

Псориаз, коморбидное ожирение и эффективность ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба на примере клинических случаев

И. С. Владимирова^{1,2}, Л. С. Круглова³, А. Ю. Бермас², О. И. Бондарь^{1,2}

¹ СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Данные эпидемиологических исследований демонстрируют тесную связь псориаза с сопутствующими метаболическими заболеваниями, включающие ожирение, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, дислипидемию и неалкогольную жировую болезнь печени. Наличие сопутствующих метаболических заболеваний оказывает существенное влияние на выбор и эффективность фармакологического лечения. Из-за повышенного риска развития нежелательных явлений у пациентов с псориазом и коморбидностями некоторые препараты необходимо назначать с особой осторожностью, в то же время часть препаратов показывают низкую эффективность. Ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб может выступать лучшей терапевтической альтернативой для пациентов с псориазом и метаболическими расстройствами, включая ожирение, по сравнению с базисными противовоспалительными препаратами (такими как метотрексат, ацитретин) и другими классами биологических препаратов. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб показывает высокий результат лечения с достижением PASI 90 и PASI 100, независимо от ИМТ. В представленной публикации описаны наблюдения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, коморбидностями и высокой эффективностью генно-инженерной биологической терапии ингибитором ИЛ-23 (гуселькумабом).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, метаболические заболевания, коморбидное ожирение, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, биологическая терапия, эффективность, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis, comorbid obesity, and the efficacy of the IL-23 inhibitor guselkumab based on clinical cases

I. S. Vladimirova^{1,2}, L. S. Kruglova³, A. Yu. Bermas², O. I. Bondar^{1,2}

¹ Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

³ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Epidemiological studies demonstrate a close relationship between psoriasis and concomitant metabolic diseases, including obesity, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease. The presence of concomitant metabolic diseases has a significant impact on the choice and effectiveness of pharmacological treatment. Due to the increased risk of adverse events in patients with psoriasis and comorbidities, some drugs should be prescribed with special caution, while some drugs show low efficacy. The IL-23 inhibitor guselkumab may be a better therapeutic alternative for patients with psoriasis and metabolic disorders, including obesity, compared with disease-modifying antirheumatic drugs (such as methotrexate, acitretin) and other classes of biological drugs. In patients with moderate to severe psoriasis, the IL-23 inhibitor guselkumab shows a high treatment outcome with PASI 90 and PASI 100 achieved, regardless of BMI. The presented publication describes observations of patients with moderate to severe psoriasis, comorbidities and high efficiency of genetically engineered biological therapy with an IL-23 inhibitor (guselkumab).

KEYWORDS: psoriasis, metabolic diseases, comorbid obesity, guselkumab, IL-23 inhibitor, biological therapy, efficiency, safety.

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

Беспрецедентная глобальная эпидемия избыточного веса и ожирения – это глубокая трагедия и колоссальный социальный провал. Анализ исследований за последние 30 лет прогнозирует, что более половины взрослых и треть детей и молодых людей во всем мире будут иметь избыточный вес или страдать ожирением к 2050 г. [1], что создает угрозу ранней смертности, росту и развитию системных (аутоиммунных) заболеваний, в том числе тяжелых, трудно поддающихся лечению, форм псориаза и увеличивает нагрузку на систему здравоохранения.

Сегодня псориаз рассматривается как сложное иммуно-воспалительное многофакторное заболевание, выходящее далеко за пределы поражения кожи [2]. Сопутствующие метаболические заболевания могут возникать в результате плейотропных механизмов, включая общие провоспалительные пути, клеточные медиаторы или генетическую предрасположенность [3]. Системное воспаление рассматривается как связующее звено между псориазом и сопутствующими метаболическими расстройствами [4]. Ожирение, как одно из проявлений метаболических нарушений, считается

