DOI: 10.33667/2078-5631-2021-9-79-82

Цертолизумаба пэгол в лечении псориаза и псориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости

А. А. Хотко¹, М.Ю. Помазанова¹, Я.В. Козырь²

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар ²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, цертолизумаба пэгол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Certolizumab pegol in treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: patient profiles, inspection, monitoring of safety

A. A. Khotko¹, M. Yu. Pomazanova¹, Ya. V. Kozyr²

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

KEY WORDS: psoriatic, psoriatic arthritis, genetically engineered biological preparations, certolizumab pegol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Псориаз – хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Согласно представленным в литературе данным, в мире псориазом страдают 125 миллионов человек [2]. В общей структуре дерматологической заболеваемости псориаз составляет от 2 до 5 % [3]. Манифестация дерматоза может происходить в раннем детском возрасте, приобретая волнообразное неконтролируемое течение [4]. Специфическое поражение суставов наблюдается у 24—36 % больных псориазом [5]. Псориатический артрит

(ПсА) — отдельная нозологическая форма хронического неспецифического воспалительного поражения опорно-двигательного аппарата [6]. Заболевание относится к группе серонегативных спондилоартритов, включающей анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты, энтеропатические артриты, ювенильный хронический артрит, SAPHO-синдром [7, 8].

С точки зрения возникновения этих двух заболеваний, ключевая роль ФНО-α в патогенезе псориаза и псориатического артрита была показана в целом ряде исследований [9]. Признана также ведущая роль иммунологических нарушений со стороны Т-клеток и других цитокинов [10, 11, 12].

Уже на протяжении нескольких лет на территории Российской Федерации зарегистрированы и используются для лечения псориаза препараты класса инги-

Список сокращений

ФНО-фактор некроза опухоли.

PASI-Psoriasis Area and Severity Index-индекс распространенности и тяжести псориаза.

DAS – Disease Activity Score – шкала активности заболевания.

BSA – Body Surfase Area – общая площадь поражения при псориазе. Γ ИПБ – Γ енно-инженерные биологические препараты.

АЛТ-аланинаминотрансфераза.

АСТ – аспартатаминотрансфераза.

ГП – гамма-глутамилтрансфераза.

ГКС-глюкокортикостероид.

СОЭ-скорость оседания эритроцитов.

биторов ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. В декабре 2018 году в РФ для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом с показаниями к проведению системной терапии, зарегистрирован новый ингибитор ФНО- α – цертолизумаба пэгол (Симзия®), ранее применявшийся для лечения псориатического артрита.

Цертолизумаба пэгол представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа с уникальной структурой. Молекула цертолизумаба пэгола состоит из антигенсвязывающего (Fab') фрагмента гуманизированного моноклонального антитела к ΦНО-α, ковалентно связанного с высокомолекулярным полиэтиленгликолем $(\Pi \Im \Gamma, \sim 40 \text{ кДа})$ [13]. Использование Fab'-фрагмента вместо полноразмерного антитела, а также присоединение ПЭГ, представляющего собой гидрофильный инертный нетоксичный полимер, обеспечивает быстрое проникновение и накопление цертолизумаба пэгола в воспаленных тканях [13]. Молекула цертолизумаба пэгола является моновалентной, то есть способной связываться только с одной молекулой ФНО-а, благодаря чему цертолизумаба пэгол не участвует в образовании крупных иммунных комплексов, тогда как другие ГИБП, представляющие собой бивалентные антитела, могут образовывать крупные иммунные комплексы, в которых одна молекула антитела может быть связана с двумя молекулами ФНО-а, каждая из которых, будучи тримером, может быть, в свою очередь, связана с тремя молекулами антител, образуя разветвленную сеть [14, 15]. Такие крупные комплексы быстрее выводятся из кровотока, что может снижать эффективную концентрацию препарата [16]. Важным с клинической точки зрения является тот факт, что цертолизумаба пэгол на сегодняшний день является единственным ГИБП, который не проходит черезгематоплацентарный барьер и не попадает в кровоток плода по Fc-зависимому механизму, что позволяет применять его при наличии клинической необходимости на протяжении всей беременности с минимизированным риском воздействия на развивающийся плод [17].

