

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>



Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациента с псориазом и сопутствующей хронической почечной недостаточностью, находящегося на гемодиализе

© Кулакова Э.В.*, Рыбалкин С.Б.

Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия

Псориаз представляет собой хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы. Распространенность заболевания, его хроническое течение, влияние на качество жизни пациента, а также связь с риском прогрессирования различных коморбидных состояний обуславливают необходимость детального и комплексного подхода к вопросам терапии этой группы пациентов. Отмечена корреляция псориаза с риском возникновения множества коморбидных патологий, таких как метаболический синдром, нарушения со стороны печени и почек. В литературе встречаются данные о связи хронической почечной недостаточности и псориаза, однако они носят ограниченный характер и требуют дальнейшего изучения. Согласно российским клиническим рекомендациям, при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза показано назначение системной иммуносупрессивной терапии, таргетных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Особый интерес вызывает определение тактики ведения и подбора терапии в случае наличия у пациента с псориазом сопутствующей патологии ввиду отсутствия достаточного количества исследований безопасности, учитывающих ту или иную коморбидность. Авторы приводят известные данные из обзора литературы по заявленной проблеме. Вследствие необходимости расширения данных реальной клинической практики о возможных рисках ведения пациентов с псориазом приведено описание собственного клинического опыта применения ГИБП — ингибитора интерлейкина 17А у пациента с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом.

Ключевые слова: псориаз; хроническая почечная недостаточность; гемодиализ; наталимаб; ингибиторы ИЛ-17А; клинический случай

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Кулакова Э.В., Рыбалкин С.Б. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациента с псориазом и сопутствующей хронической почечной недостаточностью, находящегося на гемодиализе. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):66–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>

Experience of using genetic engineering biological therapy in a patient with psoriasis and chronic renal failure under hemodialysis

© Elina V. Kulakova*, Sergey B. Rybalkin

Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

Psoriasis is a chronic immune-associated disease of a multifactorial nature. The prevalence of the disease, chronic course, impact on the patient's quality of life, as well as the connection with the risk of progression of various comorbid conditions necessitate a detailed and comprehensive approach to the treatment of this group of patients. There has been a correlation of psoriasis with the risk of many comorbid pathologies, such as psoriatic arthritis, metabolic syndrome, liver and kidney disorders. There is evidence in the literature about the relationship between chronic renal failure and psoriasis, but the data are limited and require further study. According to Russian clinical guidelines, for moderate and severe forms of psoriasis, the prescription of systemic immunosuppressive therapy, targeted and genetically engineered biological drugs is indicated. Of particular interest is the determination of management tactics and selection of therapy if a patient with psoriasis has concomitant pathology due to the lack of a sufficient number of safety studies taking into account this or that comorbidity. We present the data known to us from a literature review on the stated problem. In view of the need to expand the data of real clinical practice on the possible risks of managing patients with psoriasis, we present a description of our own clinical experience of using the inhibitor interleukin 17A in a patient with chronic renal failure and hemodialysis.

Keywords: psoriasis; chronic kidney failure; hemodialysis; netakimab; IL-17A Inhibitors; case report

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Kulakova EV, Rybalkin SB. Experience of using genetic engineering biological therapy in a patient with psoriasis and chronic renal failure under hemodialysis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):66–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>