независимым фактором риска развития псориаза, раннего начала, тяжелого течения, что существенно нарушает качество жизни пациентов, меняя реакцию на проводимое лечение и влияя на продолжительность жизни из-за сердечно-сосудистых осложнений [5]. Прогресс в понимании патофизиологии сфокусирован на роли провоспалительных цитокинов, продуцируемых иммунными клетками и взаимодействующими с различными тканями, что приводит к типичным клиническим проявлениям. В последние годы в проспективных исследованиях получены убедительные данные, что ожирение предшествует возникновению псориаза, с четкой связью между индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ), соотношением талии к бедрам (ОТБ) и увеличением веса [6]. В недавнем трансэтническом менделеевском рандомизированном исследовании была показана причинно-следственная связь между ожирением и риском развития псориаза в европейских и японских популяциях [7]. Получены весомые доказательства, подтверждающие неслучайную связь между среднетяжелым и тяжелым псориазом и ожирением, а также взаимосвязь псориаза, сахарного диабета и ожирения независимо от пола, возраста и курения [8]. Многочисленные исследования показали, что хроническое воспаление изменяет секрецию инсулина через различные аспекты, связанные с энергетическим обменом. Воспаление, протекающее в подострой и скрытой форме, включает активацию иммунной системы на годы. Воспаление в жировой ткани возникает, когда адипоциты подвергаются стрессу из-за повышенного потребления жирных кислот, с последующей потерей своих физиологических функций, секретируя провоспалительные цитокины и превращаясь в стареющие клетки [9]. В результате воспаления в жировой ткани активируется иммунная система, устраняя стареющие адипоциты и избыточные триглицериды, а накапливающие липидные капли макрофаги становятся дисфункциональными. Стареющие адипоциты выделяют факторы, способствующие медленному старению иммунных клеток, т.е. возникает так называемое иммуностарение (в том числе старение Т-клеток), с продолжающейся выработкой провоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому слабовыраженному воспалению в тканях и последующим развитием системного воспаления, с поражением различных систем и органов, таких как мозг, сердце, печень, поджелудочная железа, мышечная и жировая ткани [10]. По этой причине псориаз тесно связан с множественными метаболическими нарушениями, включая ожирение, гипертонию, сахарный диабет, дислипидемию и ассоциированную с ожирением неалкогольную жировую болезнь печени [11].

Наличие сопутствующих метаболических заболеваний влияет на выбор и эффективность методов лечения псориаза [12]. В частности, некоторые методы лечения следует назначать с осторожностью этим пациентам из-за повышенного риска побочных эффектов, а другие могут иметь сниженную эффективность. Действительно, ожирение является отрицательным предиктором эффективности нескольких системных препаратов, в частности, тех, которые имеют фиксированную дозировку. Для своевременной диагностики и назначения эффективного лечения необходим

мониторинг метаболических параметров, включая уровень глюкозы в крови, гликированный гемоглобин, уровни липидов, креатинин и печеночные ферменты, у пациентов с псориазом и сопутствующими метаболическими заболеваниями [13].

Определение терапевтических мишеней, блокада которых может иметь положительные эффекты как на псориаз, так и на метаболические нарушения, включая ожирение, становится стратегическим.

Мы представляем клинические случаи пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и метаболическими заболеваниями и успешным применением ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба.

Клинический случай № 1

Пациент 55 лет с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением кожи ушных раковин, заушных областей, волосистой части головы, кистей – так называемых косметически значимых локализаций, сопровождающиеся выраженным зудом, нарушением сна, беспокойством, сниженным качеством жизни.

Болен с 2011 г. на протяжении 14 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 41 года. Получал амбулаторное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию с незначительным эффектом. В 2014 г. диагностирован псориазический артрит. Получал лечение метотрексатом 15 мг 1 раз в неделю в течение года, отмена из-за неэффективности. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал. С 04.2015 г. по 05.2020 г. (в рамках клинических исследований), в течение 5-ти лет получал лечение ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом 100 мг 1 раз в 8 недель подкожно, с положительным эффектом, достижением PASI 100 на 12-й неделе терапии и сохранением «суперответа» на протяжении 12 месяцев, т.е. без лекарственной ремиссии наблюдалась в течение года. В июне 2021 г. отметил рецидив высыпаний, которые постепенно распространялись на протяжении полугода. На фоне прогрессирующего кожного процесса, выраженного нарушения качества жизни пациент поправился на 30 кг. Был назначен ингибитор ИЛ-17А секукинумаб 300 мг 1 раз в 4 недели в течение 3-х месяцев, кожный процесс на фоне проводимой терапии прогрессировал, ответ на терапию отсутствовал.