На базе Клинического кожно-венерологического диспансера (г. Краснодар) наблюдалось 15 (100%) пациентов, из них 6 (40%) с диагнозом «вульгарный псориаз» среднетяжелого и тяжелого течения и 9 (60%) пациентов с диагнозом «псориатический артрит», которым был назначен препарат цертолизумаба пэгол (Симзия®) подкожно в дозе 200 мг раз в 2 недели и 400 мг раз в месяц соответственно после индукционной дозы 400 мг на 0-й, 2-й, 4-й неделях.

До начала проводимой терапии в группе пациентов с диагнозом «псориаз распространенный» индекс PASI был $28\pm1,2$ балла. Спустя 4 недели от начала проводимой терапии индекс PASI составил $38\pm1,2$ балла, на 12 неделе — $60\pm1,2$ балла, на 24-й неделе у пациентов был достигнут уровень PASI $88\pm1,2$ балла, что свидетельствует об успешности проводимой терапии. Исходный индекс BSA был больше 10. Спустя 24 недели от начала проводимой терапии индекс BSA варьировал в значениях от 2 до 5.

В группе пациентов с диагнозом «псориатический артрит» до начала лечения индекс DAS 28 был $5,3\pm0,8$ балла. Спустя 8 недель от начала проводимой терапии цертолизумаба пэголом значение индекса DAS 28 снизилось до $4,7\pm0,8$ балла, на 12-й неделе DAS 28 составил $2,9\pm0,8$ балла, и на 24-й неделе у пациентов был достигнут уровень DAS 28 1,6, что свидетельствует об успешности проводимой терапии. Снижение DAS 28 более чем на 1,2 балла говорит об эффективности лечения, снижении активности суставного синдрома, улучшении качества жизни пациента.

Ниже представлен ряд клинических случаев ведения пациентов, получавших цертолизумаба пэгол, демонстрирующих выраженное и стойкое уменьшение псориатического поражения кожи, активности псориатического артрита на фоне применения этого препарата.

Клинический случай 1

Пациентка А., болеет с 2013 года. Диагноз: псориаз вульгарный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Лечилась в условиях стационарного отделения ГБУЗ ККВД. Получала цитостатическую терапию метотрексатом 10 мг раз в неделю, топические ГКС. Отмечала незначительное улучшение состояния кожи (индекс PASI 23). Через полгода терапии отмечалось обострение кожного патологического процесса, было принято решение о назначении метотрексата в дозе 15 мг в неделю. Спустя 2 месяца терапии кожный патологический процесс не имел положительной динамики, в связи с чем метотрексат был отменен. Через месяц после отмены препарата наблюдалось обострение кожного процесса, была возобновлена цитостатическая терапия метотрексатом в дозе 20 мг раз в неделю. Спустя 2 месяца терапии течение кожного патологического процесса не имело положительной динамики (индекс PASI составил 20 баллов). Были проведены лабораторные анализы крови, отмечено повышение уровня трансаминаз крови (АЛТ – $102 \, \text{Ед/л}$; АСТ – $85 \, \text{Ед/л}$; ГГТ – 125 Ед/л), в связи с чем было принято решение об отмене цитостатической терапии.

Ввиду распространения кожного патологического процесса, отсутствия эффекта от проводимой терапии, пациентке был назначен препарат цертолизумаба пэгол подкожно 400 мг на 0-й, 2-й, 4-й неделях и далее 200 мг раз в 2 недели (рис. 1, 2). Спустя 12 недель терапии препаратом пациентка отмечала значительное улучшение состояния кожи. Больная достигла целевого уровня: PASI 90 (рис. 3, 4). В лабораторных показателях крови отклонений от нормы не выявлено. Было принято решение о продолжении терапии препаратом.

Спустя 6 месяцев терапии цертолизумаба пэголом сохранялась стойкая ремиссия, пациентка жалоб не предъявляла.

Клинический случай 2

Пациент В., болеет с марта 2014 года, когда впервые появились высыпания на коже туловища, верхних конечностей. К врачу не обращался, лечился самостоятельно топическими ГКС и народными средствами. В октябре 2014 года был госпитализирован в стационарное отде-

ление ГБУЗ ККВД, где выставлен диагноз «псориаз распространенный, прогрессирующая стадия. Индекс PASI 17. Псориатический артрит II степени активности с поражением периферических суставов кистей и стоп ФН II степени».

