

Воспалительные заболевания кишечника и устекинумаб у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза

А. А. Хотко¹, М. Ю. Помазанова¹, М. В. Дурлештер²

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Псориаз относится к наиболее распространенным хроническим иммуноопосредованным заболеваниям кожи. Одна из широко обсуждаемых гастроэнтерологических коморбидностей псориаза – хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. В статье представлены результаты анализа историй болезни ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза и сопутствующей патологией – воспалительными заболеваниями кишечника. Был проведен анализ 24 историй болезни пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, где можно увидеть клиническую и практическую значимость сочетанной патологии – псориаза и воспалительных заболеваний кишечника. Из анализа можно сделать вывод о прямой взаимосвязи между тяжестью течения кожного патологического процесса и развитием заболеваний кишечника, а также влияние устекинумаба на течение сочетанной патологии – псориаза, язвенного колита и болезни Крона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, устекинумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diseases of cardiovascular system in patients with moderate-to-severe and severe forms of psoriasis

А. А. Hotko¹, М. Yu. Pomazanova¹, М. V. Durlshter²

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Psoriasis is one of the most common chronic immune-mediated skin diseases. One of the widely discussed gastroenterological comorbidities of psoriasis is chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. The article presents the results of the analysis of the case histories of patients with moderate-to-severe and severe forms of psoriasis and concomitant pathology – inflammatory bowel diseases (Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia). The analysis of 16 case histories of patients with moderate-to-severe and severe psoriasis has been carried out, where one can see the clinical and practical significance of the combined pathology – psoriasis and inflammatory bowel diseases. From the analysis, one can conclude that there is a direct relationship between the severity of the course of the skin pathological process and the development of intestinal diseases, as well as the influence of ustekinumab on the course of combined pathology – psoriasis, ulcerative colitis and Crohn's disease.

KEY WORDS: psoriasis, Crohn's disease, ulcerative colitis, ustekinumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит – рецидивирующие заболевания, при которых наблюдается хроническое воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта с развитием диареи и боли в животе [1]. До сих пор пациенты с данными заболеваниями не могут быть вылечены ни с помощью консервативной терапии, ни другими методами [2].

Причиной воспаления служат клеточно-опосредованные реакции в слизистой оболочке желудка. Точная причина воспалительного заболевания кишечника остается неясной, однако результаты исследований позволяют предполагать, что пусковым фактором ненормальной иммунной реакции служит нормальная кишечная микрофлора у пациентов с многофакторной генетической

предрасположенностью (возможно, включая нарушенные эпителиальный барьер и мукозальную иммунную защиту). Не удалось обнаружить специфического фактора внешней среды, питания, инфекционного агента, служащего причиной воспалительных заболеваний кишечника. В ходе иммунной реакции высвобождаются воспалительные медиаторы, включая цитокины, интерлейкины, и фактор некроза опухоли [1].

Псориаз относится к хроническим иммуноопосредованным воспалительным гиперпролиферативным заболеваниям кожи, которым страдают около 2–3 % населения. В его этиологии наиболее значимыми считаются генетические факторы, нарушения иммунной системы и факторы окружающей среды. Вместе с тем именно в отношении псориаза накоплено наибольшее количество доказательств его

Оценка эндоскопического излечения

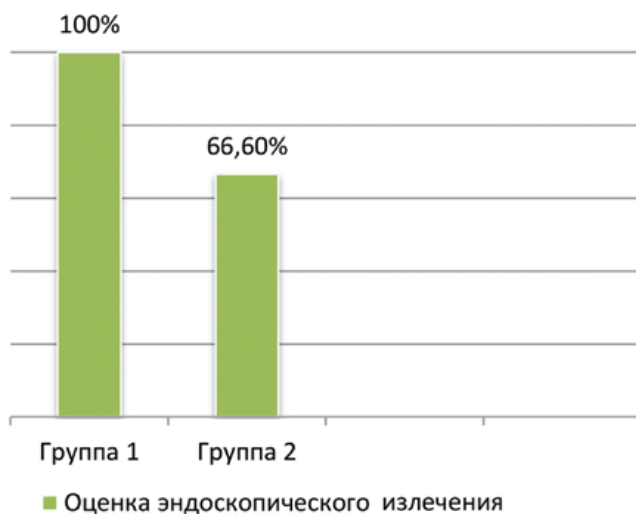


Рисунок 1.