При обращении к дерматовенерологу жалобы на распространенные кожные высыпания, боли в области позвоночника, сознание ясное, масса тела 132,3 кг, рост 182 см, индекс массы тела 39,9 (ожирение второй степени). Кожный процесс носил распространенный характер, захватывал кожу ушных раковин, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориазическими папулами и бляшками ярко-красного цвета, местами сливающимися в очаги гиперемии, с выраженной инфильтрацией, шелушением



Рисунки 1–5. Клинический случай № 1 (до)

на поверхности, наслоением чешуйко-корок серебристо-белого цвета (рис. 1–5). PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 19,8 балл, BSA (Body Surface Area) – 30%, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 3 балла, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 8/10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 25 баллов. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – гемоглобин 165 г/л (131–172), лейкоциты $8,54 \cdot 10^9/\text{л}$ (4–10), СОЭ – 18 мм/ч (1–10), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – $8,7 > \text{ммоль/л}$ (3,5–5,2), триглицериды – $3,76 > (0,3–1,71) \text{ ммоль/л}$, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – $5,3 > \text{ммоль/л}$ ($< 3,37$),

липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) – $1,72 > \text{ммоль/л}$, аполипопротеин А1 – $1,68 \text{ г/л}$ (1,05–1,75), аполипопротеин В – $1,67 \text{ г/л}$ (0,6–1,4), коэффициент атерогенности – $4,92 \text{ ммоль/л}$ (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – $8,6 > (< 5)$, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $75 > \text{ед/л}$ (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $58 > \text{ед/л}$ (1–38), гамма-глутамилтрансфептидаза (ГГТП) – 138 ед/л (1–38), глюкоза $9,3 \text{ ммоль/л}$, гликированный гемоглобин 7,0% (4,8–5,9), 25-ОН Витамин D (25-гидроксикальциферол) – $21,71 \text{ нг/мл}$ (30–150), инсулин – $48,63 \text{ мкЕд/мл}$ (2,6–24,9), С-пептид – $7,87 \text{ нг/мл}$ (1,1–4,4).

Диагноз. Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, тяжелое течение. Псориатический спондилоартрит с внеаксиальными проявлениями (артрит), активность высокой степени (ASDAS – 3,1–1,0; BASDAI – 4,8–1,7), ФК2. *Сопутствующие заболевания.* Гипертоническая болезнь II ст., риск ССО2, Сахарный диабет 2 типа, ожирение II.

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее 1



Рисунки 6–9. Клинический случай № 1 (после)



раз в 8 недель. К четвертой неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 2 баллов по ВАШ, снижение PASI до 8,2, BSA – до 20 %, sPGA – до 1 балла (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 4 баллов. Полное очищение кожных покровов было достигнуто к 12-й неделе терапии (рис. 6–9). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – гемоглобин 157 г/л (130–160), СОЕ – 2 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,7 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 1,81 (0,3–1,71) ммоль/л, ЛПНП – 3,39 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 4,10 ммоль/л (< 4), СРБ – 4,7, АЛТ – 24 ед/л (1–42), АСТ – 31 ед/л (1–38), ГГТП – 36 ед/л (1–38), глюкоза – 6,2 (3,5–5,9) ммоль/л.

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100 %.

Клинический случай 2

Пациент 51 год с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением кожи лица, ушных раковин, заушных областей, волосистой части головы, кистей – так называемых косметически значимых локализаций, сопровождающиеся выраженным зудом, нарушением сна, сниженным качеством жизни.