Актуальность

В настоящее время псориаз рассматривается как системное иммуновоспалительное заболевание [1], ассоциируемое с кардиоваскулярными, метаболическими, почечными, печеночными, неврологическими нарушениями. Пациенты, страдающие псориазом, имеют повышенный риск развития многих патологий, одной из которых является хроническая болезнь почек. В свою очередь, пациенты с почечной недостаточностью имеют более высокий риск развития псориаза [2]. Существуют данные о корреляции тяжести псориаза и почечной недостаточности [3]. Генно-инженерная биологическая терапия — одна из терапевтических опций современной дерматологии, и вопрос применения ГИБП на фоне почечной недостаточности является актуальным для практикующих специалистов. Вопросы вызывает также ведение пациентов с псориазом и почечной недостаточностью на ГИБП в тех ситуациях, когда пациентам необходимы периодические курсы заместительной почечной терапии (ЗПТ) методом программного гемодиализа. В научных публикациях есть случаи применения ингибитора интерлейкина 17 (ИЛ-17) у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью. В одной из них у пациента с псориазом на фоне приема ингибитора ИЛ-17 удалось не только достичь контроля псориаза, но и улучшить состояние, связанное с почечной недостаточностью: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до терапии ингибитором ИЛ-17 — 50 мл/мин; после 6 месяцев — 95 мл/мин [4]. Исследователи предположили, что эти результаты связаны с противовоспалительным действием генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), поскольку почечная недостаточность связана с системным воспалением [5]. Блокирование оси Th17/IL-17A и благоприятные эффекты блокады IL-17A были описаны при доклиническом иммуно- и неиммуноопосредованном повреждении почек [6]. Подобные случаи не являются единичными. В мировой литературе существуют публикации о результатах лечения пяти пациентов с псориазом на гемодиализе. У всех больных наблюдалось улучшение после лечения биологическими препаратами, и никаких серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [7]. В другой публикации описано также пять случаев терапии пациентов с псориазом на фоне гемодиализа, получавших биологические препараты: только у одного пациента наблюдалось снижение концентрации терапевтических антител в плазме крови [8]. Опасение вызывает тот факт, что пациенты с хронической болезнью почек и особенно пациенты, находящиеся на диализе, склонны к развитию частых инфекций и тромбообразованию, что создает дополнительные источники воспалительного процесса. Учитывая сниженный иммунитет у больных, находящихся на гемодиализе, и частоту пункций сосудистого русла, указанная категория больных наиболее уязвима для развития инфекций, в том числе катетер-ассоциированных [9].

В связи с необходимостью расширения данных реальной клинической практики о возможных рисках ведения пациентов с псориазом и сопутствующей почечной недостаточностью, находящихся на ЗПТ методом программного гемодиализа, приводим описание собственного клинического опыта.

Описание случая

Пациент Ш., 33 года, болен с 15 лет, обострения частые, длительные, не регрессируют. Неоднократно

лечился как амбулаторно, так и стационарно. Получал лечение метотрексатом 20 мг/нед (нерегулярно), селективную фототерапию, ПУВА-терапию. Эффект незначительный и нестойкий.

Нефрологический анамнез — с сентября 2021 г., когда пациент экстренно обратился за медицинской помощью. ЗПТ методом программного гемодиализа была назначена в связи с данным обращением и проводилась пациенту в режиме 1 раз/нед с последующим переводом на 1 раз/2 нед.

Соматический статус пациента: рост — 184 см; масса тела — 85 кг; ИМТ — 25,1. Сопутствующие заболевания: псориаз артрита 1 ст.; диспластический коксартроз 1 ст.; тендиоз (начальные признаки); сакроилит 1 ст.; хронический тубулоинтерстициальный нефрит, латентное течение; хронический гломеруло-нефрит; формирование радиоцефальной артериовенозной фистулы средней трети предплечья слева; хроническая болезнь почек С5 (СКД-ЕР1 — 40,3 мл/мин). ЗПТ методом программного гемодиализа — с сентября 2021 г.

На прием к дерматовенерологу ГБУЗ ПОКЦСВМП пациент обратился в августе 2022 г. в связи с очередным обострением псориаза, которое развилось на фоне системной терапии.

Местный статус (Status localis) на момент первичного обращения (рис. 1): в патологический процесс вовлечено около 90% кожного покрова. Кожа ярко-красного цвета, инфильтрирована, отечна, отмечаются участки лихенификации. Кожа покрыта большим количеством чешуек и чешуйко-корок (мелко- и крупнопластинчатое шелушение). На коже волосистой части головы — очаги алопеции и диффузного разрежения волос. На этом фоне четко выявляется обширная инфильтрация, подчеркнут фолликулярный аппарат, чешуйко-корки. Поражение ногтей представлено онихомадезисом, онихолизисом, лейкоихией, продольными гребнями.

