Доказано, что раннее назначение эффективной системной терапии при псориазическом артрите замедляет

прогрессию заболевания, уменьшает субклиническое воспаление, улучшает отдаленные исходы терапии.

У пациентов с псориазом, достигших полного/почти полного очищения кожи на фоне эффективных методов терапии, отмечается уменьшение выраженности системного воспаления [13, 14].

Treat to intercept (T2I) – концепция перехвата развития заболевания предполагает, что очень раннее вмешательство у пациентов с псориазом может предотвратить прогрессирование заболевания до ПсА.

Перехват заболевания характеризуется 4 критериями: 1) заболевание уже развилось, но еще не достигло стадии клинических проявлений; 2) без лечения заболевание с большой долей вероятности будет прогрессировать и развернется в полной клинической картине; 3) окно возможностей для перехвата заболевания («окно перехвата») очень короткое; 4) терапия в высшей степени индивидуализирована и не так широко применяется в популяции, как меры первичной и вторичной профилактики. Такая профилактика заболевания касается терапии на суб- или доклинической фазе [15].

Биологическая терапия связана с подавлением развития субклинической энтезопатии и более низкими темпами прогрессирования ПсА у пациентов с псориазом. В настоящее время ГИБТ считается терапией резерва для пациентов с тяжелым кожным псориазом, однако вмешательства, применяемые во время «окна возможностей» (например, биологическая терапия у пациентов с псориазом легкой степени, но с факторами риска развития ПсА), способны минимизировать бремя заболевания, уменьшить осложнения, минимизировать последующее повреждение суставов, снизить социально-экономическое необратимое воздействие заболевания, предотвратить функциональные нарушения и длительную нетрудоспособность.

Помимо этого, перехват развития ПсА с помощью терапии, которая может воздействовать на патогенез поражений как кожи, так и суставов, может снизить затраты на лечение в долгосрочной перспективе [16, 17].

Участие в патогенезе пути ИЛ-17/-23 при различных заболеваниях кожи и суставов позволяет предположить, что терапия, целенаправленно воздействующая на этот путь при псориазе, может предотвратить развитие ПсА.

Одной из наиболее эффективных терапевтических опций среди ГИБП на сегодняшний день является препарат гуселькумаб – человеческий иммуноглобулин G1k, моноклональное антитело, блокирующее сигнальный путь, опосредованный интерлейкином-23 (IL-23). Препарат одобрен для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза и активного псориазического артрита у взрослых пациентов и вводится подкожно в дозе 100 мг на 0-й, 4-й и последующих неделях (1 раз в 8 нед.; некоторым пациентам с ПсА после первой дозы препарат гуселькумаб возможно вводить 1 раз в 4 нед.).

Согласно данным проведенных исследований, на протяжении двух лет лечения препаратом гуселькумаб частота достижения ответа по критериям ACR продолжала увеличиваться [18].

Помимо этого, показано, что препарат гуселькумаб оказывает ранний эффект при лечении энтезитов. Важно отметить, что энтезиты – это ранние проявления ПсА, свидетельствующие о повышении активности заболевания и приводящие к снижению качества жизни. Более чем у 40% пациентов с энтезитом был достигнут ранний ответ согласно проведенному ретроспективному анализу объединенных данных пациентов, рандомизированных на получение препарата гуселькумаб 1 раз в 4 нед. и 1 раз в 8 нед. (n = 748), участвовавших в исследованиях DISCOVER-1 и DISCOVER-2 [19].

Согласно другим данным, отмечено, что на фоне лечения препаратом гуселькумаб достигается высокая частота разрешения дактилита и энтезита; 83% пациентов сообщили о разрешении дактилита на втором году лечения, 70% сообщили о разрешении энтезита на втором году лечения. Разрешение энтезита определялось как 0 баллов по индексу энтезита; диапазон 0–6. Разрешение дактилита определялось как 0 баллов по оценке тяжести дактилита; диапазон 0–60 [18].

Препарат гуселькумаб значительно уменьшал костно-мышечную боль по сравнению с плацебо уже на 2-й нед. лечения согласно проведенному ретроспективному анализу пациентов в исследованиях DISCOVER-1 и DISCOVER-2 с целью выявления факторов, обусловивших изменения в оценке боли пациентами [20].