Была назначена дезинтоксикационная и гипосенсибилизирующая терапия, гепатопротекторы, метотрексат 10 мг раз в неделю под контролем лабораторных анализов крови, местная терапия. Спустя 3 месяца после терапии наблюдалось обострение кожного патологического процесса, обострение суставного синдрома. Лабораторные показатели крови: СОЭ – 40 мм/ч, С-реактивный белок – 53 мг/л, АЛТ – 80 Ед/л; АСТ – 110 Ед/л; ГГТ – 60 Ед/л.

Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, а также тяжесть суставного синдрома, было принято решение о назначении адалимумаба, однако болезненность в суставах сохранялась. В 2017 году в ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой были назначены метотрексат 15 мг в неделю и адалимумаб. В течение полугода назначенной терапии не наблюдалось видимого положительного эффекта.

В 2018 году было принято решение о смене ГИБП. Пациенту был назначен препарат устекинумаб. Спустя 12 недель от начала проводимой терапии не отмечалось положительной динамики: застойно инфильтрированные бляшки на фоне вторично депигментированных изменений, сохранялось мелкопластинчатое шелушение. Инлекс PASI 35.

В 2019 году пациент был консультирован в Клиническом кожно-венерологическом диспансере (г. Краснодар).

Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, было принято решение о смене препарата и назначении препарата цертолизумаба пэгол подкожно (*puc. 5, 6*).

Спустя 12 недель проводимой терапии отмечалась положительная динамика: уменьшение инфильтрации, отсутствие новых элементов псориатического поражения кожи снижение активности суставного синдрома. Констатировано дости-

жение PASI 90 (*puc.* 7, 8). Отклонений в лабораторных показателях крови не выявлено. Спустя год терапии цертолизумаба пэголом сохраняется стойкая ремиссия.

Вывод

Цертолизумаба пэгол оказывает значимое, стойкое снижение активности псориатического артрита, торможение суставной деструкции, уменьшение тяжести псориатического поражения кожи, улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом и псориатическим артритом. Безболезненность





Рисунки 1, 2. До начала проведения терапии препаратом цертолизумаба пэголом. Согласие пациента на использование фотографий получено.





Рисунки 3, 4. 12-я неделя после начала терапии препаратом цертолизумаба пэгол. Согласие пациента на использование фотографий получено.





Pисунки 5, 6. До начала проведения терапии препаратом цертолизумаба пэгол. Согласие пациента на использование фотографий получено.





Рисунки 7, 8. 12-я неделя после начала терапии препаратом цертолизумаба пэгол. Согласие пациента на использование фотографий получено.

инъекций цертолизумаба пэгола, хорошая переносимость и возможность делать инъекции самостоятельно после обучения медицинским специалистом повышают приверженность пациентов терапии этим препаратом.

Также благодаря тому, что цертолизумаба пэгол не проникает через гематоплацентарный барьер по Fc-зависимому механизму, у пациенток с псориазом и псориатическим артритом появляется прекрасная возможность планировать семью. Цертолизумаба пэгол может назначаться пациенткам репродуктивного возраста с учетом потенциальной беременности на протяжении всей беременности, а также во время грудного вскармливания [1].

Таким образом, понимание патогенеза и взаимосвязи псориаза и псориатического артрита, ведущей роли в развитии этих заболеваний определенных цитокинов и выбор соответствующей терапии, основанный на данных доказательной медицины и собственного клинического опыта, позволит улучшить контроль и прогноз жизни пациентов с этими заболеваниями.

Список литературы / References

- Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Псориаз. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/866.
 Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Clinical guidelines. Psoriasis. http://cr.rosminzdrav.
- ru/#!/recomend/866.
 Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т., Петри Г. Псориаз: клиникоэпидемиологические особенности и вопросы герапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России, Вестник дерматологии и венерологии. 2018, 94, № 3. С. 67–76.
 Bakulev A.L., Fitileva T.V., Novoderezhkina E.A., Gillotyu I., Tian H., Hove T., Petri G. Psoriasis: clinical and epi-
- demiological features and issues of therapy. Results of a survey of patients and doctors conducted in medical organizations in Russia. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2018.94, No. 3. P. 67–76.

 3. Осина А. В., Понич Е. С., Круглова Л. С. Псориаз и онкологические заболевния: возможная взаимосвязь и потенциальные риски. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. № 5.

