

Нетакимаб в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза

А. Р. Куликова, Д. Ю. Коваленко

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлен краткий обзор литературных данных об этиопатогенезе и лечении псориаза, а также описаны результаты применения нового генно-инженерного биологического препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, псориатическая болезнь, биологическая терапия, нетакимаб, ингибитор ИЛ-17.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Netakimab in treatment of moderate to severe forms of psoriasis

L. R. Kulikova, D. Yu. Kovalenko

North-West Regional Scientific and Clinical Center n.a. L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents an overview of published sources on etiology, pathogenesis and treatment of psoriasis, and described the treatment of moderate to severe psoriasis with new biologics netakimab.

KEY WORDS: psoriasis, psoriatic arthritis, psoriatic disease, biologics, netakimab, IL-17 inhibitor.

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

Псориаз – системное 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 [6].

Псориаз является распространенным многофакторным иммуноопосредованным хроническим заболеванием кожи [1], характеризующимся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [2, 4].

Псориаз представляет собой одну из наиболее тяжелых болезней кожи, распространенность которой велика и составляет в среднем 3 % всех заболеваний кожи и подкожной клетчатки. В 30–40 % случаев у пациентов развивается псориатический артрит, который часто становится причиной инвалидности [5, 6].

Этиология заболевания остается невыясненной, хотя немаловажную роль в развитии псориаза играет генетическая предрасположенность, в которой существенное значение имеют гены цитокинов – основных медиаторов иммунного ответа [8]. Так, в последнее десятилетие было обнаружено более десяти локусов PSORS, расположенных на разных хромосомах и содержащих несколько генов-кандидатов [8]. Развитие псориаза может предопределяться не только наличием в генотипе гена псориаза, но и неблагоприятной аллельной комбинацией других вспомогательных генов. Однако даже у людей с неблагоприятным генотипом в возникновении заболевания существенную роль играют различные провоцирующие

факторы, такие как инфекции (верхних дыхательных путей), стресс, травмы, воздействие некоторых медикаментов (бета-блокаторы, препараты золота, лития, пероральные контрацептивы, противомаларийные средства).

Основным звеном патогенетического процесса заболевания является аутоиммунная реакция Т-лимфоцитов, в первую очередь подтипов Th1, Th17, которые при активизации секретируют различные провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления [2, 4].

Важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2, 9]. Он приводит к дебюту заболевания или к его рецидиву. При псориазе обнаружена повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ , ИНФ- α [2, 9, 10].

Таким образом, патогенетической основой развития псориаза является активация клеточного иммунитета в коже и синовиальных оболочках у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов.

При псориазе количество Th17-лимфоцитов, факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления увеличивается в очаге поражения, что сопровождается формированием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме [2]. Количество пролиферирующих кератиноцитов при псориазе увеличивается в семь раз. Время созревания нормального эпидермального кератиноцита составляет 14 дней, при псориазе оно укорачивается до 2 дней. Время обновления эпидермиса уменьшается с 28 до 5–6 дней. Данные изменения в эпидермисе при псориазе приводят к образованию слегка возвышающихся очагов поражения (бляшек) красного цвета, покрытых серебристо-белыми чешуйками [5].

Различают следующие клинические формы псориаза: бляшечный (вульгарный), себорейный, каплевидный, пустулезный (генерализованный Цумбуша; акродерматит стойкий гнойный Аллопо; ладоней и подошв Барбера), инверсный, экссудативный, псориаз эритродермию, псориаз артрита (псориаз артропатический) [6].

Отмечено, что пациенты с тяжелыми формами псориаза, псориаз артрита подвержены повышенному риску развития ряда других серьезных заболеваний – сердечно-сосудистых, сахарного диабета, поражений печени различной этиологии, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани) [11]. Наличие такой сопутствующей патологии у пациентов оказывает существенное влияние на выбор терапии.