Отсутствие ректальных кровотечений

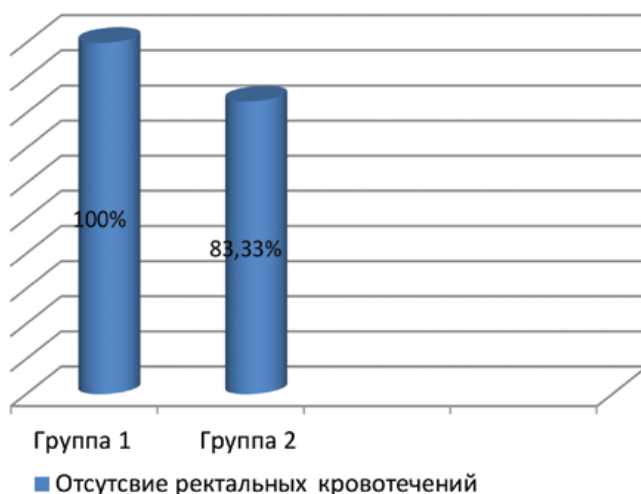


Рисунок 2.

взаимосвязи с патологиями органов пищеварения. Одна из широко обсуждаемых гастроэнтерологических коморбидностей псориаза – хронические заболевания кишечника [3].

Кишечник и кожа служат природным иммунным барьером. Нарушение их барьерной функции развивается и при псориазе, и при ВЗК. Повышение проницаемости эпителиального барьера кожи и кишечника для аллергенов и патогенов дает возможность им взаимодействовать с рецепторами иммунных клеток [4].

Оптимальным методом лечения как болезни Крона, так и язвенного колита с внекишечными проявлениями может быть биологическая терапия, позволяющая одновременно лечить воспалительные заболевания кишечника и иммуноопосредованные заболевания. Одним из эффективных препаратов в лечении воспалительных заболеваний кишечника путем блокирования интерлейкина-12, -23 является устекинумаб. Эффективность, а также хороший профиль безопасности устекинумаба

при болезни Крона и псориазе показаны в различных клинических исследованиях [5–9].

Устекинумаб является полностью человеческим моноклональным антителом. Из-за связывания устекинумаба с субъединицей p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, устекинумаб оказывает клиническое действие при псориазе [10, 11], псориатическом артрите [11] и болезни Крона [12, 13] через прерывание цитокиновых путей T α 1 и T α 17, которые являются основополагающими при данных заболеваниях. Появление генно-инженерных биологических препаратов изменило прогноз как при псориазе, так и при воспалительных заболеваниях кишечника. Пересечение терапевтического спектра при псориазе и воспалительных заболеваний кишечника – важный аспект, который необходимо учитывать, выбирая тактику ведения пациентов с данными заболеваниями [14].

В ходе ретроспективного анализа данных историй болезни 650 больных среднетяжелой и тяжелой формы псориаза, находившихся на стационарном лечении в Клиническом кожно-венерологическом диспансере Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) с 2005 по 2021 год, было отобрано 24 истории болезни, где у пациентов на фоне длительного течения псориаза возникли сопутствующие заболевания – язвенный колит и болезнь Крона. Средний возраст пациентов составил $47,5 \pm 13,5$ года. Длительность заболевания псориазом – не менее 15 лет. Длительность воспалительных заболеваний кишечника – не менее 5 лет.

Для удобства изучения пациенты были разделены на две группы. Первую группу пациентов составили 18 человек со среднетяжелым течением дерматоза (индекс PASI > 50) и язвенным колитом. Вторую группу – 6 больных с тяжелым течением псориаза (индекс PASI < 20) и болезнью Крона. Пациенты двух групп получают препарат устекинумаб в течение последних 2 лет с индукцией, далее по схеме.

У пациентов второй группы продолжалось прогрессирование болезни Крона на фоне терапии иммуномодуляторами и кортикостероидами, в связи с чем был назначен препарат устекинумаб в качестве первой линии терапии.

Всем пациентам были проведены МРТ или КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов), а также биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения.

Результаты

Эндоскопическое излечение отмечено у 100% больных первой группы и у 66,66% больных – второй (рис. 1).

Отсутствие ректальных кровотечений – у 100% пациентов первой группы и у 83,33% пациентов – второй (рис. 2).

Заживление слизистой показано у 100% больных первой группы и у 100% – второй, гистологическое исцеление ткани толстой кишки (отсутствие нейтрофильной инфильтрации в криптах, отсутствие деформаций крипт, нет эрозий, изъязвлений и грануляционной ткани) – у 100% из первой группы и у 83,33% – второй (рис. 3).

