

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ИЛ-17А СЕКУКИНУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

А.Г. Герец, Ю.А. Михайлова, И.В. Овчинникова*, Т.А. Онянова
ГАОУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», Владивосток

SECUKINUMABUM INHIBITOR IL-17A IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

A.G. Geretz, Yu.A. Mikhilova, I.V. Ovchinnikova*, T.A. Onianova
Regional Clinical Dermatology and Venereology Dispensary, Vladivostok, Russia

E-mail: irina-vlad29@mail.ru

Аннотация

Псориаз является распространенным дерматозом среди населения Приморского края. По данным авторов статьи, применение ингибитора ИЛ-17А секукинумаба (Козентикс) является эффективным и безопасным решением для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза и псориатического артрита у пациентов с отягощенным анамнезом и наличием сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, ингибитор ИЛ-17А, секукинумаб, Козентикс.

Abstract

Psoriasis is dermatosis that is often met in the population of Primorsky region.

By the authors' findings, secukinumab is inhibitor IL-17A (Cosentyx) is an effective and safe solution for treating psoriasis and psoriatic arthritis in patients with burdened anamnesis and comorbidities diseases.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, gene engineering biologic therapy, inhibitor IL-17A, Secukinumabum, Cosentyx.

Ссылка для цитирования: Герец А.Г., Михайлова Ю.А., Овчинникова И.В., Онянова Т.А. Опыт применения ингибитора ИЛ-17А секукинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 160-166.

Псориаз — одно из наиболее частых кожных заболеваний, которое характеризуется длительным рецидивирующим течением и может привести к потере трудоспособности и инвалидизации больных. Чаще всего псориаз приводит к снижению качества жизни и потере работоспособности у большинства больных, развитию у них психологических и социальных проблем, большим материальным затратам на лечение.

Заболеваемость псориазом в Приморском крае остается на умеренно высоком уровне. Распространенность псориаза среди населения Приморского края в 2018 г. составила 230, заболеваемость — 53 на 100 000 населения. В Российской Федерации эти показатели в 2017 г. составляли 236.4 и 64.6 на 100 000 населения соответственно. Максимальные показатели распространенности и заболеваемости псориазом регистрируются среди детей в возрасте 15-17 лет: в 2018 г. распространенность псориаза составила 248.85

(в РФ в 2017 г. — 326), заболеваемость — 88.61 (в РФ — 98.6) на 100 000 подросткового населения (данные отдела статистики ГАОУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» Приморского края (ГАОУЗ «КККВД»)).

В сложившихся условиях совершенствование терапии этого заболевания с использованием всех имеющихся ресурсов и методов лечения, внедрение новых методик, предупреждение осложнений заболевания, улучшение качества жизни больных псориазом являются основной задачей работы специалистов-дерматовенерологов. С целью повышения доступности, эффективности медицинской помощи и улучшения качества жизни больных, страдающих псориазом, на территории Приморского края, во Владивостоке организован Центр по лечению псориаза на базе государственного автономного учреждения здравоохранения «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер».

Являясь генетически детерминированным заболеванием, псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов, нарушением иммунной системы с образованием цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию в дерме. Одним из основных патогенетических звеньев в иммунных изменениях является девиация цитокинового профиля по пути Th1-типа, при этом наряду с повышением уровня IL-1a, -2, -6, -7, -8, INF-γ ведущую роль играет повышение уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α).

Клинический опыт авторов показывает, что среди пусковых механизмов прежде всего имеет значение эмоциональный стресс и психоэмоциональный статус пациента. Однако наличие инфекционных заболеваний, очагов хронической инфекции, таких как тонзиллит, гайморит, мочеполовые заболевания, также может спровоцировать появление первых признаков псориаза.

Исследования последних десятилетий открыли новые механизмы иммунопатогенеза многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе псориаза и псориатического артрита. Так, обнаружен новый цитокин интерлейкин-17А (ИЛ-17А), который вызывает воспаление при этих заболеваниях. ИЛ-17А — член семейства ИЛ-17, который продуцируется главным образом воспалительными клетками приобретенного иммунитета Th17 (подгруппой Т-хелперных клеток), а также нейтрофилами и тучными клетками, являющимися клетками врожденного иммунитета. ИЛ-17А в настоящее время считается ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в развитии многих аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний. Мишенями для ИЛ-17А являются клетки, экспрессирующие рецепторы к данному цитокину, включая кератиноциты, остеобласты, остеокласты, фибробласты, хондроциты. Активация этих клеток приводит к усилению воспалительной реакции, развитию изменений в эпидермисе, деструкции и ремоделированию костной ткани [1-4].

