

Лечение больных псориазом в случаях резистентности к инфликсимабу

М.М. Бутарева, Л.Ф. Знаменская, А.А. Мартынов

Treatment of patients suffering from psoriasis in cases of resistance to Infliximab

M.M. BUTAREVA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. MARTYNOV

об авторах:

М.М. Бутарева — к.м.н., зав. дневным стационаром ФГБУ «ГНЦДК»

Минздравсоцразвития России

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК»

Минздравсоцразвития России

А.А. Мартынов — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Приведены случаи из клинической практики эффективного использования преформированных физических факторов — общих ПУВА-ванн в лечении больных псориазом, ранее получавших терапию антицитокиновым препаратом инфликсимаб (Ремикейд).

Ключевые слова: **биологические препараты, инфликсимаб, лечение, общие ПУВА-ванны, псориаз, эффективность терапии.**

The authors describe cases from the clinical practice of efficient use of preformed physical factors, general PUVA baths, in treatment of psoriasis patients who have previously received treatment with Infliximab, an anti-cytokine drug (Remicade).

Key words: **biological drugs, Infliximab, treatment, general PUVA baths, psoriasis, treatment efficiency.**

■ Согласно данным официальной государственной статистики в 2010 г. было зарегистрировано 6 885 512 заболеваний кожи и подкожной клетчатки с диагнозом, установленным впервые в жизни; показатель заболеваемости данной патологией составил 4851,9 на 100 000 населения.

Показатель заболеваемости псориазом среди взрослого населения в 2010 г. остается на уровне 2009 г. и составляет 75,4 на 100 000 населения. Наиболее высокий показатель заболеваемости псориазом регистрируется среди возрастной группы 15—17 лет и составляет 118,2 и 128,2 на 100 000 населения в 2009 и 2010 г. соответственно. В данной возрастной группе наблюдается увеличение заболеваемости в 2010 г. по сравнению с 2009 г. на 8,5% [1, 2].

Наибольшую группу больных хроническими дерматозами, получавших лечение в дневном стационаре ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России в 2010 г., также как и в предыдущий период с 2007 по 2009 г., составили больные распространенным пси-

риазом и/или псориазическим артритом — 239 пациентов (см. табл.).

Медицинская помощь больным распространенным псориазом и псориазическим артритом в дневном стационаре центра оказывается с учетом плановых объемов предоставления высокотехнологичной медицинской помощи за счет ассигнований федерального бюджета в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 31.12.2010 № 1248 «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета» и/или специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, осуществляемой в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 16.04.2010 № 243н [3, 4].

Указанными нормативно-правовыми актами установлено, что высокотехнологичная медицинская помощь в рамках государственного задания и специ-

ТАБЛИЦА

Распределение больных, леченных в дневном стационаре Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, по нозологиям, абс., %

Заболевание кожи	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Распространенный псориаз, псориатический артрит	178 (67, 9)	211 (66,1)	193 (69,9)	239 (79,9)
Атопический дерматит	47 (17,9)	56 (17,6)	54 (19,6)	26 (8,7)
T-клеточная лимфома кожи	8 (3,1)	12 (3,8)	—	1 (0,3)
Истинная пузырчатка	6 (2,3)	5 (1,6)	—	3 (0,9)
Локализованная склеродермия	11 (4,2)	10 (3,1)	9 (3,3)	6 (1,8)
Красный плоский лишай	4 (1,5)	3 (0,9)	5 (1,8)	3(0,9)
Другие дерматозы	8 (3,1)	22 (6,9)	15 (5,4)	21(7)

ализированная медицинская помощь предоставляется в соответствии со стандартами высокотехнологичной (специализированной) медицинской помощи федеральными учреждениями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность в части выполнения работ (услуг) по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Большинство пациентов, находящихся на лечении в дневном стационаре центра, получают общепринятые методы системной терапии — различные виды УФ-облучения средневолнового и длинноволнового спектра (узкополосная средневолновая УФ-терапия, общая ПУВА-терапия, общие ПУВА-ванны), цитостатическую (метотрексат), иммуносупрессивную (циклоsporин А) терапию, синтетические ретиноиды.

В ряде случаев при наличии среднетяжелого или тяжелого псориатического процесса, резистентного к проводимому ранее лечению, и/или в случае активного псориатического артрита пациенты получают лечение антицитокиновым препаратом инфликсимаб (Ремикейд). Инфликсимаб зарегистрирован в России для лечения псориатического артрита в апреле 2005 г., для лечения псориаза в апреле 2006 г. и вошел в перечень лекарственных средств для дополнительного льготного обеспечения граждан, имеющих право на государственную социальную помощь (приказ № 2578-Пр/05 от 15.11.2005) [5].