Болен с 2002 г. на протяжении 22 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 29 лет. Получал амбулаторное и стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию с незначительным эффектом. В 2014 г. диагностирован псориатический артрит. Получал лечение метотрексатом 15 мг 1 раз в неделю в течение года, отмена из-за неэффективности. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал. С 2015. – гипертоническая болезнь, принимает беталок зок 25 мг. С 02.2015 г. по 11.2017 г. в течение 3-х лет получал лечение ингибитором



Рисунки 10–12. Клинический случай № 2 (до)

ИЛ-17А секукинумабом 300 мг 1 раз в 4 недели подкожно, с положительным эффектом, достижением PASI 90 на 12-й неделе терапии, после отмены терапии через 3 месяца обострение псориатического процесса. С 02.2018 г. по 03.2022 г. в течение 4-х лет получал лечение ингибитором ИЛ-17А бимекизумабом 320 мг 1 раз в 4 недели подкожно, с положительным эффектом, достижением PASI 100 на 16-й неделе терапии, обострение через 6 месяцев после отмены терапии. В ноябре 2022 г. отметил рецидив высыпаний, которые постепенно распространялись на протяжении полугода. Помимо поражения туловища и конечностей, папулы и бляшки впервые возникли на коже лица, в связи с чем пациент самостоятельно использовал топический бетаметазон в комбинации с салициловой кислотой, топические ингибиторы кальциневрина, с незначительным эффектом. Был назначен метотрексат 20 мг 1 раз в неделю подкожно в течение 6-ти месяцев, кожный процесс на фоне проводимой терапии прогрессировал, ответ на терапию отсутствовал.

При обращении к дерматовенерологу жалобы на распространенные очаги поражения, боли в суставах, в области позвоночника, сознание ясное, масса тела 89,7 кг, рост 173 см, индекс массы тела 30 (ожирение первой степени). Кожный процесс носил распространенный характер, захватывал кожу в области лба, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориатическими папулами и бляшками ярко-красного цвета, местами сливающимися в очаги гиперемии, с инфильтрацией, шелушением на поверхности (рис. 10–12). PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 26,1 балл, BSA (Body Surface Area) – 30 %, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 4 балла, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 6/10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 22 баллов. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – гемоглобин 132 г/л (130–160), лейкоциты 9,09 (4–10), СОЕ – 24 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 7,2 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 3,19 (0,3–1,71) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,54 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 4,92 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 20,7 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 75 ед/л (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 52 ед/л (1–38), гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП) – 118 ед/л (1–38), глюкоза – 5,8 ммоль/л (3,5–5,9).

Диагноз. Распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, средней степени тяжести. Псориатический артрит, ФК2, остеоартроз. Псориатическая ониходистрофия. *Сопутствующие заболевания.* Гипертоническая болезнь 2 ст., ожирение I ст.

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее 1 раз в 8 недель.



Рисунки 13–15. Клинический случай № 2 (после)

К четвертой неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 2 баллов по ВАШ, снижение PASI до 10,2, BSA – до 20 %, sPGA – до 2 баллов (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 5 баллов. Полное очищение кожных покровов было достигнуто к 12-й неделе терапии (рис. 13–15). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – гемоглобин 133 г/л (130–160), СОЭ – 4 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,4 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 1,70 (0,3–1,71) ммоль/л, ЛПНП – 3,12 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 3,87 ммоль/л (< 4), СРБ – 4,7, АЛТ – 24 ед/л (1–42), АСТ – 30 ед/л (1–38), ГГТП – 35 ед/л (1–38).

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100 %.

Обсуждение

Ожирение и метаболические нарушения – часто наблюдаемые сопутствующие состояния у пациентов с псориазом. Рост заболеваемости данной патологии связан с различными факторами, такими как малоподвижный образ жизни, употребление продуктов, с высоким содержанием жиров и малым содержанием клетчатки, а также циркадная дисритмия [14]. Эта связь установлена как клинически, так и эпидемиологически.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи псориаза и метаболических нарушений можно суммировать следующим образом: генетическая предрасположенность, общие воспалительные пути и общие факторы риска [15]. Исследования демонстрируют, что псориаз и сопутствующие метаболические заболевания имеют общие иммунологические механизмы, связанные с активацией Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17 [15].