Также отмечено, что препарат гуселькумаб улучшает способность справляться с повседневными обязанностями. Каждый второй пациент лучше справлялся с повседневными обязанностями (согласно опроснику HAQ-DI (опросник для оценки состояния здоровья и индекса инвалидизации)) на 24-й нед. по данным исследования DISCOVER-2, 50% пациентов, получавших препарат гуселькумаб 1 раз в 8 нед., с исходным показателем HAQ-DI как минимум 0,35 балла, достигли клинически значимого улучшения (>0,35 балла) к 24-й нед. [21].

В целом отмечено комплексное воздействие препарата гуселькумаб на суставы у пациентов с ранним ответом со стороны энтезиса (n = 129), вероятность достижения дополнительных клинических ответов на 24-й нед. была значительно выше, чем у пациентов без этого ответа (n = 216). Был проведен ретроспективный анализ объединенных данных пациентов, рандомизированных в группы лечения препаратом гуселькумаб 1 р/4 нед. и 1 р/8 нед. (N = 748), в рамках исследований DISCOVER-1 и DISCOVER-2. Ранний ответ со стороны энтезиса определялся как индекс LEI ≤ 1 балла на 8-й нед. и оценивался у пациентов с исходным индексом LEI > 1 балла [22].

Таким образом, раннее назначение соответствующей биологической терапии может снизить воспалительное бремя и предотвратить развитие псориазического артрита [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под нашим наблюдением находились 3 пациента (2 мужчин, 1 женщина), средний возраст 46,3 года (38–54 года), а средняя продолжительность псориаза – 9,3 года (7–12 лет).

Исходный (начало приема гуселькумаба) средний балл индекса площади и тяжести псориаза (PASI) составил 35,7, с показателями от 24,1 до 47,0, при этом поражение ногтей наблюдалось во всех случаях (с показателями NAPSI 70, 17 и 52 соответственно). Все пациенты отмечали артралгию на исходном уровне (средняя продолжительность 6,6 мес., диапазон 5–8 мес.), со средним числом болезненных суставов (ЧБС) 4,74, без припухлости суставов и средней болью по шкале VAS 4. Минимальные признаки субклинического активного энтезита/синовита по данным МРТ присутствовали у двух пациентов. Более подробная информация представлена в *таблице*. Гуселькумаб был биологическим препаратом первой линии во всех случаях после неудачи (первичной/вторичной) по крайней мере одного традиционного лечения (т. е. метотрексата или циклоспорина). В течение 1 года наблюдения ни у одного пациента не развился

● **Таблица.** Демографические показатели и анамнестические данные пациентов группы

● **Table.** Demographic characteristics and health history data of group patients

Демографические показатели/анамнестические данные псориаза	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол (м/ж)	М	М	Ж
Возраст (лет)	47	38	54
ИМТ	29,7	31	28,3
Курение (да/нет)	да	нет	нет
Наследственность ПсА	нет	да	да
Стаж псориаза (лет)	9	12	7
Предыдущая терапия	MTX; ЦСП; UVB-311 нм	MTX; UVB-311 нм; ПУВА-терапия	MTX
PASI (до терапии)	47	36	24,1
NAPSI (до терапии)	70	17	52
Преклинические маркеры риска ПсА (неспецифические мышечно-скелетные симптомы)			
Артралгия	да	да	да
Длительность артралгии (месяцев)	8	5	7
VAS (боль 0–10)	3	4	3,5
Слабость	да	нет	нет
Число болезненных суставов (ЧБС) (0–68)	3	7	2
Число припухших суставов (ЧПС) (0–66)	0	0	0
Энтезиальный индекс LEI (Leeds Enthesitis Index, 6 парных точек прикрепления энтезисов) (0–6)	0	1	1
ДИКЖ (DLQI) (0–30)	25	27	19
Изменения по данным МРТ (воспалительные сигналы) (да/нет)	Да	Нет	Да

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; MTX – метотрексат; ЦСП – циклоспорин.

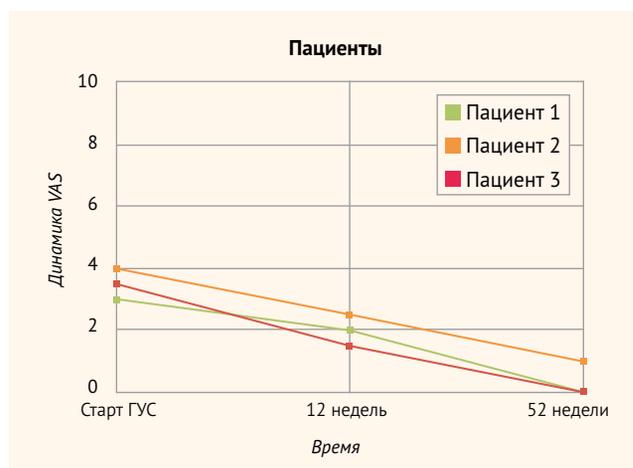
клинический артрит, не отмечено соответствия критериям Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR).