 Osina A. V., Ponich E. S., Kruglova L. S. Psoriasis and Cancer: Potential Relationships and Potential Risks. Russian
- Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017. No. 5.

 4. Azfar R. S., Gelfand J. M. Psoriasis and metabolic diseases: Epidemiology and pathophysiologyio Curr Opin Rheumatol. 2008; 20 (4): 416–422.
- Kurizky P.S., Ferreira C de C., Nogueira L.S.C., da Mota L.M.H. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. An. Bras. Dermatol. 2015; 90: 367–375.
- Трушина Л. С., Агабабока Э. Р. и др. Клинические варианты и морфологическая картина суставного синдрома у больных псориазом. Тер. арх. 1983. № 2. С. 123–126.

- Trushina L.S., Agababoka E.R. and other Clinical variants and morphological picture of articular syndrome in patients with psoriasis. Ter. Arch. 1983. No. 2. P. 123–126.
- Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Коморбидности при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. № 6.
- Olisova O. Yu., Garanyan L.G. Comorbidity in psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016. No. 6.
- Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. В 10 тт. Т.
 Okorokov A.N. Diagnostics of diseases of internal organs. In 10 volumes. T.
- Колева Н.Н. Артропатический псориаз. ДВКС. 2010. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ artropaticheskiy-psoriaz (дата обращения: 24.02.2021).
 - Koleva N.N. Arthropathic psoriasis. DVKS. 2010. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/artropatiches-kiy-psoriaz (date of access: 24.02.2021).
- Nesbitt et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor a agents. Infl Bowel Dis. 2007; 13 (11): 1323–1332.
- 11. Клиническая иммунология: Руковод. для врачей. Под ред. Е.И. Соколова. М.: Медицина, 1996. 272 с. Clinical Immunology: Lead. for doctors. Ed. E.I. Sokolov. M.: Medicine, 1996. 272 р.
- 12. Милевская С.Г., Баженова О.Б. Уровень иммуноглобулинов при псориатическом артрите, псориазе и ревматоидном артрите. МРЖ. 1985. № 7. С. 11. Milevskaya S. G., Bazhenova O.B. The level of immunoglobulins in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis. GRM. 1985. № 7. Р. 11.
- 13. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 6.

 Sokolovsky E. V., Kruglova L.S., Ponich E.S. 'Painful' points of systemic therapy with biological agents in psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015. No. 6.
- Carron P. et al. Scintigraphic Detection of TNFa with a Radiolabeled Anti-TNFa in Patients with Active Peripheral Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2016. 65, 10. e000265.
- Cassinotti A., Ardizzone S., Porro G B. Certolizumab pegol: an evidence-based review of its place in the treatment of Crohn's disease. Core Evid. 2008; 2 (3): 209–229.
- Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2017 Mar; 17 (3): 387–394. DOI: 10.1080/14712598.2017.1283401. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165828.
- Tracey et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. Pharmacology & Therapeutics 2008; 117 (2): 244–279.
- Mariette X., Förger F., Abraham B. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (2): 228–233. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017–212196.

Статья поступила / Received 24.03.2021 Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021 Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Хотко Алкес Асланчериевич, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части ¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Помазанова Марина Юрьевна, зав. стационарным отделением клинического кожно-венерологического диспансера¹. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Козырь Яна Викторовна , клинический ординатор². E-mail: yana.kozyr96@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-9880-0417

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар ²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Автор для переписки: Помазанова Марина Юрьевна. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru.

Для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Цертолизумаба пэгол в лечении псориаза и псоориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости. Медицинский алфавит. 2021; (9): 79–82. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-79-82

About authors

Hotko Alkes A., PhD Med, deputy chief physician¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Pomazanova Marina Yu., head of Inpatient Dept¹. E-mail: mmm-marusya-mmm@ mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Kozyr Yana V., clinical resident 2 . E-mail: yana.kozyr96@gmail.ru. ORCID: 0000–0001–9880–0417

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Pomazanova Marina Yu. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru.

For citation: Khotko A.A., Pomazanova M. Yu., Kozyr Ya. V. Certolizumab pegol in treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: patient profiles, inspection, monitoring of safety. *Medical alphabet*. 2021; (9): 79–82. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-79-82

