

Опыт эффективной терапии больных тяжелым псориазом

Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.М. Засадкевич

Experience of effective treatment for patients with severe psoriasis

N.V. KUNGUROV, N.V. ZILBERBERG, M.M. KOKHAN, J.V. KENIKSFEST, J.M. ZASADKEVICH

об авторах:

Н.В. Кунгуров — д.м.н., директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России
Н.В. Зильберберг — д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России
М.М. Кохан — д.м.н., руководитель научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России
Ю.В. Кениксфест — к.м.н., ведущий научный сотрудник научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России
Ю.М. Засадкевич — к.м.н., младший научный сотрудник научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России

Обобщены данные клинического мониторинга 6 пациентов с вульгарным псориазом тяжелой степени, получавших короткий курс инъекций препарата устекинумаб (стелара) иммунодепрессивного действия, являющегося антагонистом рецепторов к интерлейкинам -12, -23. Показана высокая эффективность лечения препаратом стелара с достижением клинической ремиссии и значительного улучшения у всех больных; сохранение ремиссии псориазического процесса до 6 мес. с регрессом индекса PASI более чем на 75% от исходного у 5 из 6 пациентов; восстановление качества жизни пациентов, отсутствие осложнений и побочных явлений в процессе лечения и последующего наблюдения.

Ключевые слова: псориаз вульгарный, терапия, устекинумаб.

In this study was summarized the clinical monitoring of 6 patients with a vulgar severe psoriasis receiving a short course of Ustekinumab — antagonist of IL 12/23. Clinical monitoring demonstrated high efficiency of treatment with achievement of clinical remission and appreciable improvement in all patients; conservation of remission of psoriasis process till 6 months with regress of PASI more than 75 % from initial point in 5 from 6 patients; improvement of quality of life, absence of complications and adverse events during the treatment and the subsequent observation.

Key words: psoriasis vulgaris, treatment, ustekinumab.

■ Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, частота заболеваемости которого на территории Российской Федерации в 2009—2010 гг. составила 211,9—217,8 на 100 000 населения. При этом многие исследователи отмечают увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм дерматоза, повышение частоты поражения суставов, что

обуславливает учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации, а также формирование ятрогенных осложнений [1—3].

По нашим данным, доля больных с клинически тяжелыми формами псориаза составляет 23,7% в Уральском федеральном округе и 20,0% в Дальневосточном федеральном округе, при этом у 8,6—10,0% пациентов регистрируются выраженные поражения суставов. Госпи-

тальную помощь получают в среднем до 25,0—45,9% от числа всех больных псориазом, тогда как среди контингентов больных с тяжелыми формами заболевания доля госпитализаций значительно более высокая: 82,4—89,1%. В то же время во всех федеральных округах отмечается высокая частота повторных госпитализаций пациентов с псориазом. Так, в Уральском федеральном округе 74,7% тяжелобольных имели 2 и более госпитализаций, а среди пациентов с псориазической эритродермией этот показатель достигал 86,7% [4].

Доказано, что псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов: изменения, связанные с физическими и моральными страданиями больных, сходны с таковыми при других серьезных заболеваниях, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артрит, гипертония и депрессия [5, 6].

В то же время у пациентов с псориазом, особенно протекающим в тяжелой форме, установлена высокая частота (73,0%) сопутствующих заболеваний органов и систем: гипертония, сердечно-сосудистая недостаточность, ожирение, диабет, атеросклероз и др., часто ограничивающие использование системных методов лечения заболевания [7, 8].

Псориаз — иммунологически ассоциированное заболевание, с выраженным увеличением эпидермальной пролиферации, неполным дифференцированием эпидермоцитов, сосудистыми изменениями и наличием смешанного инфильтрата из воспалительных и иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и сосочковом слое дермы.

Имунопатогенез псориаза представляется сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных компартментов иммунной системы. При этом особая роль принадлежит провоспалительным цитокинам, медиаторам, синтезируемым активированными иммунными клетками эпидермиса [9, 10].