Все пациенты отмечали значительное уменьшение боли по шкале VAS через 12 нед. терапии (*рис. 1*), причем у двух пациентов наблюдалась полная регрессия артралгии, а у одного пациента (случай 2) – значительная регрессия мышечно-скелетной боли и ЧБС (*рис. 2*). Начиная с 6-го мес. в данной когорте не наблюдалось сонографических признаков активного синовиально-энтезиального воспаления. Во всех случаях был достигнут показатель PASI 90 (*рис. 3*). Помимо этого, во всех случаях отмечена положительная динамика со стороны проявлений псориазической ониходистрофии (*рис. 4*). В целом отмечена выраженная положительная динамика по всем основным показателям тяжести течения псориазического процесса, на фоне чего влияние на качество жизни псориазического процесса минимизировано (*рис. 5*).

Более наглядно клиническая эффективность терапии представлена на примере одного из пациентов исследуемой группы.

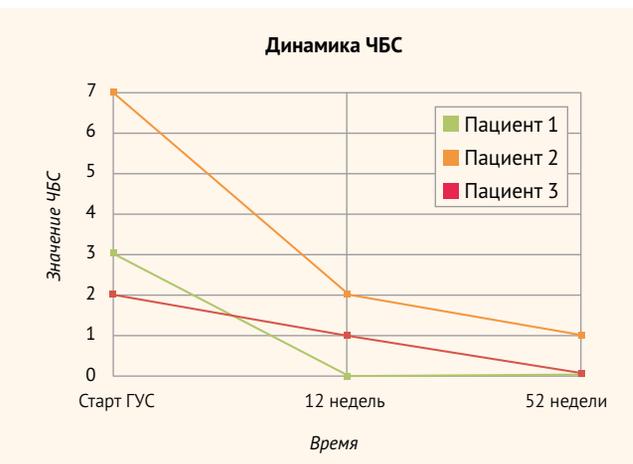
● **Рисунок 1.** Динамика по шкале VAS (боли) в ходе терапии препаратом гуселькумаб

● **Figure 1.** Changes in VAS scores (pain) during guselkumab therapy

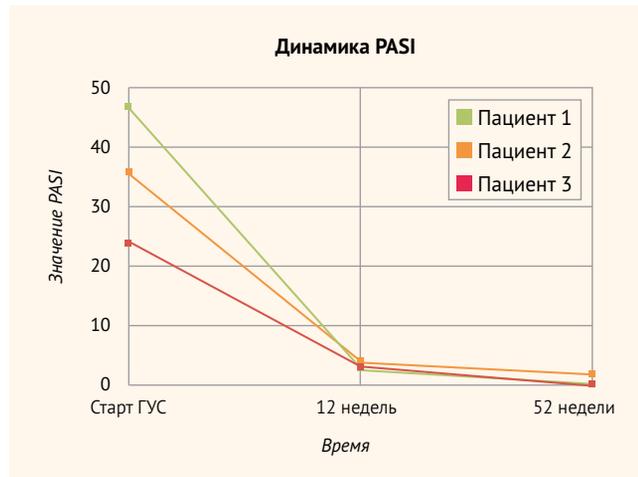


● **Рисунок 2.** Динамика уменьшения числа болезненных суставов (ЧБС) в ходе терапии препаратом гуселькумаб

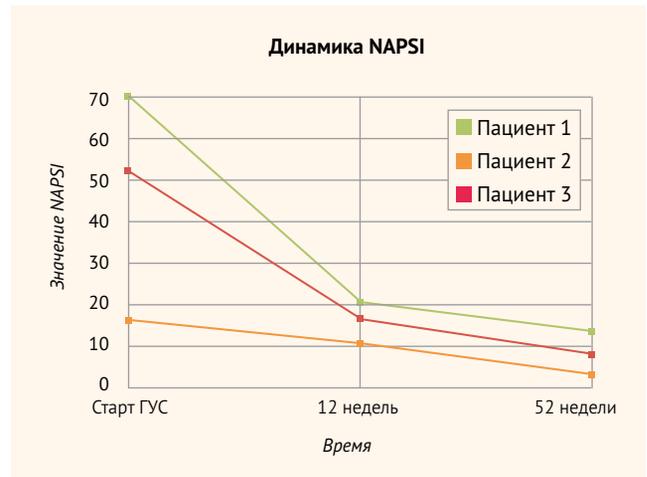
● **Figure 2.** Changes in tender joint count (TJC) reduction during guselkumab therapy