Подбор наиболее эффективной и в то же время адекватной терапии для больного псориазом зависит от множества факторов, которые условно можно разделить на две основные группы – объективные и субъективные. К объективным факторам относят следующие: клиническая форма болезни, распространенность поражения, степень активности (стадия заболевания), соматический статус пациента. К субъективным факторам, которые должны быть приняты во внимание, относят пол, возраст, род занятий, особенности психики, мотивацию пациента, его семейные и социальные обстоятельства. Для правильного понимания методов выбора терапии псориаза можно использовать символическую терапевтическую лестницу. На нижней ступеньке этой лестницы – наружная терапия (смягчающие средства; кератолитические препараты; топические глюкокортикостероидные средства; топические ретиноиды; препараты, содержащие синтетические аналоги витамина D₃). Чем выше вверх, тем сложнее и тяжелее терапия, характеризующаяся риском побочных эффектов и осложнений. Таким образом, чем тяжелее протекает псориаз или болезнь имеет резистентность к ранее проводимой терапии, тем выше надо подняться по лестнице для выбора метода лечения. Так, ступенькой выше находится системная медикаментозная несупрессивная терапия (гипосенсибилизирующая терапия: препараты кальция, тиосульфат натрия, антигистаминные препараты; детоксицирующая терапия: реамбирин, гемосорбция, плазмаферез; коррекция нарушений микроциркуляции: реополиглюкин, пентоксифиллин). К следующим методам лечения псориаза относят климатотерапию (гелио-, бальнео-, талассотерапия), фототерапию (селективная терапия – УФ-В) и фотохимиотерапию (ПУВА-терапия: системная и местная; ре-ПУВА-терапия: ретиноиды + ПУВА). И наконец на верхней ступеньке располагается системная медикаментозная супрессивная терапия (производные витамина D₃, цитостатики, ароматические ретиноиды, глюкокортикостероиды) – это небиологические синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) или препараты первой линии [7]. В настоящее время для лечения псориаза и псориаз артрита разработаны современные высокотехнологичные лекарственные средства направленного (таргетного) действия, которые позволяют контролировать болезнь, полностью избавляя от ее симптомов. В случае неэффективности или непереносимости сБПВП рассматривается вопрос о назначении таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3]. Это препараты второй линии, они направлены на ключевые звенья воспаления при псориаз артрите. Так, апремиласт (Отесла), который относится к тсБПВП, блокирует внутри клетки фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ-4), что ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов. Такие препараты, как инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел), голимумаб (Симпони), ингибируют фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Остальные ГИБП направлены на блокирование биологической активности определенных интерлейкинов, играющих ключевые роли в патогенезе псориаза и псориаз артрита. Препараты секукинаумаб (Козентикс) и наталиумаб (Эфлейра) направлены на ингибирование интерлейкина-17 (ИЛ-17), а устекинаумаб (Стелара) – интерлейкинов-12 и -23 (ИЛ-12, -23) [3]. Абсолютные противопоказания для применения ГИБП: реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата, активный инфекционный процесс (в том числе туберкулез), сепсис или риск развития сепсиса, злокачественные новообразования (устекинаумаб), беременность и грудное вскармливание. С осторожностью применяют ГИБП в следующих случаях: ВИЧ-инфицированность, положительные лабораторные маркеры на вирусные гепатиты В и С, злокачественные новообразования, демиелинизирующие заболевания нервной системы, рецидивирующие инфекции в анамнезе, латентный туберкулез, многочисленные курсы фототерапии в прошлом, активная стадия болезни Крона [3].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности препарата наталиумаб (Эфлейра) при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находятся 7 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза, получающих терапию препаратом наталиумаб на базе дерматовенерологического отделения Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л. Г. Соколова. Возраст пациентов от 29 до 65 ($51,0 \pm 12,3$) лет, из которых мужчин – 4 (57,10%), женщин – 3 (42,90%). Длительность заболевания у 1 (14,30%) пациента составляла менее 10 лет, у 6 (85,70%) – более 10 лет.

Все пациенты имеют распространенный характер кожных высыпаний, при этом у одного (14,30%) пациента отмечался универсальный бляшечный псориаз со слиянием в единую бляшку, занимающую всю поверхность тела и циркулярно охватывающую кожу плеч, бедер и голеней. У 3 (42,85%) наблюдаемых кожный процесс сопровождался экссудативным компонентом (экссудативная форма псориаза), еще у 3 (42,85%) – распространенный вульгарный псориаз. Стоит отметить, что пациенты с экссудативной формой заболевания изначально обратились с бляшечным псориазом. Развитие у данных больных сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет)

привело к повышенной экссудации в очагах поражения и формированию экссудативного псориаза. У 5 (71,40%) пациентов течение псориаза было осложнено псориатическим артритом, который проявлялся деформацией суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов с их функциональной недостаточностью.

Все пациенты жаловались на выраженный зуд, шелушение, поражение ногтевых пластин кистей и стоп. У всех пациентов отмечалась торпидность процесса, резистентность к проводимой системной медикаментозной супрессивной терапии (метотрексат, преднизолон, апремиласт, лефлуномид, сульфасалазин).

У большинства пациентов (85,70%) наблюдалась сопутствующая патология, в структуре которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы в виде гипертонической болезни (57,10%), а также избыточная масса тела и ожирение (85,70%).

Обследование пациентов проводилось согласно стандартам и включало сбор жалоб, анамнестических данных, объективное обследование, лабораторную диагностику (клинический и биохимический анализы крови, HBsAg, анти-HCV, Ф-50). Для исключения туберкулезной инфекции проводилась кожная проба «Диаскинтест».

Всем пациентам натакимаб вводился по 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл на 0-й, 1-й и 2-й неделе, а затем раз в 4 недели. У пациентов с осложненным течением псориаза в виде псориатического артрита кожные проявления заболевания клинически преобладали над симптомами со стороны суставов. Результаты лечения оценивались на основании исчезновения зуда, разрешения кожного процесса, изменения ногтевых пластин, а также снижения тугоподвижности и болей в суставах.