Лечение псориаза до недавнего времени оставалось актуальной и сложной задачей. Разработка и создание новых, высокоэффективных методов лечения псориаза изменили отношение к данной проблеме. Создание нового класса препаратов — блокаторов интерлейкина 17А типа, в частности, секукиумаба (Козэнтикса), полностью человеческого моноклонального антитела, блокирующего ИЛ-17А, изменило парадигму лечения псориаза и псориатического артрита, дав пациентам возможность иметь чистую или практически чистую

кожу, эффективно лечить все проявления псориатического артрита, носить открытую одежду, жить полной жизнью, чувствовать себя, как все, а врачам — возможность увидеть новые впечатляющие результаты терапии. Впоследствии разработка блокеры именно интерлейкина-17А продолжилась.

Следует подчеркнуть, что при назначении того или иного метода лечения псориаза врачом учитываются стадия, клиническая форма, тип заболевания, распространенность процесса, сопутствующая патология, возраст, психологическое воздействие заболевания на пациента, доказанные эффективность и безопасность используемой терапии.

Современными целями терапии псориаза являются: очищение кожи от высыпаний, увеличение периода ремиссии, достижение минимальной активности заболевания (в том числе при ПсА), контроль над коморбидностями, а в итоге — повышение качества жизни больных и удовлетворенность от получаемой терапии.

В настоящее время в Центре по лечению псориаза ГАУЗ «КККВД» генно-инженерную биологическую терапию получают 28 пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами псориаза и псориатическим артритом. В данной статье представлен собственный опыт применения препарата секукиумаб у пациентов с тяжелой формой псориаза, получавших ранее биологическую терапию, а также бионаивных больных.

Клинические наблюдения

Пациент П., 1975 года рождения, рост 175 см, вес 97 кг.

Диагноз: псориаз вульгарный, распространенный, тяжелой степени, прогрессирующая стадия.

Жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей.

Болен псориазом с 16 лет, состоит на диспансерном учете в ГАУЗ «КККВД». Неоднократно проводилось амбулаторное лечение наружными ГКС, физиотерапевтическое лечение (светолечение, фототерапия) с временным эффектом. С 2017 г. начата базисная терапия метотрексатом, подкожные введения по 15 мг в неделю; фолиевая кислота 5 мг внутрь, однократно, через 24 ч после введения метотрексата, в течение 8 мес., с постепенным повышением дозировки до 22.5 мг в неделю, в течение 3 мес. в связи с недостаточной терапевтической эффективностью.

Объективно: множественные крупные бляшки 8 — 13 см в диаметре, ярко-розового цвета, с выраженной инфильтрацией, склонные к периферическому росту, с трещинами, обильное «асбестовое» шелушение, псориатическая триада положи-



Рис. 1. Фото Пациента П, 1975 г.р. до начала терапии.



Рис. 2. Фото Пациента П, 1975 г.р. после 4-недельного иницирующего курса секукинумаба.

тельная. Оценка тяжести: индекс PASI — 38.4 балла, DLQI - 29 баллов (рис. 1).

В связи с резистентностью к терапии метотрексатом принято решение о применении ГИБТ. Перед назначением ГИБТ пациент прошел стандартное обследование для выявления возможных противопоказаний к применению ГИБТ.

Препарат секукинумаб назначен в дозе 300 мг согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде ежемесячных инъекций.

Результаты терапии

На фоне начала терапии, после проведения 4-недельного иницирующего курса секукинумаба, отмечался выраженный клинический эффект, снижение индексов PASI до 12 и DLQI до 9 баллов (рис. 2). На коже отсутствовали новые элементы, значительно уменьшились инфильтрация и шелушение.

После 4 мес. терапии секукинумабом на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна (рис. 2). В настоящее время терапия продолжается, эффективность сохраняется.

Информированное согласие пациента на фотографирование получено.

Пациентка П., 1971 года рождения, рост 168 см, вес 65 кг.

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз тяжелой степени, прогрессирующая стадия.

Псориатический артрит, спондилоартрический вариант, активность низкая (BASDAI — 1,0), двусторонний сакроилеит 3-й степени, ФНС 1.

Жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, живота, спины, ягодиц, разгибательной поверхности конечностей, скованность и болезненность в крупных суставах, а также в поясничной области.