Также были оценены индексы PASI, BSA, DLQI, опросник Бека (рис. 4–7).

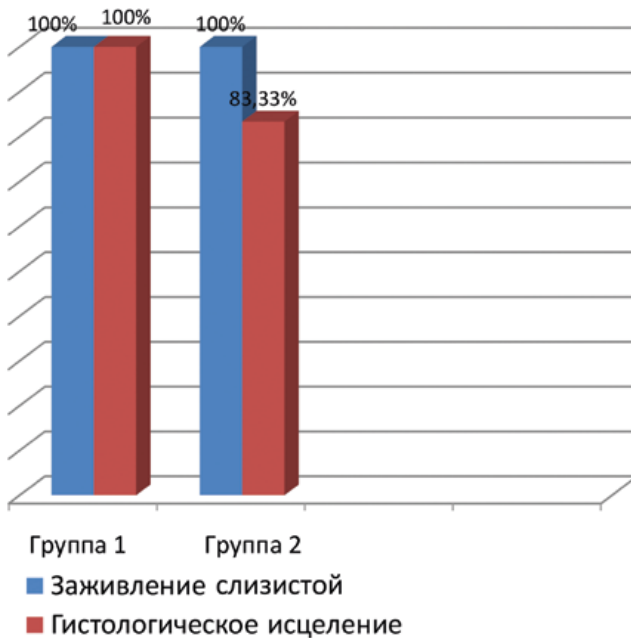


Рисунок 3.

Вывод

Наличие сочетанной патологии – воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и псориаза играет важную роль у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами дерматоза, оказывает влияние на качество жизни пациента и влияет на выбор терапии.

Своевременная диагностика и раннее назначение адекватной терапии при таких сочетанных заболеваниях могут предупредить развитие тяжелых форм. Для реализации мультидисциплинарного подхода к лечению больных воспалительными заболеваниями кишечника и псориазом необходимо тесное сотрудничество врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут сталкиваться с подобными больными [14].

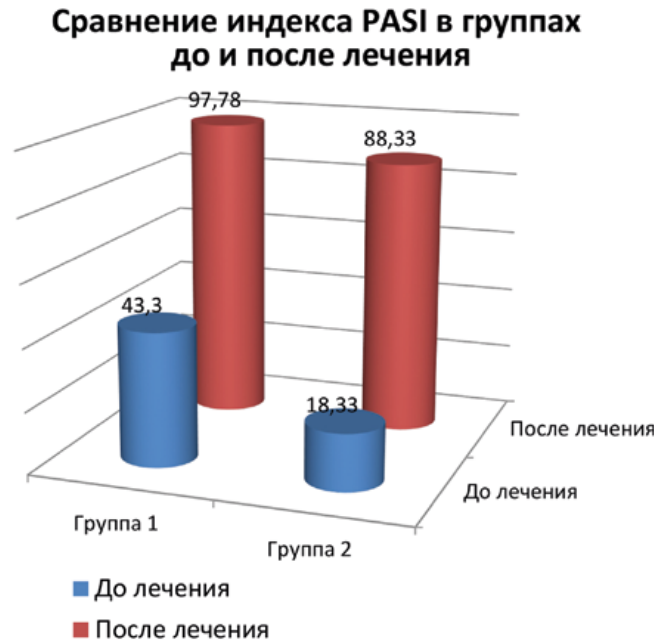


Рисунок 4.

Основываясь на анализе историй болезни, проведенном в Клиническом кожно-венерологическом диспансере Минздрава Краснодарского края, можно сделать вывод об актуальности изучения связи между тяжелыми формами псориаза и возникновением воспалительных заболеваний кишечника. Чем тяжелее протекает псориаз, тем выше вероятность развития болезни Крона, о чем свидетельствуют данные шести историй болезни пациентов с тяжелой формой псориаза и возникновением болезни Крона через некоторое время.

Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний и в первую очередь возникновение воспалительных заболеваний кишечника играют важную роль в течении



Рисунок 5.