Результаты исследования

На фоне проводимой терапии натакимабом заметный положительный эффект наблюдался через неделю после первого введения препарата у всех пациентов. В первую очередь объективно бляшки побледнели и раздробились; уменьшилась инфильтрация в основании высыпаний, особенно на коже волосистой части головы, лица, шеи, груди, верхних конечностей. Субъективно всех пациентов перестал беспокоить зуд. Кожа в области живота, поясницы, ягодиц, нижних конечностей заметно начинает очищаться на 2-й неделе после введения препарата. После инициации препаратом натакимаб (120 мг внутривенно раз в неделю 3 недели) все пациенты уменьшили кратность применения наружных лекарственных средств. К 6–8-й неделе процесс

на коже разрешился полностью вторичными синюшными пятнами на местах бывших бляшек. Пациенты с псориатическим артритом отметили уменьшение болей и тугоподвижности в суставах к 6-й неделе. Отмечен рост здоровых ногтей у всех пациентов. Нежелательных явлений на фоне применения натакимаба не было отмечено. При повторных лабораторных исследованиях отмечено снижение СОЭ и С-реактивного белка в крови до референсных значений. Все наблюдаемые отметили улучшение качества жизни. Пациентам продолжено введение препарата натакимаб по схеме «раз в 4 недели».

Таким образом, можно отметить высокую эффективность препарата натакимаб, его хорошую переносимость и безопасность, что позволяет надеяться на устойчивый клинический ответ, улучшение качества жизни пациентов, сохранение активной личной и социальной жизни.

Список литературы / References

1. Айвазян А.А. Псориаз – иммунозависимое заболевание. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014. № 2. С. 36–38.
2. Ayvazyan A. A. Psoriasis is an immune-dependent disease. *Experimental and Clinical Dermatocology*. 2014. No. 2. P. 36–38.
3. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг. Вестн. дерматол. и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47.
4. A. A. Kubanova Immune mechanisms of psoriasis. New strategies for biological therapy. A. A. Kubanova, A. A. Kubanov, J. F. Nicholas, L. Puig. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010. No. 1. P. 35–47.
5. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология. 2013. № 3. С. 5–14.
6. E. L. Nasonov New directions of pharmacotherapy of rheumatic diseases – inhibition of interleukin 6 and interleukin 17. *Modern Rheumatology*. 2013. No. 3. P. 5–14.
7. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 3. С. 19–25.
8. Pinegin B. V. The role of immune system cells and cytokines in the development of psoriasis. B. V. Pinegin, O. L. Ivanov, V. B. Pinegin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013. No. 3. P. 19–25.
9. Родионов А.Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей. СПб: Наука и техника, 2012. 1200 с.
10. Rodionov A. N. *Dermatovenereology. A complete guide for doctors*. St. Petersburg: Science and Technology. 2012. 1200 p.
11. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
12. Federal Clinical Guidelines. *Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed., Rev. and add. Moscow: Business Express, 2016. 768 p.
13. Хобейш М.М., Мошколова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб: Сотис, 1999. 134 с.
14. Khobeish M. M., Moshkalova I. A., Sokolovsky E. V. *Psoriasis. Modern methods of treatment*. Saint Petersburg: Sotiss, 1999. 134 p.
15. Ammar M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French]. M. Ammar, C. Souissi-Bouchakla, A. Gati [et al]. *Pathologie Biologie*. 2014. Vol. 62. No. 1. P. 10–23.
16. Coimbra S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review]. S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira. *International Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 51 (4). P. 389–395.
17. Lowes M. A. Immunology of psoriasis. [Review]. M. A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J. G. Krueger. *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. P. 227–255.
18. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct; 149 (10): 1173–9.

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

Сведения об авторах

Куликова Людмила Руслановна, к.м.н., зав. отделением дерматовенерологии
Коваленко Дарья Юрьевна, врач-дерматовенеролог. E-mail: nisdary@gmail.com

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени
Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Коваленко Дарья Юрьевна. E-mail: nisdary@gmail.com

About authors

Kulikova Lyudmila R., PhD Med, head of Dept of Dermatovenereology
Kovalenko Daria Yu., dermatovenerologist. E-mail: nisdary@gmail.com

North-West Regional Scientific and Clinical Centre n.a. L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Kovalenko Daria Yu. E-mail: nisdary@gmail.com

Для цитирования: Куликова Л.Р., Коваленко Д.Ю. Натакимаб в лечении средне-тяжелых и тяжелых форм псориаза. Медицинский алфавит. 2021; (41): 17–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-17-19>.

For citation: Kulikova L. R., Kovalenko D. Yu. Netakimab in treatment of moderate to severe of psoriasis. *Medical alphabet*. 2021; (41): 17–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-17-19>.