До недавнего времени считалось, что одним из наиболее важных цитокинов, занимающих ключевое место в развитии кожного и суставного процесса при псориазе, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), обеспечивающий взаимодействие клеток в рамках иммунного и воспалительного ответа, модулирующий активность иммунокомпетентных клеток дермы, индуцирующий и поддерживающий хроническое воспаление в коже и синовии [11, 12]. Однако дальнейшее развитие иммунологической науки и полученные фактические данные позволили установить крайне важную роль в патогенезе псориаза не только Т-хелперов первого порядка (Th1), но и Т-хелперов-17 (Th17) и провоспалительных интерлейкинов 17A, 17F в формировании воспалительного компонента псориазического процесса. Установлено, что дифференциация «наивных» лимфоцитов в Th1 и Th17 клетки происходит под влиянием интерлейкинов (ИЛ)-12 и -23, выделяемых активированными дермальными ден-

дритными клетками. В дальнейшем происходит миграция Th1 и Th17 лимфоцитов в кожу, усиленный синтез Th1 лимфоцитами ФНО-α и γ-интерферона, а клетками Th17 — ИЛ-17A, -17F, -1β, -6, -22 и др. Присутствие повышенных концентраций провоспалительных цитокинов активирует кератиноциты к синтезу собственных ИЛ, хемокинов и антимикробных пептидов, ускоряет пролиферацию кератиноцитов, неоангиогенез, что в целом способствует формированию псориазической бляшки [13—15].

В дополнение к имеющимся патогенетически ориентированным методам терапии псориаза с использованием фармакологических средств противовоспалительного, иммунодепрессивного, рассасывающего действия, применению методов фото- и фотохимиотерапии разработаны и широко используются «биологические» препараты — генно-инженерные моноклональные антитела, высокоаффинные к детерминантам активированных лимфоцитов и циркулирующим цитокинам, нейтрализующие их влияние и прерывающие процесс формирования псориазической бляшки [3, 13, 16, 17].

Самым современным из доступных для отечественных дерматологов биологических средств является препарат устекинумаб (стелара), относящийся к клинико-фармакологической группе иммунодепрессивных препаратов, подгруппе ингибиторов ИЛ и представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k. Устекинумаб блокирует субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецепторами поверхности клетки, что снижает активность Th1 и Th17 субпопуляций лимфоцитов по выработке провоспалительных цитокинов [13—15].

Клиническая эффективность терапии препаратом устекинумаб (стелара) с регрессом индекса PASI на 75% от исходного после 2 инъекций с интервалом 4 нед. регистрировалась у 66—67% больных, а у 37—42% пациентов выраженность псориазических высыпаний уменьшалась на 90% от исходного. После 3 инъекций устекинумаба (оценка результата на 28-й нед.) количество пациентов, отвечающих на терапию и демонстрирующих 75% снижение признаков псориаза по сравнению с исходным уровнем, увеличилось до 71,2% (исследование Phoenix I) и до 69,5% (исследование Phoenix II). Дальнейшее введение препарата с интервалом 12 нед. позволяло поддерживать состояние клинической ремиссии у 76—85% больных в сроки до 24 нед. и у 71—79% пациентов на протяжении 40 нед. лечения [18, 19].

Препарат стелара широко используется для эффективного лечения больных псориазом, подлежащих системным методам терапии, во многих странах. Методология его применения представлена в клинических рекомендациях по лечению псориаза в США, Великобритании, странах Евросоюза. В то же время

в отечественной литературе результаты лечения данным биологическим препаратом практически отсутствуют.

Материал и методы

Представляем обобщение опыта использования устекинумаба в терапии 6 больных псориазом с тяжелым течением процесса, ранее получавших лечение различными методами, эффективность которых была недостаточна и/или кратковременна.

Лечение устекинумабом было проведено 6 пациентам (3 мужчины и 3 женщины) в возрасте от 22 до 48 лет с распространенным папулезно-бляшечным псориазом. У всех больных отмечалось отягощение наследственности по псориазу у близких родственников, ранний дебют заболевания в подростковом и молодом возрасте. Длительность псориаза у всех пациентов составила более 10 лет, отмечались частые обострения в осенне-зимний период. В таблице представлены демографические и клинические характеристики наблюдавшихся пациентов.