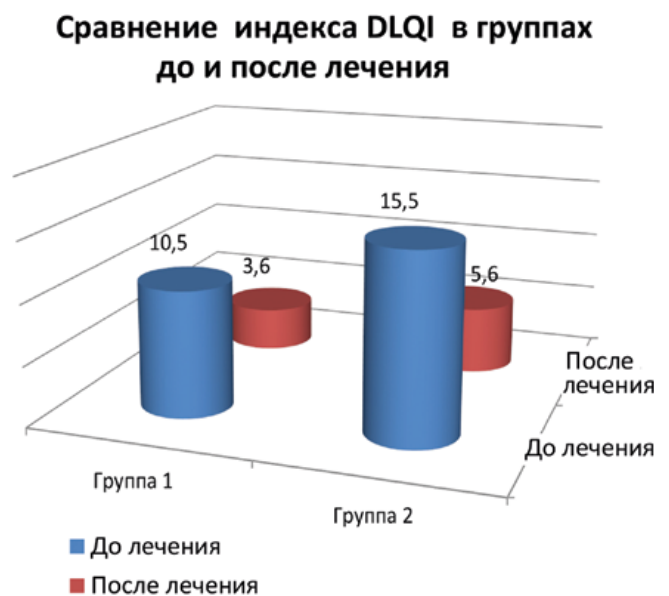


Рисунок 6.

Сравнение результатов по Шкале депрессии Бека в группах до и после лечения



Рисунок 7.

основного заболевания, качестве жизни пациента, его трудоспособности, социальной адаптации и влияют на назначаемое лечение и длительность жизни.

Появление генно-инженерных биологических препаратов изменило прогноз течения псориаза и болезни Крона. Пересечение терапевтического спектра – важный аспект, который необходимо учитывать, выбирая тактику ведения пациентов с данными заболеваниями.

Устекинумаб продемонстрировал высокий профиль безопасности и с таким механизмом действия может являться первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата терапии со значимыми коморбидными заболеваниями

Список литературы / References

1. Aaron E. Walfish, MD, Mount Sinai Medical Center; Rafael Antonio Ching Companioni, MD, Digestive Diseases Center.
2. Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы). Колопроктология. 2019; т. 18, № 3 (69), с. 119–130.
Shapina M. V., Nanaeva B. A., Vardanyan A. V. Efficacy and safety of ustekinumab in Crohn's disease (literature review). Coloproctology. 2019; Vol. 18, No. 3 (69), pp. 119–130.

Сведения об авторах

Хотко Алкес Асланчеринович, к.м.н., доцент, зам. гл. врача по медицинской части¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Помазанова Марина Юрьевна, зав. женским стационарным отделением¹. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Дурлештер Марина Владимировна, врач ультразвуковой диагностики². E-mail: durlshter88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-9186

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Хотко Алкес Асланчеринович. E-mail: alkes@inbox.ru

Для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Дурлештер М.В. Воспалительные заболевания кишечника и устекинумаб у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Медицинский алфавит. 2021; (34): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-35-38>

3. Elder J. T., Bruce A. T., Gudjonsson J. E. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130, No. 5. P. 1213–1226.
4. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. Immunology. 2010; 129 (3): 311–21. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
5. Macaluso F. S., Orlando A., Cottone M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. Exp Opin Biol Ther. 2019; 19 (2): 89–98. DOI: 10.1080/14712598.2019.1561850.
6. Feagan B. G., Sandborn W. J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J. R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2016; 375 (20): 1946–1960. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.
7. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Feagan B. G., Gasink C., Jacobstein D., Zou B. et al. IM-UNIT: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2020; 14 (1): 23–32. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz110.
8. McInnes I. B., Kavanaugh A., Gottlieb A. B., Puig L., Rahman P., Ritchlin C. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013; 382 (9894): 780–789. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
9. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I. B., Puig L., Li S. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (6): 990–999. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204655.
10. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P., Puig L. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1000–1006.
11. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, et al. An anti-IL12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. J Immunol. 2006; 177: 4917–4926.
12. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. World J Gastroenterol. 2006; 12: 5606–5610.
13. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. Discov Med. 2012; 14: 253–262. 28. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P.
14. Круглова А. С., Львов А. Н., Каграманова А. В., Князев О. В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019. № 6.
Kruglova L. S., Lvov A. N., Kagramanova A. V., Knyazev O. V. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenesis pathways and questions of the choice of genetically engineered drugs (literature review). Almanac of Clinical Medicine. 2019. No. 6.

Статья поступила / Received 22.09.21
Получена после рецензирования / Revised 29.09.21
Принята в печать / Accepted 05.10.21

About authors

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

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

Durlshter Marina V., ultrasound diagnostician². E-mail: durlshter88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-9186

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Hotko Alkes A. E-mail: alkes@inbox.ru

For citation: Hotko A. A., Pomazanov M. Yu., Durlshter M. V. Diseases of cardiovascular system in patients with moderate-to-severe and severe forms of psoriasis. Medical alphabet. 2021; (34): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-35-38>