Медиаторы воспаления, высвобождаемые из псориатических поражений, включая фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерферон (ИНФ- α), ИНФ- γ , интерлейкин ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17, могут оказывать системное действие, способствующее атерогенезу. Недавние исследования, выявили значительные совпадения транскриптомов псориаза и атеросклероза, особенно тех, которые зависят от ФНО- α и ИНФ- γ , тем самым установив связь между двумя заболеваниями [16]. Системное воспаление при псориазе может подпитывать воспаление в жировой ткани. В свою очередь, жировая ткань содержит различные иммунные клетки, которые могут влиять на кардиометаболические заболевания [17]. Среди них Т-клетки, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги жировой ткани способствуют ожирению и резистентности к инсулину. Выделение макрофагами и Т-клетками адипокинов, таких как хемерин, адипонектин, резистин, висфатин и С-реактивный белок, инфильтрирующими висцеральную жировую ткань, объясняет связь между ожирением и системным воспалением. Адипокины повышены в сыворотке пациентов с псориазом [18] и могут способствовать развитию резистентности к инсулину [19]. Также наблюдалась связь между ожирением и ПсА; в частности, метаболический синдром и уровни адипокинов коррелируют с активностью поражения кожи и суставов [20], что подтверждается представленными клиническими случаями, с установленным ревматологом диагнозом псориатического артрита. Провоспалительные цитокины

и адипокины, включая ФНО- α , способствуют прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с развитием неалкогольного стеатогепатита. Инсулинорезистентность в свою очередь способствует увеличению потока свободных жирных кислот из висцеральной жировой ткани в печень, увеличивая печеночный неополигенез. Накопление печеночного жира может еще больше усугубить системную и печеночную резистентность к инсулину и способствовать увеличению выработки глюкозы в печени. В представленном клиническом случае № 1 на фоне ожирения и псориаза, гиперинсулинемия (инсулин – 48,63 мкЕд/мл (2,6–24,9) и повышенный уровень глюкозы до 9,3 ммоль/л были находкой перед назначением системной биологической терапии. При более детальном обследовании – гликированный гемоглобин 7,0 % (4,8–5,9), С-пептид – 7,87 нг/мл (1,1–4,4), что подтверждает диагноз сахарного диабета. Пациент был направлен на консультацию к эндокринологу, для назначения сопутствующей терапии сахарного диабета. Гипотезу о связи псориаза с сахарным диабетом впервые выдвинул в 1966 г. *Brownstein* [21], позднее в 1975 г. *Binazzi et al.* [22], с тех пор в нескольких наблюдательных исследованиях была показана связь псориаза и сахарного диабета, с высоким риском развития диабета при более тяжелом течении псориаза [23]. По-видимому, пациенты с псориазом и диабетом, с большой вероятностью испытывают микрососудистые и макрососудистые осложнения, по сравнению с пациентами без псориаза [24].

В исследовании *Di Vincenzo A. et al.* показали, что инсулин напрямую стимулирует увеличение экспрессии IL-23 в адипоцитах человека [25], и это первое доказательство, что инсулин стимулирует IL-23 *in vitro* в дифференцированных адипоцитах, полученных из подкожной жировой ткани. Важно отметить, что данные дифференцированные адипоциты для выработки IL-23 не требовали присутствия дендритных или других клеток. IL-23, принадлежащий к семейству цитокинов IL-12, вместе с IL-12, IL-27 и IL-35, представляет гетеродимерный цитокин, состоящий из уникальной субъединицы p19, связанной с субъединицей p40, которая является общей с IL-12 [26]. В ответ на по-