Значение индексов оценки псориаза: BSA — 80%; PASI — 67,8; DLQI — 19 баллов; NAPS1, баллы: правая кисть — 23, левая кисть — 22, правая стопа — 32, левая стопа — 32. Данные индексы отражают тяжелое течение заболевания и его негативное влияние на качество жизни.

Учитывая тяжесть заболевания и неэффективность предшествующей системной терапии, пациенту показана терапия ГИБП. После стандартного обследования (клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови — глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин и липидный профиль, мочевина, креатинин, С-реактивный белок; обследование на инфекции — ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис; Rg органов грудной клетки), а также дополнительной консультации нефролога по вопросу отсутствия противопоказаний для назначения ГИБП с учетом анамнеза пациента было принято решение о инициации терапии представителем класса ингибитора ИЛ-17A — натакамабом. 1 сентября 2022 г. проведена первая инъекция. На момент инициации терапии пациент продолжал получать ЗПТ методом программного гемодиализа в режиме 1 раз/2 нед.

С учетом нефрологического анамнеза пациента особое внимание, кроме стандартных в дерматологической практике индексов для оценки псориаза, уде-



Рис. 1. Больной Ш. до лечения
Fig. 1. Patient SH. before treatment

лялось значениям креатинина и СКД-ЕРІ. До момента инициации уровень креатинина составлял 185 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 40,3 мл/мин).

К 12-й неделе терапии нетакимабом показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA — 12%; PASI — 6; DLQI — 1 балл; NAPSІ, баллы: правая кисть — 8, левая кисть — 7, правая стопа — 10, левая стопа — 8. Уровень креатинина — 215,2 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 33,6 мл/мин). К 12-й неделе терапии нетакимабом по решению нефрологов пациент был переведен на ЗПТ методом программного гемодиализа в режиме 1 раз/мес.

К 24-й неделе терапии нетакимабом показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA — 2%; PASI — 4; DLQI — 1 балл; NAPSІ, баллы: правая кисть — 2, левая кисть — 2, правая стопа — 4, левая стопа — 4. Уровень креатинина — 194,9 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 37,8 мл/мин).

К 52-й неделе терапии нетакимабом (рис. 2) показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA — 3%; PASI — 17,1; DLQI — 1 балл; NAPSІ, баллы: правая кисть — 9, левая кисть — 7, правая стопа — 13, левая стопа — 14. Уровень креатинина — 235,3 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 30,2 мл/мин). В периоде с 24-й по 52-ю неделю терапии нетакимабом пациент периодически пропускал ЗПТ методом программного гемодиализа, при этом пропуски введения нетакимаба отсутствуют. С учетом данных о корреляции тяжести псориаза и почечной недостаточности, описанных в начале статьи, мы связываем относительную лабильность индексов PASI и BSA с недостаточным контролем нефрологических проблем у пациента.

На протяжении года терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений. Пациент продолжает терапию по настоящий момент.

Обсуждение

Вопросы безопасного и эффективного лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, сопутствующей хронической почечной недостаточностью и ЗПТ методом программного гемодиализа являются недостаточно освещенной в литературе проблемой. Ограниченное количество публикаций достаточно многообещающе указывает на возможность использования ингибиторов ИЛ-17А в качестве безопасной и эффективной опции терапии для данной группы пациентов.

В рамках нашего клинического случая при назначении ГИБП пациенту с хронической почечной недостаточностью и ЗПТ методом программного гемодиализа не потребовалась коррекция дозы или кратности введения ГИБП. Нетакимаб был назначен пациенту в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Коррекция дозировки не требуется, так как препараты на основе антител аналогичны эндогенным антителам, обычно разлагаются в результате внутриклеточного катаболизма. В данном случае выведение почками или печенью исключено. Биологические агенты представляют собой белки с высокой молекулярной массой, и поэтому считается, что они не выводятся в результате гемодиализа [10].