Инфликсимаб — селективный антагонист фактора некроза опухоли- α представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к фактору некроза опухоли- α , соединенных с фрагментом молекулы IgG₁ человека, занимающего 2/3 молекулы антитела и обеспечивающего эффекторные функции.

Инфликсимаб вводится внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг массы тела как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Длительность инфу-

зии составляет 2 ч. Вливание проводят на 0, 2, 6-й неделе, далее каждые 8 нед.

Эффективность инфликсимаба продемонстрирована в многочисленных многоцентровых рандомизированных международных исследованиях [6, 7]. В большинстве случаев применение препарата приводит к быстрому стойкому улучшению со стороны кожного и суставного процесса при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Препарат используется длительно. Однако у части пациентов не отмечается выраженного положительного ответа на инфликсимаб либо развиваются побочные эффекты, требующие отмены препарата [8].

Приводим собственные наблюдения двух пациентов, получавших ранее лечение препаратом инфликсимаб.

Пациентка О., 63 года, поступила в дневной стационар ГНЦДК с направительным диагнозом — распространенный псориаз, с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом.

Страдает псориазом в течение 35 лет. Первые высыпания появились на коже разгибательной поверхности коленных суставов, были представлены, со слов больной, «пятнами розового цвета», при обращении в кожно-венерологический диспансер по месту жительства был поставлен диагноз распространенный псориаз. Пациентка наблюдалась в КВД, где проводилась дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая терапия; наружно использовала различные глюкокортикостероидные мази, препараты, содержащие нафталин, салициловую кислоту, цинка пиритион с временным положительным эффектом. В течение 30 лет процесс носил ограниченный характер. В октябре 2008 г. после стресса отметила резкое обострение со стороны кожного процесса, высыпания распространились на кожу туловища, верхних конечностей, волосистой части головы, в связи с чем была госпитализирована в Городскую клиническую больницу

№ 14 им. Короленко, где был назначен инфликсимаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Проведено 6 инфузий, согласно инструкции по применению препарата, последняя — в мае 2009 г. После первых двух инфузий инфликсимаба пациентка отметила положительную динамику со стороны кожного процесса в виде неполного регресса высыпаний. После 4-й инфузии состояние кожного процесса резко ухудшилось, появились новые высыпания на коже туловища и конечностей. После 5-й и 6-й инфузий положительной динамики со стороны псориатического процесса не наблюдалось, отмечала появление новых высыпаний и увеличение в размерах имеющихся бляшек, в связи с чем препарат инфликсимаб был отменен.

Через 3 мес. после отмены инфликсимаба (при поступлении в ГНЦДК) процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей и были представлены папулезными и бляшечными элементами бледно-розового цвета, размером от 2 мм до 6 см в диаметре, с умеренной инфильтрацией и обильным среднепластинчатым шелушением. На коже волосистой части головы, в затылочной области, располагалась бляшка красного цвета 7 см в диаметре с плотно прилегающими серебристо-белыми чешуйко-корками на поверхности. На кистях и стопах отмечались умеренно инфильтрированные бляшки с выраженным шелушением.

Проведены лабораторные исследования: в общем анализе крови и мочи все показатели в пределах физиологической нормы; в биохимическом анализе крови аланинаминотрансфераза 38,1 Е/л (при норме до 37 Е/л), остальные показатели в пределах референсных значений.

Пациентка получила следующее лечение: 22 процедуры общих ПУВА-ванн с раствором аммифурина, 17 процедур локальной фотохимиотерапии на кожу волосистой части головы и 16 процедур локальной фотохимиотерапии на конечности с режимом 4 раза в неделю, гепатопротекторы, гипосенсибилизирующую, дезинтоксикационную терапию. Наружно: 2, 5% салициловая мазь, 3, 10, 20, 30% нафталановая мазь, 10% мазь с мочевиной.

Локальный статус при выписке: высыпания, локализованные на коже верхних, нижних конечностей, спины, головы полностью разрешились. Сформировался равномерный бронзовый загар.

Пациентка выписана в состоянии клинического выздоровления. Ремиссия составила 9 мес.