вреждение (воспалительное или биохимическое) клетками Лангерганса [27], дендритными клетками [28] и моноцитами/макрофагами (т.е. антигенпрезентирующими клетками) [29] вырабатывается IL-23, особенно в барьерных тканях, таких как кожа, кишечник и энтезы. Кератиноциты являются специфическим источником IL-23 [30], и относительно недавно было показано, что подкожная жировая ткань экспрессирует IL-23 [31]. В других исследованиях было показано, что у женщин с ожирением и у пациентов с метаболическим синдромом уровень IL-23 в плазме был выше, по сравнению с контрольной группой без ожирения [32,33]. Результаты этих исследований потенциально объясняют связь псориаза и ожирения, характеризующиеся повышенным уровнем инсулина в плазме, при этом адипоциты напрямую продуцируют IL-23, что способствует его более высокому уровню в плазме у пациентов с ожирением, с последующим развитием псориазических бляшек, и других состояний, таких как псориазический артрит. Предполагается, что гиперинсулинемия у пациентов с ожирением напрямую может усилить воспалительный путь, характерный для псориаза, за счет секреции IL-23 непосредственно из адипоцитов. Известно, что ожирение у пациентов с псориазом может быть предиктором более низкого ответа на терапию ингибиторами ФНО-а и прекращения лечения биологическими препаратами [34,35]. Таким образом, способность адипоцитов напрямую вырабатывать IL-23 без взаимодействия с иммунными клетками представляет молекулярную основу опасной связи между жировой тканью и псориазом. Однако, недавно продемонстрированная роль продуцируемого IL-23 в стимуляции пролиферации *in situ* клеток кожи Th17, подтверждает высокую терапевтическую эффективность блокады IL-23 при лечении псориаза. Демонстрация прямого действия инсулина на секрецию IL-23 адипоцитами может открыть новые перспективы улучшения лечения пациентов с псориазом и ожирением.

Для диагностики метаболических нарушений необходимо наличие трех из пяти факторов риска с определенными пороговыми значениями: окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, низкая концентрация ЛПВП (мужчины $< 1,03$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л), повышение уровня глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД, систолическое давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст. [36]. В исследованиях показано, что риск развития псориаза увеличивается вместе с увеличением ИМТ [37]. В представленных клинических случаях наблюдалось: *клинический случай № 1* – ОТ – 133 см, масса тела 132,3 кг, рост 182 см, индекс массы тела 39,9 (ожирение второй степени); *клинический случай № 2*: масса тела 89,7 кг, рост 173 см, индекс массы тела 30 (ожирение первой степени). Кроме того, ожирение может быть связано с повышением уровня печеночных трансаминаз, что наблюдалось у представленных нами пациентов.

Среди пациентов с псориазом сообщается о более высокой распространенности артериальной гипертензии [38], риск гипертензии прогрессивно увеличивается у пациентов с тяжелым течением псориаза [39], при сочетании гипертензии и псориаза наблюдается раннее начало псориаза и более высокая распространенность псориазического артрита [40]. В представленных клинических случаях дебют псориазического процесса

произошел в молодом возрасте, с тяжелым течением и последующим развитием псориазического артрита и гипертензии.

Среди пациентов с псориазом часто регистрируется атерогенный липидный профиль, по сравнению с пациентами без псориаза. Согласно систематическому обзору, в большинстве исследований выявлена значительная связь между псориазом и дислипидемией, с отношением шансов (ОШ) для дислипидемии в диапазоне от 1,04 до 5,55 у 238385 пациентов с псориазом из популяции 2340 605 участников [41], более тяжелые формы псориаза связаны с более высокой распространенностью дислипидемии, и сама дислипидемия может быть фактором риска развития псориаза [42]. Дислипидемия диагностирована во всех представленных нами клинических случаях. Липопротеины низкой плотности являются основным атерогенным классом. Как известно, повышение концентрации липопротеинов низкой плотности в крови, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, причинно связано с атеросклерозом. Установленные признаки дислипидемии у обследованных нами больных псориазом в большей степени выражены при наличии сопутствующих метаболических расстройств, что подтверждается повышением холестерина коэффицента атерогенности, связанного с риском развития атеросклероза. На фоне проводимой терапии ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом биохимические показатели, показатели липидного спектра нормализовались.