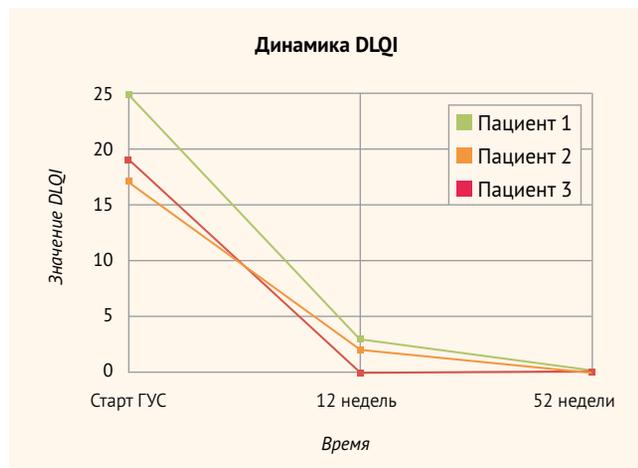
- **Рисунок 3.** Динамика индекса PASI в ходе терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 3.** Changes in PASI scores during guselkumab therapy



- **Рисунок 4.** Динамика индекса NAPSI в ходе терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 4.** Changes in NAPSИ scores during guselkumab therapy



- **Рисунок 5.** Динамика влияния псориаза на качество жизни (DLQI) в ходе терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 5.** Changes in psoriasis effect on quality of life (DLQI) during guselkumab therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент О., 47 лет. Находится под динамическим наблюдением на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом «Псориаз обыкновенный L40.0».

Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь; гипертоническая болезнь 2-й ст., риск ССО 3; сахарный диабет 2-го типа; дислипидемия.

Анамнез заболевания: пациент считает себя больным в течение 9 лет. Кожный патологический процесс всегда носил распространенный характер с вовлечением кожи волосистой части головы. Более 3 лет отмечает присоединение изменения ногтей пластин. Выраженные обострения связывает с психоэмоциональным стрессом. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно, получал курсы фототерапии, цитостатическую терапию препаратом раствор метотрексат подкожно в дозе до 25 мг в неделю, ввиду отсутствия эффекта от проводимого лечения в течение 6 мес.

получал терапию циклоспорином в инициальной дозе из расчета 3,5 мг/кг с дальнейшим титрованием до полной отмены, с недостаточным эффектом. При обращении в отдел оказания специализированной медицинской помощи ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» кожный процесс носил распространенный островоспалительный характер. Отмечены проявления выраженной псориазической ониходистрофии с наличием наперстковидных вдавлений, онихолизиса, «масляных» пятен, гиперкератоза. PASI 47; NAPSИ 70. (рис. 6А, В, С).

В связи с наличием предикторов развития ПсА консультирован ревматологом, по результатам дообследования на МРТ левой кисти: МР-признаки синовита межфаланговых суставов левой кисти (легкой степени) – убедительных клинико-лабораторных признаков псориазического артрита не выявлено, однако с учетом распространенного псориаза, поражения ногтей, неспецифической мышечно-скелетной боли пациент находится в группе высокого риска развития в дальнейшем клинических признаков ПсА.

Пациенту инициирована терапия ГИБП. Первым биологическим препаратом инициирован ингибитор IL-23 гуселькумаб в дозе 100 мг на 0-й и 4-й нед., далее каждые 8 нед., подкожно. На 12-й нед. от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию PASI90 (рис. 6D, E). На 52-й нед. отмечено сохранение показателей – достижение PASI 100; NAPSИ 60. (рис. 6F, G, H). Очистка кожи сопровождалась положительной динамикой в отношении показателя влияния болезни на качество жизни – достижение DLQI – 0. Пациент продолжает получать лечение с сохранением стойкой ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают возможность применения ГИБП, а именно ингибитора IL-23 гуселькумаб, для купирования доклинических проявлений ПсА (т. е. артралгии/сонографического энтезита/синовита/псориазической ониходистрофии) у пациентов с высоким риском развития клинически выраженного воспаления, что потенциально может изменить естественное течение ПсА [9–11].