Болеет псориазом более 30 лет. Неоднократно проводилось амбулаторное лечение наружными ГКС, физиотерапевтическое лечение (светолечение, фототерапия) с временным эффектом. В 2017 г. поставлен диагноз - псориатический артрит, назначена терапия — раствор метотрексата 15 мг/нед в виде подкожных инъекций. Со стороны суставов отмечалась положительная динамика, но на коже - без изменений. Объективно: множественные папулы, сливающиеся в бляшки ярко-розового цвета, склонные к периферическому росту, покрытые серебристыми чешуйками, симптомы псориатической триады положительные. Движения в коленных, плечевых суставах ограничены и болезненны: 4 число болезненных суставов (ЧБС), 4 число припухших суставов (ЧПС). При оценке тяжести: PASI — 34.2 балла, DLQI - 12 баллов (рис. 3).

Перед назначением ГИБТ пациентка прошла стандартное обследование — противопоказания к назначению ГИБП не выявлены.

Заключение ревматолога от 03.10.18 г.: псориатический артрит, спондилоартритический вари-



Рис. 3. Фото Пациентки П., 1971 г.р. до начала терапии.



Рис. 4. Фото Пациентки П., 1971 г.р. на 4-й неделе лечения.

ант, активность низкая (BASDAI – 1), двусторонний сакроилеит 3-й степени, ФНС 1.

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение СОЭ до 19 мм/ч.

Пациентке на фоне базисной терапии метотрексатом 15 мг/нед назначен препарат секукинумаб в дозе 300 мг согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде подкожных инъекций каждые 4 нед.

Результаты терапии

На 4-й неделе лечения секукинумабом высыпания заметно побледнели, уплощились, крупные бляшки фрагментировались, PASI составил 8 баллов, DLQI - 5 баллов (рис. 4). После 3 мес. терапии на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна, болезненность в суставах отсутствовала, движения в суставах восстановлены в полном объеме.

В настоящее время пациентка продолжает получать терапию, полученный клинический эффект полностью сохраняется.

Информированное согласие пациентки на фототрафирование получено.

Пациентка Л., 1960 года рождения, рост 170 см, вес 86 кг.

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз тяжелой степени. Псориатический артрит,

олигоартритический вариант, активность низкая (OAS - 2.7), ФНС 1.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит вне обострения. Ожирение 1-й степени. Гиперхолестеринемия. Синусовая тахикардия. Мочекаменная болезнь. Желчнокаменная болезнь.

Жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей, боль в крупных суставах, скованность в суставах кистей в утренние часы.

Анамнез: болеет псориазом 30 лет. В 2012 г. поставлен диагноз - псориатический артрит, начата базисная терапия - метотрексат 15 мг/нед, подкожные инъекции. На фоне терапии метотрексатом боли в суставах стали беспокоить меньше, положительной динамики кожного процесса не наблюдалось. С февраля 2018 г. получала терапию устекинумабом 45 мг каждые 12 нед. На фоне проводимой терапии устекинумабом достигнуто снижение активности кожных симптомов по PASI менее чем на 50%.

Объективно: на коже сохраняются множественные мелкие папулы, бляшки 3 – 5 см в диаметре, ярко-розового цвета, с инфильтрацией, склонные к периферическому росту, покрытые плотными чешуйками, симптомы псориатической триады положительные. Движения в коленных и плечевых суставах ограничены. На фоне проводимой терапии устекинумабом показатели индексов PASI



Рис. 5. Фото Пациентки Л., 1960г.р. до начала терапии.



Рис. 6. Фото Пациентки Л., 1960г.р. после 3-х месяцев лечения.

и DLQI составили 28 и 12 баллов соответственно (рис. 5).

Ввиду недостаточного терапевтического эффекта устекинумаба принято решение о переводе пациентки на терапию секукинумабом в дозе 300 мг по схеме согласно инструкции по применению в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде еженедельных инъекций.

Результаты терапии

Через 1 мес. терапии секукинумабом (после индукционного периода) отмечался выраженный клинический эффект со снижением индекса PASI с 28 до 6 баллов. Показатель качества жизни DLQI улучшился с 12 до 3 баллов. На коже не было выявлено новых элементов, значительно уменьшились инфильтрация и шелушение. После 3 мес введения секукинумаба (рис. 6) на коже остались только вторичные гиперпигментные пятна, болезненность в суставах отсутствовала, движения в суставах восстановлены в полном объеме, болезненность и припухлость суставов исчезли. Пациентка продолжает получать терапию секукинумабом 300 мг каждые 4 нед, до-

стигнутый клинический эффект полностью сохраняется.

Информированное согласие пациентки на фототрафирование получено.

Пациент Г., 1988 года рождения, вес 98 кг, рост 182 см.

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз тяжелой степени.