Заключение

Представлены пациенты с тяжелым течением псориаза, псориазического артрита и коморбидными метаболическими заболеваниями. Терапия ингибитором ИЛ-23 высокоэффективна у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и коморбидными состояниями, связанными с сердечно-сосудистыми рисками. Все пациенты достигли «суперответа» – полного очищения кожного покрова независимо от ИМТ и коморбидными заболеваниями на 12-й неделе терапии, с удержанием ответа в течение нескольких лет по настоящий момент, без изменения дозы и режима введения ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба.

В ежедневной рутинной практике дерматологу необходимо проводить непрерывный мониторинг оценки клинических и лабораторных показателей, в частности показателей липидограммы, а также своевременное выявления инсулинорезистентности у пациентов, страдающих псориазом. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с псориазом и метаболическими заболеваниями, с привлечением кардиологов, эндокринологов, терапевтов, ревматологов становится реальностью нашего времени.

Список литературы / References

1. Kerr J.A. et al. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023; 405 (10481): 785–812.
2. Круглова Л.С. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-медиа. 2022. 328 с.
3. Kruglova L.S. et al. Psoriasis. Moscow: GEOTAR-media. 2022. 328 p. (In Russ.).
4. Czarnecka A., Purzycka-Bohdan D., Zablotna M., Bohdan M., Nowicki R.J., Szczepkowska-Dobosz A. Considerations of the Genetic Background of Obesity among Patients with Psoriasis. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 26; 14 (3): 594. DOI: 10.3390/genes14030594. PMID: 36980866; PMCID: PMC10048146
5. Ryan C., Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatologic clinics*. 2015; 33 (1): 41–55.
6. Owczarczyk-Saczonek A. et al. Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part III. Metabolic disorders, metabolomics, nutrigenomics in psoriasis in psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology/ Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020; 37 (4): 452–467.
7. Aune D. et al. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*. 2018; 33: 1163–1178.
8. Ogawa K. et al. A transethnic Mendelian randomization study identifies causality of obesity on risk of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019; 139 (6): 1397–1400.

8. Lønnberg A.S. et al. Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity. *JAMA dermatology*. 2016; 152 (7): 761–767.
9. Shimi G. et al. The interplay between obesity, immunosenescence, and insulin resistance. *Immunity & Ageing*. 2024; 21 (1): 13.
10. Secchiero P. et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Pivotal Roles of Chronic Inflammation and Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (15): 8098.
11. Choudhary S. et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2020; 20 (5): 703–717.
12. Calazzo G. et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: lights and shadows. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1668.
13. Nast A. et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris-Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2020; 34 (11): 2461–2498.
14. Bishehsari F., Voigt R.M., Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020, T. 16, №. 12. С. 731–739.
15. Gisondi P. et al. Hypochondriasis and personality traits of patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 2022; 238(2): 276–282.
16. Mehta N.N. et al. IFN-γ and TNF-α synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 13831.
17. Rose S. et al. Characterization of immune cells in psoriatic adipose tissue. *Journal of Translational Medicine*. 2014; 12: 1–13.
18. Gisondi P. et al. Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168 (4): 749–755.
19. Davidovici B.B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 130 (7): 1785–1796.
20. Eder L. et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72 (12): 1956–1961.
21. Brownstein M.H. Psoriasis and diabetes mellitus. *Archives of Dermatology*. 1966; 93 (6): 654–655.
22. Binazzi M., Calandra P., Lisi P. Statistical association between psoriasis and diabetes: further results. *Archives of Dermatological Research*. 1975; 254 (1): 43–48.
23. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2013; 149 (1): 84–91.
24. Gisondi P. et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018; 36 (1): 21–28.
25. Di Vincenzo A. et al. Insulin stimulates IL-23 expression in human adipocytes: a possible explanation for the higher prevalence of psoriasis in obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023. С. 1885–1893.
26. Teng M.W. L. et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nature medicine*. 2015; 21 (7): 719–729.
27. Yoshiki R. et al. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing γδ T cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014; 134 (7): 1912–1921.
28. Wohn C. et al. Langerin⁺ conventional dendritic cells produce IL-23 to drive psoriatic plaque formation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110 (26): 10723–10728.
29. Arnold I.C. et al. CD11c⁺ monocyte/macrophages promote chronic *Helicobacter hepaticus*-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal immunology*. 2016; 9 (2): 352–363.
30. Piskin G. et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *The Journal of Immunology*. 2006; 176 (3): 1908–1915.
31. Kochumon S. et al. Increased adipose tissue expression of IL-23 associates with inflammatory markers in people with high LDL cholesterol. *Cells*. 2022; 11 (19): 3072.
32. Pirowska M. et al. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor-α in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2018; 35(4): 360–366.
33. Sumarac-Dumanovic M. et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *International journal of obesity*. 2009; 33 (1): 151–156.
34. Singh S. et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0195123.
35. Mourad A. et al. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2019; 181 (3): 450–458.
36. Alemamy M. The metabolic syndrome, a human disease. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25 (4): 2251.
37. Norden A. et al. Risk of psoriasis according to body mass index: A retrospective cohort analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022; 86 (5): 1020–1026.
38. Phan C. et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Elsevier Masson, 2016; 143 (4): 264–274.
39. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension*. 2013; 31 (3): 433–443.
40. Hu M.Y., Yang Q., Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020; 45 (7): 836–840.
41. Ma C. et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168 (3): 486–495.
42. Wu S. et al. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66 (2): 304–310.