Пациент К., 52 года, поступил в дневной стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития 09.09.2008 г. с жалобами на распространенные высыпания, сопровождающиеся умеренным зудом.

Считает себя больным в течение 24 лет, когда впервые появились высыпания в виде «бляшек красного цвета» на коже височных областей волосистой

части головы и разгибательной поверхности локтевых суставов. Обратился в КВД по месту жительства, где впервые был установлен диагноз «распространенный псориаз» и назначена наружная терапия глюкокортикостероидными средствами с положительным эффектом. С 1984 по 1989 г. пациент самостоятельно использовал различные наружные средства с кратковременным положительным эффектом. В 1989 г. получил 3 процедуры гемосорбции с незначительным положительным эффектом. С 1995 по 2002 г. дважды находился на лечении в клинике на Мертвом море с положительным эффектом. С 2002 по 2005 г. пациент жил в Египте. В этот период процесс был представлен единичными псориатическими бляшками. Весной 2007 г. в связи с резким обострением псориатического процесса находился на лечении в клинике в Германии, где был назначен инфликсимаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Пациент получил 3 инфузии (1-я инфузия в апреле 2007 г., 2-я — в июне 2007 г., 3-я — в сентябре 2007 г.). После 1-й инфузии наблюдалось значительное улучшение со стороны кожного процесса: большинство высыпаний регрессировало, сохранялись дежурные бляшки на коже локтей и волосистой части головы. В течение полугода находился в состоянии клинической ремиссии. С марта 2008 г. постепенно стали появляться единичные псориатические бляшки на туловище, конечностях, волосистой части головы. Пациент самостоятельно приобрел препарат ремикейд. Была проведена 4-я инфузия в июле 2008 г. в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. С августа 2008 г. отмечается резкое ухудшение псориатического процесса.

Локальный статус на момент поступления: псориатический процесс носит распространенный характер. Высыпания локализованы на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, паховых и подмышечных складок, передней поверхности шеи. Представлены псориатическими папулами и бляшками ярко-красного цвета, размером от 0,5 до 15 см, с выраженной инфильтрацией и крупнопластинчатым шелушением, преимущественно на поверхности элементов, локализованных на коже нижних конечностей и волосистой части головы.

Проведены лабораторные исследования: в общем анализе крови и мочи все показатели в пределах физиологической нормы; в биохимическом анализе крови прямой билирубин 6,28 мкмоль/л (при норме <5 мкмоль/л), остальные показатели в пределах референсных значений.

Заключение УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза: УЗИ признаки хронического панкреатита в стадии ремиссии. УЗИ признаки кисты левой почки.

Проводимая терапия: 28 процедур общих ПУВА-ванн с раствором аммифурина, 26 процедур локальной фотохимиотерапии на кожу волосистой части

головы, неотигазон в дозе 10—20—25—10 мг/сут. в течение 32 дней, гепатопротекторы, антигистаминные препараты. Наружно: 2, 5% мазь с мочевиной, 3% нафталановая мазь, 2% салициловая мазь, аэрозоль Скин-кап, крем Скин-кап, шампунь Скин-кап, шампунь Фридерм-рН баланс.

Локальный статус при выписке: на коже шеи, волосистой части головы, спины, верхних конечностей псориазные высыпания разрешились полностью. На коже живота сохраняются 2 папулезных элемента бледно-розового цвета, размером 0,4 мм. На коже левой голени сохраняется псориазная бляшка розового цвета, размером до 3 см, с незначительной инфильтрацией.

Пациент выписан в состоянии, близком к клиническому выздоровлению. Ремиссия составила 15 мес.

Данные наблюдения свидетельствуют о том, что при назначении пациентам биологических препаратов необходимо строго соблюдать схему введения препарата согласно инструкции по применению препарата.

В случае отсутствия эффекта от биологической терапии пациентам показано назначение одного из общепринятых методов системной терапии, в том числе и преформированных физических факторов, которые способны оказать у данных больных выраженное терапевтическое действие. ■

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2009 г. Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава. Москва, 2010.
2. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава. Москва, 2011.
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 31.12.2010 № 1248 «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2010 № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи».
5. Приказ Росздравнадзора от 15.11.2005 № 2578-Пр/05 «Об утверждении перечня торговых наименований лекарственных средств».
6. Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 51: 534—542.
7. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367—1374.
8. Cordiali-Fei P., Trento E., D'Agosto G. et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in sera and skin lesions. *Ann N Y Sci.* 2007 (Sep); 1110: 578—589.