По прошествии года терапии нетакимабом у данного пациента можно говорить об эффективности в отношении кожных проявлений псориаза, которая нарастала до 24-й недели терапии и поддерживается к году лечения. При этом со стороны почечной патологии ухудшения отсутствуют. На всем протяжении терапии нетакимабом стадия хронической почечной недостаточности, в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с хронической болезнью почек, может быть оценена как С3b. При этом



Рис. 2. Больной Ш., 52-я неделя терапии
Fig. 2. Patient Sh. 52 week of therapy

пациент смог перейти от кратности проведения ЗПТ методом программного гемодиализа в режиме 1 раз/нед до 1 раз/мес, что положительно сказалось на качестве его жизни.

Заключение

Применение биологических препаратов у больных псориазом и хронической почечной недостаточностью на фоне диализа крайне ограничено. В клинических исследованиях пациенты с подобными сопутствующи-

ми заболеваниями исключаются из когорты наблюдения, что не дает возможность оценить результаты их терапии. Цель публикации данного клинического случая — не только накопление данных об эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с псориазом и отягощенным нефрологическим анамнезом в рамках реальной клинической практики, но и демонстрация важности междисциплинарного подхода к ведению пациентов с псориазом и сопутствующей патологией для достижения успехов в терапии. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз: Клинические рекомендации. М.; 2023. [Kubanov AA, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinskij MI, Znamenskaja LF, et al. Psoriasis: Klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2023. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
2. Jing X, Zhuyuan W, Aijun C, Jianxia X, Kun H, Ping W. Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1175477. doi: 10.3389/fmed.2023.1175477
3. Wild J, Hobohm L, Münzel T, Wenzel P, Steinbrink K, Karbach S, et al. Psoriasis and its impact on in-hospital outcome in patients hospitalized with acute kidney injury. *J Clin Med*. 2020;9(9):3004. doi: 10.3390/jcm9093004
4. Amoruso GF, Nisticò SP, Iannone L, Russo E, Rago G, Patruno C, et al. Ixekizumab May Improve Renal Function in Psoriasis. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):543. doi: 10.3390/healthcare9050543
5. Kim HW, Lee CK, Chang-Keun L, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int*. 2014;35(4):727–734. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4
6. Lavozy C, Sánchez Matus Y, Orejudo M, Carpio JD, Droguett A, Egado J, et al. IL-17A blockade improves proteinuria and renal lesions in an accelerated model of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2019;95(6):1418–1432. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.031
7. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, Tsuchiyama K, Shimada-Omori R, Nasu-Tamabuchi M, et al. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: a case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol*. 2015;42(7):727–730. doi: 10.1111/1346-8138.12901
8. Larquey M, Girard C, Sbidian E, Richard MA, Aubin F, Schmutz JL. Efficacy of biologics in psoriasis patients

under hemodialysis. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):531–533. doi: 10.1684/ejd.2017.3064

9. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Райимжанов З.Р., Юсупов Ф.А., и др. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия. *Клиническая медицина.* 2018;96(4):314–320. [Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Murkamilova JA, Rayimzhanov ZR, Yusupov FA, et al.

Inflammation in chronic kidney disease: sources, consequences and anti-inflammatory therapy. *Klinical Medicine.* 2018;96(4):314–320. (In Russ.)] doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320

10. Koike Y, Fujiki Y, Higuchi M, Fukuchi R, Kuwatsuka S, Murota H. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Rep.* 2019;5(2):150–152. doi: 10.1016/j.jdc.2018.11.016

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала. написание текста — Э.В. Кулакова; редактирование — С.Б. Рыбалкин.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection and processing of material, text writing — Elina V. Kulakova; editing — Sergey B. Rybalkin.

Информация об авторах

***Кулакова Элина Валентиновна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 440052, Пенза, ул. Красная, д. 23; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9855-2948>; e-mail: el_oley@rambler.ru

Рыбалкин Сергей Борисович — к.м.н., доцент; e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Information about the authors

***Elina V. Kulakova** — MD, Dermatovenerologist; address: 23 Krasnaya street, 440052 Penza, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9855-2948>; e-mail: el_oley@rambler.ru

Sergey B. Rybalkin — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 18.01.2024

Принята к публикации: 09.04.2024

Опубликована онлайн: 23.04.2024

Submitted: 18.01.2024

Accepted: 09.04.2024

Published online: 23.04.2024