В соответствии с критериями отбора пациентов для проведения терапии устекинумабом у всех больных изучили анамнестические данные, провели рентгенографию легких в двух проекциях, пробу Манту, было получено заключение фтизиатра об отсутствии у больных туберкулеза; по результатам клинико-лабораторного обследования были исключены другие хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой

и бактериальной природы, а также злокачественные опухоли.

Устекинумаб вводили подкожно 4 пациентам с массой тела менее 100 кг по 45 мг и 2 больным с массой тела более 100 кг по 90 мг. Инъекции проводили на 0-й и 4-й нед., а затем через каждые 12 нед.

До начала лечения, в процессе его проведения и после прекращения введения препарата (4, 16, 28, 40-я нед.) оценивали тяжесть псориатического процесса по индексу PASI, а также степень влияния заболевания на качество жизни пациентов с использованием опросников: дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) и Psoriasis Disability Index (PDI), характеризующие степень нетрудоспособности больного в связи с наличием псориаза [20].

Результаты

До начала терапии все наблюдавшиеся пациенты имели тяжелую степень псориаза со значением индекса PASI от 22,2 до 42,4 балла, высыпания носили распространенный характер с выраженными явлениями воспаления, инфильтрации, шелушения, сопровождались зудом кожи средней и высокой интенсивности. Уже после первой инъекции препарата через 4 нед. наблюдалось улучшение состояния кожи, исчезал зуд, значительно снижался индекс PASI до 17,6—6,2 балла. После проведения 2 инъекций препарата стелара (на 0-й и 4-й нед.) у всех больных было зафиксировано снижение тяжести псориатического процесса, а индекс PASI через 16 нед. составлял от 1,2 до 4,3 балла

ТАБЛИЦА

Исходные демографические и клинические характеристики больных

Характеристика	Больные					
	М.	Н.	Ю.	Б.	П.	И.
Возраст, годы	22	29	33	36	47	48
Пол	Ж	М	Ж	Ж	М	М
Социальный статус	Студентка	Служащий	Инвалид II группы	Служащая	Служащий	Инвалид III группы
Масса тела, кг	67	133	68	128	87	84
Длительность заболевания, годы	12	16	20	25	20	15
Псориатический артрит	—	—	+	+	—	+
Предшествующая терапия	*	*	*	*	*	*
	эфализумаб, 50 нед.					
Индекс PASI до лечения устекинумабом, баллы	42,4	22,9	25,4	40,6	22,2	36,1
ДИКЖ/PDI до лечения устекинумабом, баллы	19/22	12/11	23/42	21/33	19/9	29/37
Доза устекинумаба, мг/ число инъекций	45 /4	90/4	45/3	90/4	45/4	45/3

Примечание. * Все пациенты получали более 3 курсов ПУВА-терапии; метотрексат, курсы циклоспорина длительностью до 8—16 нед.

(рис. 1). После 3 инъекций устекинумаба на 28-й нед. наблюдения практически полное разрешение псориазического процесса на коже было зафиксировано у 5 из 6 пациентов, при этом индекс PASI снижался до 0—1,9 балла. Пациентам Ю. и Б. было проведено всего по 3 инъекции устекинумаба, остальным больным — по 4 инъекции.

Наблюдения показали, что у больной Ю., получившей 3 инъекции устекинумаба, в последующие 12 нед. кожный покров практически очистился от высыпаний, а к 40-й нед. наблюдения появились лишь единичные псориазические бляшки (индекс PASI 5,3 балла); у пациента И. после 3 инъекций препарата в течение следующих 24 нед. кожные покровы были практически чистыми (индекс PASI 1,5—1,0 балла). В период с 28-й по 40-ю неделю мониторинга у всех наблюдавшихся больных имелись лишь минимальные проявления псориаза в легкой форме, с умеренной гиперемией, слабой инфильтрацией и незначительным шелушением, отсутствовал зуд, индекс PASI составлял 1,0—10,2 балла.