Сопутствующие заболевания: узел в правой доле щитовидной железы. Мочекаменная болезнь. Жировой гепатоз печени, хронический панкреатит, холецистит. Хронический поверхностный эрозивный гастрит, бульбит.

Жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей.

Болен псориазом с 16 лет. Амбулаторно получал наружные глюкокортикостероиды, физиотерапевтические методы лечения (фототерапия), бальнеолечение родоновыми ваннами — с временным положительным эффектом. С 2016 г. проводится системная терапия раствором метотрексата 15 мг/нед, подкожные инъекции. Ответ на терапию метотрексатом был кратковременным, увеличение дозировки его до 22.5 мг не обеспечило дополнительной положительной динамики кожного процесса.



Рис. 7. Фото Пациента Г., 1988 г.р. до начала терапии.



Рис. 8. Фото Пациента Г., 1988 г.р. после 2-х мес. лечения.

Объективно: на коже волосистой части головы, плеч, бедер, спины имеются множественные бляшки 8 – 13 см в диаметре, ярко-розового цвета, склонные к периферическому росту, псориазная триада положительная. При оценке тяжести: PASI – 24.9 балла, DLQI – 19 баллов (рис. 7).

Перед назначением ГИБТ пациент прошел стандартное обследование для выявления возможных противопоказаний к применению ГИБТ. Противопоказаний не выявлено.

Результаты терапии

С декабря 2018 г. пациенту назначена терапия секукиумабом 300 мг согласно инструкции. Показатели PASI изменились с 24.9 до 3 баллов через 2 мес. терапии (рис. 8), таким образом, динамика улучшения показателей PASI за 2 мес. лечения составила 88 %. Улучшение индекса качества жизни DLQI – с 12 до 2 баллов. Через 3 мес терапии остались только вторичные гиперпигментные пятна.

В настоящее время пациент продолжает терапию с сохранением достигнутого клинического эффекта.

Информированное согласие пациента на фотографирование получено.

Всем пациентам регулярно проводятся мониторинговые обследования, до настоящего времени не выявлено никаких нежелательных явлений.

Заключение

Представленные наблюдения применения секукиумаба (Козэнтикс) в реальной практике демонстрируют его высокую клиническую эффективность, сходную с полученными результатами в многочисленных клинических исследованиях: высокие результаты лечения со значительным снижением индекса PASI – до 80-100%.

Высокая клиническая эффективность наблюдается как по кожным проявлениям, так и по суставным (восстановление объема движения в суставах, исчезновение припухлости и болезненности в пораженных суставах). Отмечено быстрое наступление клинического эффекта - полное очищение кожного покрова наблюдалось через 1 - 3 мес. терапии, что является важным критерием быстрого улучшения качества жизни пациентов (общее снижение индекса DLQI составило от 58 до 83%). У всех пациентов, в том числе с наличием сопутствующих заболеваний, за все время лечения не выявлено отрицательного влияния секукиумаба на соматический статус (метаболические и кардиоваскулярные заболевания), не зарегистрированы нежелательные явления. Высокая клиническая эффективность наблюдалась как у бионаивных пациентов, так и у пациента, ранее получавшего другой генно-инженерный биологический препарат с недостаточным терапевтическим эффектом.

Назначение секукинумаба позволяет одинаково эффективно контролировать как симптомы псориаза, так и проявления псориатического артрита, что является важным аспектом при наличии ограниченных возможностей доступной диагностики и лечения псориатического артрита в регионах.

Препарат секукинумаб (Козэнтис) является современным высокоэффективным средством лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. При этом секукинумаб продемонстрировал высокую эффективность при использовании его как у пациентов, ранее не получавших генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), так и после неуспешного использования других ГИБП. Использование секукинумаба может значительно улучшить качество помощи, оказываемой пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, а также в случае сочетания его с активным псориатическим артритом, особенно в ситуациях, когда диагностика скрытых проявле-

ний псориатического артрита, таких как периферические артриты и спондилоартриты, может быть весьма затруднительной.

Литература

1. Kirkham B.W. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014; 141(2): 133-142. doi: 10.1111/imm.12142.
2. Konya C., Paz Z., Apostolidis S.A., Tsokos G.C. Update on the role of Interleukin 17 in rheumatologic autoimmune diseases. *Cytokine*. 2015; 75: 207-215. doi: 10.1016/j.cyt.2015.01.003.
3. Sarkar S., Cooney L.A., Fox D.A. The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 159(3): 225-237. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04016.x.
4. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. *J. Inflamm. Res.* 2010; 3: 33-44.