Статья поступила / Received 11.05.2025

Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 23.05.2025

Сведения об авторах:

Владимирова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог¹, старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней², E-mail: ivladimirva@rambler.ru., eLibrary SPIN: 3665–3904. ORCID: 000-0002-3798-3341

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии³ ORCID: 0000-0002-5044-5265

Бермас Александра Юрьевна, студентка 6 курса² ORCID: 0009-0005-7959-9750

Бондарь Остап Игоревич, к.м.н., главный врач¹, доцент кафедры кожных и венерических болезней².

¹ СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Владимирова Ирина Сергеевна. E-mail: ivladimirva@mail.ru

About authors

Vladimirova Irina S., PhD Med, dermatovenerologist¹, senior lecturer at Dept of Skin and Venereal Diseases². E-mail: ivladimirva@rambler.ru., eLibrary SPIN: 3665–3904. ORCID: 000-0002-3798-3341

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Dermatovenerology and Cosmetology³ ORCID: 0000-0002-5044-5265

Bermas Alexandra Yu., 6th year student² ORCID: 0009-0005-7959-9750

Bondar Ostep I., PhD Med, chief physician¹, associate professor at Dept of Skin and Venereal Diseases².

¹ Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

³ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Correspondence author: Irina S. Vladimirova E-mail: ivladimirva@mail.ru

Для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С., Бермас А.Ю., Бондарь О.И. Псориаз, коморбидное ожирение и эффективность ингибитора ИЛ23 гуселкумаба на примере клинических случаев. *Медицинский алфавит*. 2025; (8): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-8-14>

For citation: Vladimirova I.S., Kruglova L.S., Bermas A. Yu., Bondar O.I. Psoriasis, comorbid obesity, and the efficacy of the IL23 inhibitor guselkumab based on clinical cases. *Medical alphabet*. 2025; (8): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-8-14>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-8-14-20

Розацеа: возможности комбинированного применения геля метронидазола и фототерапии

Л. С. Круглова¹, К. Б. Ольховская¹, К. А. Новиков², Л. В. Терентьева³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ООО «Центр лазерной дерматокосметологии и здоровья Доклазер»

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание кожи лица, характеризуется чрезвычайной распространённостью, длительными рецидивирующим течением и медленной реабилитацией пациентов. Мультифакториальный генез данного дерматоза определяет обоснованность применения комбинированных методов терапии с использованием средств для местной терапии с доказанной эффективностью в сочетании с физиотерапевтическими методиками, воздействующими на восстановление микроциркуляции и устранения остаточной эритемы. В статье приводятся данные сравнительного наблюдательного исследования, целью которого являлось определение эффективности и переносимости сочетанной терапии папуло-пустулезного подтипа розацеа с использованием геля