У всех пациентов были вычислены показатели регресса индекса PASI в различные сроки. Установлено, что иницирующий курс из 2 инъекций устекинумаба

к 28-й нед. приводил к регрессу тяжести псориаза на 82,8—100% от исходного, т. е. способствовал достижению клинической ремиссии кожного процесса у всех больных (рис. 2). При оценке тяжести псориазического процесса на 40-й нед. наблюдения у всех пациентов сохранялся регресс PASI более чем на 50%, у 3 больных — более 75% и у 2 пациентов более 90% от исходного.

Индивидуальный анализ данных выявил, что показатель регресса индекса PASI на 28-й нед. наблюдения имел среднюю степень отрицательной корреляции с исходным значением тяжести псориазического процесса ($r = -0,56$), длительностью заболевания ($r = -0,61$) и массой тела пациента ($r = -0,55$). Степень регресса индекса PASI на 40-й нед. наблюдения сохраняла отрицательную умеренную корреляцию с массой тела пациентов ($r = -0,56$). У больных, получивших 4 инъекции препарата, корреляционные соотношения повторяли таковые в сроки наблюдения 28 и 40 нед., а отрицательная корреляционная связь с массой тела увеличивалась ($r = -0,63$).

На рис. 3 приведены показатели регресса индексов ДИКЖ и PDI в сроки 16 и 40 нед. наблюдения в сравнении с исходными значениями.

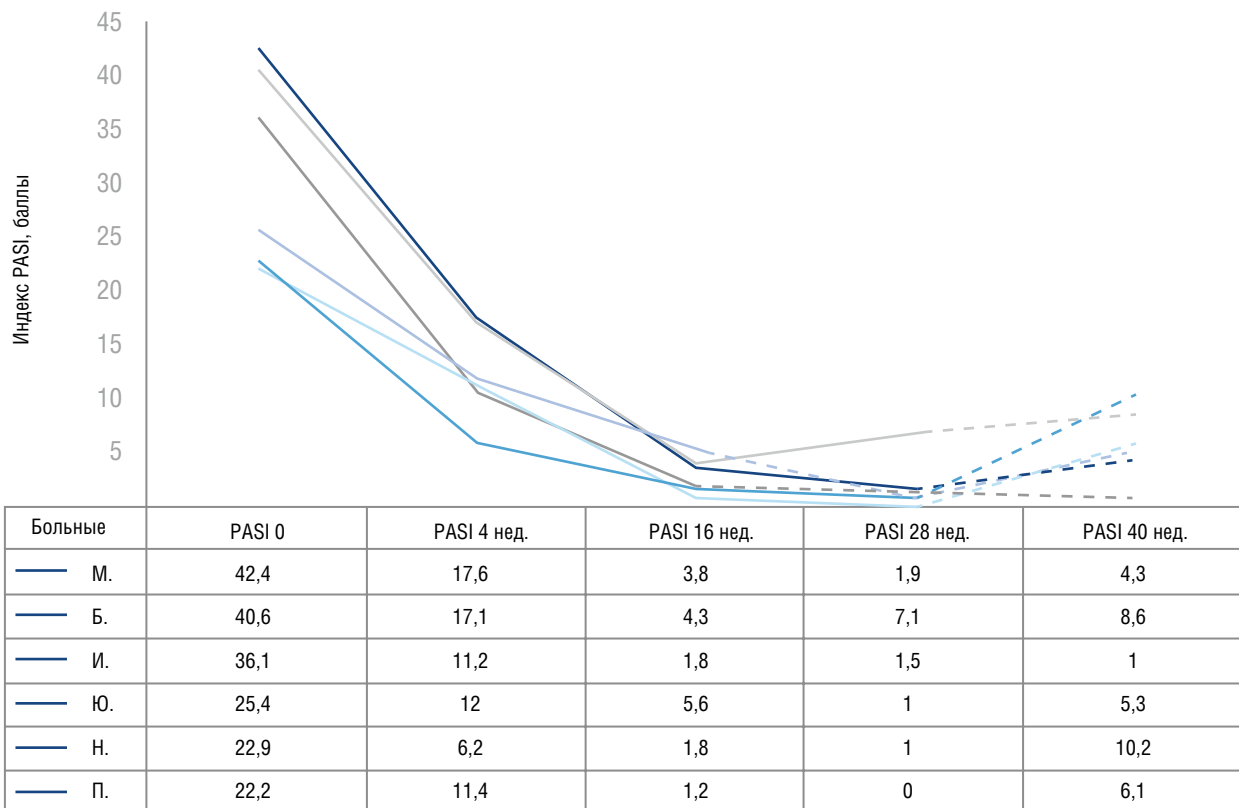


Рис. 1. Динамика уменьшения степени тяжести псориаза в процессе терапии препаратом стелара