● **Рисунок 6.** Пациент О. с диагнозом «Псориаз обыкновенный L40.0». Динамика кожного патологического процесса: до начала (А, В); псориазная ониходистрофия кистей до начала терапии (С); динамика кожного процесса через 12 (D, E) и 52 нед. терапии (F, G), улучшение состояния ногтевых пластин через 52 нед. (H)

● **Figure 6.** Patient O. diagnosed with L40.0 Psoriasis Vulgaris. Changes in the skin pathological process: before starting therapy (A, B); psoriatic onychodystrophy of the hands before starting therapy (C); changes in the skin process at 12 (D, E) and 52 weeks of therapy (F, G), improvement in nail plate condition at 52 weeks. (H)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз – системное воспалительное заболевание, требующее комплексного подхода к лечению, которое обязательно должно включать улучшение качества жизни и учет психосоциальных аспектов. Клинические исследования и данные реальной клинической практики показывают, что раннее применение эффективной терапии у пациентов с высоким риском развития ПСА может привести не только к полному очищению кожи, но и к длительной

ремиссии, что свидетельствует о подавлении системного воспаления и контроле над риском прогрессирования заболевания. Результаты исследований подтверждают эффективность гуселькумаба как важного элемента в стратегии лечения псориаза, ориентированного на раннюю интервенцию и профилактику серьезных осложнений, подчеркивая роль ГИБТ в улучшении общего благополучия пациентов. 

Поступила / Received 17.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024

Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMI*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
2. Потехаев НН, Жукова ОВ, Артемьева СИ. Псориаз: персонализированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет*. 2020;(12):28–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
3. Potekhaev NN, Zhukova OV, Artemyeva SI. Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(12):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
4. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D et al. The global, regional, and national burden of psoriasis: results and insights from the global burden of disease 2019 study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:743180. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>.
5. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>.
6. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
7. Жукова ОВ, Артемьева СИ. Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет*. 2023;17(14):24–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.
8. Zhukova OV, Artemyeva SI. The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(14):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.
9. Seneschal J, Lacour J-P, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque Psoriasis treated with Biologics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2566–2573. <https://doi.org/10.1111/jdv.16568>.
10. Gisondi P, Di Mercurio M, Idolazzi L, Girolomoni G. Concept of remission in chronic plaque psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:57–60. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150638>.
11. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0175-0>.
12. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, et al. Predictors, risk factors, and incidence rates of psoriatic arthritis development in psoriasis patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1519–1534. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00378-w>.
13. Zabotti A, McGonagle DG, Giovannini I, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I et al. Transition phase towards psoriatic arthritis: clinical and ultrasonographic characterisation of psoriatic arthralgia. *RMD Open*. 2019;5(2):e001067. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001067>.
14. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.03.046>.
15. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, Nestle FO, Nicolas JF, Prinz JC et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J Dermatol Treat*. 2015;26(2):103–112. <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.880396>.
16. Kerdel F, Don F. The Importance of Early Treatment in Psoriasis and Management of Disease Progression. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):737–742. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005095>.
17. Narchi J, Winkler EC. Nipping Diseases in the Bud? Ethical and Social Considerations of the Concept of "Disease Interception". *Public Health Ethics*. 2021;14(1):100–108. <https://doi.org/10.1093/phe/pha036>.
18. Savage L, Tinazzi I, Zabotti A, Laws PM, Wittmann M, McGonagle D. Defining Pre-Clinical Psoriatic Arthritis in an Integrated Dermato-Rheumatology Environment. *J Clin Med*. 2020;9(10):3262. <https://doi.org/10.3390/jcm9103262>.
19. Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, Rosa J, Mazzuoccolo L, Soriano ER. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):74–79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220865>.
20. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL et al. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):475–485. <https://doi.org/10.1002/art.42010>.
21. Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, Deodhar A, Leibowitz E, Rowland K et al. Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf*. 2024;47(1):39–57. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01361-w>.
22. Nash P, Ritchlin CT, Rahman P, Shawi M, Rampakakis E, Lee Y et al. Baseline Determinants of Pain Response in Patients with Psoriatic Arthritis Receiving Treatment with Guselkumab. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):858–859. Available at: https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/858.2.
23. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126–1136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4).
24. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):839–852. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0377-2>.
25. Eyerich K, Krueger J, Stahle M, Schakel K, Conrad C, Armstrong A et al. An international Delphi consensus to define a clinically appropriate definition of disease modification for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(5):e424–e427. <https://doi.org/10.1111/jdv.19652>.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Артемьева Софья Иосифовна, научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Researcher and Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com