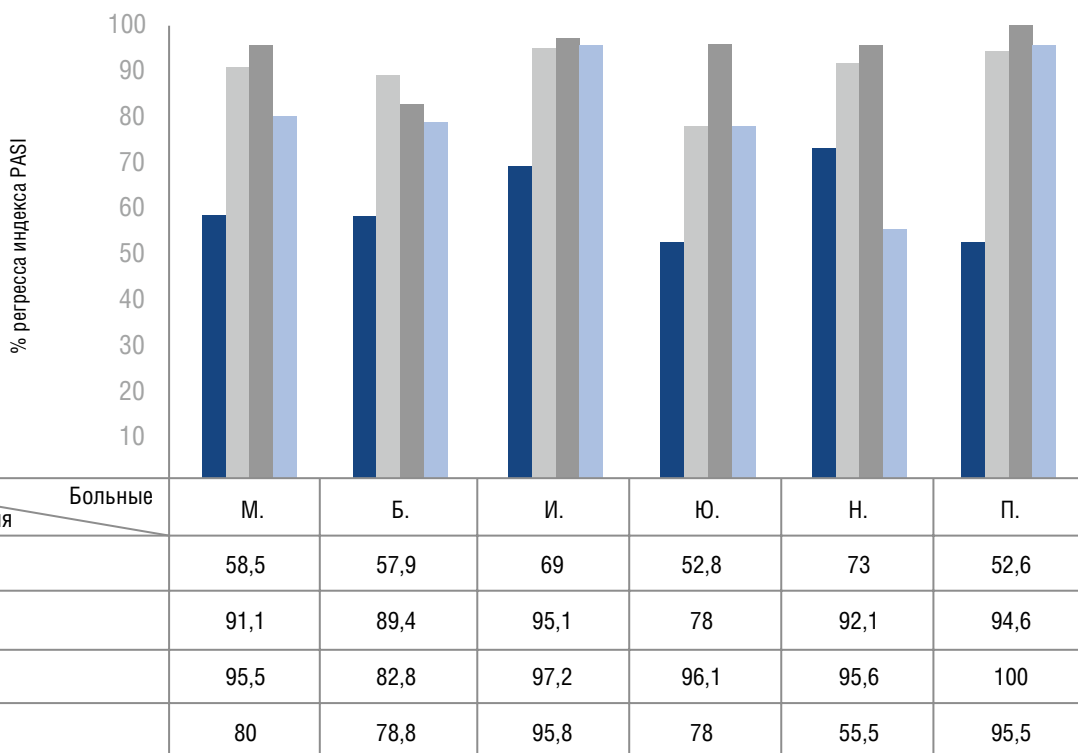


Рис. 2. Показатели регресса индекса PASI в сравнении с исходными значениями

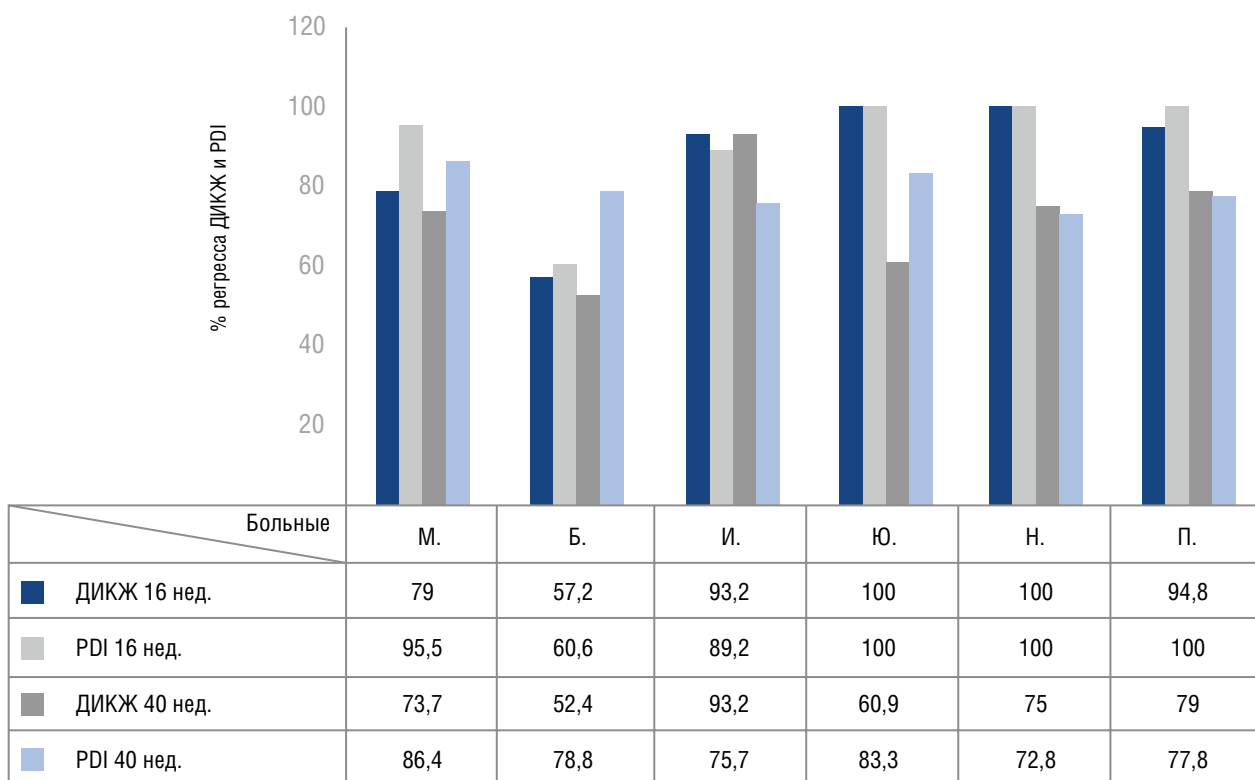


Рис. 3. Показатели регресса индексов ДИКЖ и PDI в сроки наблюдения 16 и 40 нед. в сравнении с исходными значениями

Через 12 нед. после 2-й инъекции препарата стелара (16-я нед. наблюдения) 5 из 6 пациентов с псориазом отмечали значительное улучшение параметров качества жизни по сравнению с исходным, регресс ДИКЖ достигал 100—79,0%, так же как и более специфического именно для псориаза показателя PDI, который снижался на 100—89,2% (см. рис. 3). На 40-й нед. от начала терапии у всех больных отмечался регресс показателя шкалы ДИКЖ более 50% от исходного, а показатель PDI у 5 из 6 пациентов регрессировал более чем на 75% от такового до начала терапии.

У 2 больных (Ю. и И.), получивших по 3 инъекции препарата, на 40-й нед. наблюдения, т. е. через 24 нед. после последней инъекции, значимое улучшение качества жизни сохранялось, о чем свидетельствовали высокие показатели регресса PDI — на 75,7 и 83,3% соответственно.

У больных Ю., Б. и И. псориазические поражения кожи сочетались с наличием псориазического артрита с поражением 3—5 периферических суставов со средней степенью активности процесса. В процессе терапии препаратом стелара пациенты отмечали уменьшение болезненности, увеличение объема движений в пораженных суставах, что сохранялось в период наблюдения в течение 40 нед.

Следует подчеркнуть хорошую переносимость препарата у всех пациентов: во время курса лечения не-

желательных явлений и побочных действий препарата не зарегистрировано.

Необходимо также отметить, что все больные положительно оценили терапию препаратом стелара (устекинумаб) и эффективность лечения, а также высказали мнение о значительном превосходстве данного метода терапии над другими способами лечения псориаза.

Клиническая эффективность препарата стелара у больных с тяжелой степенью псориаза проиллюстрирована на рис. 4—7.

Заключение

Приведенные данные обобщают серию клинических наблюдений 6 пациентов трудоспособного возраста с длительным анамнезом распространенного вульгарного псориаза тяжелой степени, у которых стандартная системная и фотохимиотерапия не обеспечивала контроля за заболеванием, что послужило обоснованием для проведения им терапии препаратом устекинумаб (стелара). Оценка степени тяжести псориазического процесса и влияния заболевания на качество жизни в динамике лечения и последующего наблюдения показала, что использование даже коротких курсов введения препарата стелара определило достижение клинической ремиссии и значительного улучшения у всех больных, позволило пролонгировать ремиссию до 6 мес. и более, что способствовало практически полному восстановлению качества жизни па-



а



б

Рис. 4. Псориаз у больной Ю. 33 лет. Высыпания на коже туловища, верхних (а) и нижних (б) конечностей до начала лечения препаратом стелара



а



б

Рис. 5. Регресс высыпаний на коже туловища (*а*) и практически полный регресс очагов поражения на коже конечностей (*б*) через 12 нед. после 3 инъекций препарата стелара. Пациентка Ю.



а



б

Рис. 6. Псориаз у больного П. 47 лет. Очаги поражения на коже, туловища, ягодиц, верхних (*а*) и нижних (*б*) конечностей лет до начала лечения



а



б

Рис. 7. Больной П. через 12 нед. после 4 инъекций препарата стелара: почти полный регресс очагов поражения на коже туловища (*а*) и нижних конечностей (*б*)

циентов. Проведенный курс лечения не сопровождался формированием осложнений и побочных явлений и отличался высокой комплаентностью пациентов.

Необходимы дальнейшее накопление клинического опыта использования данного современного генно-

инженерного (биологического) препарата в процессе длительной терапии больных псориазом, расширение использования препарата стелара в клинической практике, анализ фактических данных по эффективности и безопасности лечения. ■

Литература

1. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Рогинко Н.И. и др. Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований. Екатеринбург: Чароид, 2008; 295.
2. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол., 2010; 5: 4—21.
3. Schmitt J., Zhang Z., Wozel G. et al. Efficacy and Tolerability of Biologic and Nonbiologic Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Br J Dermatol, 2008; 159(3): 513—526.
4. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. и др. Иммуносупрессивная и биологическая терапия больных с тяжелыми формами псориаза. Вестник Уральской медицинской науки: тем. выпуск по аллергологии и иммунологии, 2011; 2: 35—39.
5. Nast A., Kopp I., Augustin M. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res, 2007; 299(3): 111—138.
6. Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV, 2009; 23(Suppl. 2): 5—70.
7. Кочергин Н., Смирнова Л., Потехаев Н. и др. Псориаз: коморбидности и комедикации. Врач, 2009; 5: 15—20.
8. Augustin M., Reich K., Glaeske G., et al. Comorbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm Venereol, 2010; 90: 147—151.
9. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошкалов А.В. и др. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литературы). Вестн. дерматол. и венерол., 2007; 1: 3—7.
10. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. NEJM, 2009; 361: 496—509.
11. Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза. Вестн. дерматол. и венерол., 2008; 6: 75—80.
12. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet, 2005; 366: 1367—1374.
13. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестн. дерматол. и венерол., 2010; 1: 35—48.
14. Koutruba N., Emer J., Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. Ther Clin Risk Manag, 2010; 6: 123—141.
15. Garcia-Valladares I., Cuchacovich R. Espinoza L.R. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. Drug Design, Development and Therapy, 2011; 5: 41—49.
16. Gospodarevskaya E., Picot J., Cooper K. et al. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. Health Technology Assessment, 2009; 13(Suppl. 3): 61—66.
17. Псориаз. Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭК-Пресс, 2008; 56.
18. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W.N. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. British Journal of Dermatology, 2009; 161: 987—1019.
19. O'Neill J.L., Kalb R.E. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. Biologics: Targets and Therapy, 2009; 3: 159—168.
20. Nijsten T., Whalley D., Gelfand J. et al. The Psychometric Properties of the Psoriasis Disability Index in United States Patients. J Invest Dermatol, 2005; 125: 665—672.