

Эффективность комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у пациентки с генерализованным пустулезным псориазом и псориатическим артритом с предшествующей неэффективностью двух ингибиторов ФНО- α . Клиническое наблюдение

В.В. Вустина¹, Н.Е. Григориади¹, Т.В. Коротаева²

¹ Пермская краевая клиническая больница, отделение кардиологии/ревматологии
614990, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

В статье представлено клиническое наблюдение эффективности ингибитора ФНО- α этанерцепт у больной с пустулезным генерализованным псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии другими препаратами этого класса. Представлены современные рекомендации по ведению больных с пустулезным псориазом.

Ключевые слова: **пустулезный псориаз, псориатический артрит, терапия.**

Контактная информация: tatianakorotaeva@googlemail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (6): 94—100.

Efficacy of the combined therapy with etanercept and methotrexat at the female patient with generalized pustular psoriasis and arthritis psoriasis after the therapeutic failure of two the TNF- α receptor inhibitors. Case study

V.V. Vustina¹, N.E. Grigoriadi¹, T.V. Korotayeva²

¹ Perm Regional Clinical Hospital, Department of Cardiology/Rheumatology
Pushkin str., 85, Perm, 614990, Russia

² Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoye highway, 34A, Moscow, 115522, Russia

The article presents the clinical observation effectiveness of TNF- α inhibitor etanercept in patients with generalized pustular psoriasis and PsA, resistant to treatment by other drugs of this class. It presents the current recommendations for the management of patients with pustular psoriasis.

Key words: **pustular psoriasis, psoriatic arthritis, therapy.**

■ Псориазический артрит (ПА) — это хроническое прогрессирующее заболевание различных структур костно-суставного аппарата, которое развивается у больных псориазом (П). Распространенность П составляет 1,5—3%, а воспалительных заболеваний суставов — 2—3% от общей численности населения. При этом среди пациентов с П распространенность ПА варьирует от 6,2 до 42% (обычно 30%) [1—3]. ПА относится к группе периферических спондилоартритов (СпА), где у больных в первую очередь наблюдается артрит, энтезит или дактилит, но также может быть и поражение позвоночника в виде спондилита [4, 5]. В настоящее время в патогенезе как П, так и ПА ведущая роль отводится иммунной системе и генетической предрасположенности. Так, в основе патогенетических изменений при ПА лежит нарушение взаимодействий между иммунокомпетентными клетками, клетками синовиальной оболочки и цитокинами, которые относятся к наиболее значимым маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях суставов [6, 7]. При ПА, как и при других СпА, наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые являются индукторами воспаления и тканевой деструкции. Заметная роль в иммунопатогенезе ПА отводится фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α) — ключевому провоспалительному цитокину [8]. ФНО- α регулирует многие биологические процессы с помощью разнообразных механизмов — экспрессии генов, миграции, дифференциации, пролиферации клеток, апоптоза, стимулирует продукцию других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМКСФ), участвует в остеокластогенезе, влияет на обмен липидов и ангиогенез. С высокой концентрацией ФНО- α связывают такие клинические проявления ПА, как лихорадка, энтезопатии, остеолит, ишемический некроз костей. Тяжелые формы П и ПА оказывают заметное негативное влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни больных [9].

В последнее время парадигма терапии П и ПА революционно изменилась, что связано с внедрением новых лекарственных средств на основе ингибирования различных цитокинов, в первую очередь ФНО- α [10—14].

В новых рекомендациях по лечению ПА 2015 г. были подтверждены цели терапии — максимально возможно снизить активность всех проявлений ПА: артрита, дактилита, спондилита, энтезита, а также уменьшить выраженность Пс, замедлить или предупредить рентгенологическую прогрессию, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов [15, 16]. Для достижения указанных целей применяются различные методы лечения в зависимости от степени тяжести П и ПА, наличия коморбидности и факторов неблагоприятного прогноза. Согласно существующим

рекомендациям лечение ПА состоит из двух основных направлений: **стандартная** — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), главным образом вводимые внутрисуставно (ВСГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и **терапия генно-инженерными биологическими препаратами** (ГИБП) [17—19].

Если в рекомендациях EULAR акцент делается на лечении преимущественно костно-суставного аппарата, то согласно рекомендациям GRAPPA при выборе терапии учитывается тяжесть как ПА, так и П. Что касается современных рекомендаций по лечению П, то у пациентов с легкой формой применяются местные средства и/или фототерапия. При П средней и тяжелой степени, особенно в сочетании с ПА, назначается системная терапия, например метотрексат или циклоспорин А, НПВП, ВСГК, БПВП. Перечисленные выше лекарственные средства снижают выраженность симптомов ПА, не предотвращают развитие структурного повреждения суставов, нет данных о адекватном влиянии на энтезит или спондилит [20—22].

В течение последних лет успехи в понимании патогенеза П, в том числе роли Т-клеток и цитокинов, привели к бурному развитию генно-инженерной биологической терапии. К данной группе препаратов в первую очередь относятся ингибиторы ФНО- α , которые не только уменьшают степень выраженности разнообразной симптоматики, но и предотвращают прогрессирование структурных повреждений суставов. ГИБП, в первую очередь ингибиторы ФНО- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол), применяются при активном артрите, энтезите, дактилите, спондилите, тяжелом П, если предшествующая терапия БПВП была недостаточно эффективна [23, 24]. При этом даже при назначении ГИБП пациенты чаще всего продолжают прием МТ. Считается, что это способствует не только более заметному клиническому эффекту, но и «выживаемости» ингибиторов ФНО- α , которая может снижаться в результате образования нейтрализующих антител [25]. Этот биологический эффект наблюдается на фоне применения практически всех ингибиторов ФНО- α в большей или меньшей степени, кроме этанерцепта [25, 26]. Влияние лечения ГИБП на симптомы артрита оценивается каждые 3 месяца по критерию PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) или по динамике таких индексов активности, как DAS/DAS28; влияние на псориаз — по динамике PASI 75 или 90, при этом на фоне инфликсимаба эффект может быть заметен через 10 недель, этанерцепта — через 12 недель, адалимумаба — через 16 недель терапии [27].

Прямого сравнения ингибиторов ФНО- α в рандомизированных контролируемых исследованиях не проводилось. При непрямом сравнении трех ингибиторов ФНО- α (ИНФ, ЭТН, АДА) было показано, что они существенно не различаются между собой по эф-

фективности и безопасности, однако этанерцепт продемонстрировал лучший эффект по сравнению с плацебо по критериям ACR20 через 3 и 6 мес. терапии [28]. При неэффективности, недостаточном эффекте или появлении резистентности к терапии ГИБП целесообразно рассматривать вопрос смены препарата.

В настоящее время проведено достаточно большое количество исследований, подтверждающих эффективность ГИБП при П и ПА [29]. Так, N. Woolacott и соавт. проведен анализ сравнительной эффективности инфликсимаба и этанерцепта [30]. Лечение с помощью этих препаратов в течение 12 недель продемонстрировало значительную степень эффективности без статистически значимой разницы между ними. При этом этанерцепт является экономически более эффективным, чем инфликсимаб, поскольку имеет более низкую стоимость. По данным еще одного исследования [31], применение этанерцепта уменьшает симптомы артрита, площадь и тяжесть псориазического поражения, тормозит рентгенологическое прогрессирование и хорошо переносится пациентами с П и ПА. Необходимо отметить, что ГИБП из класса ингибиторов ФНО- α зарегистрированы для лечения бляшечного П, клинические наблюдения о использовании этого класса препаратов при пустулезном П ограничены.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

Больная Ф., 1986 г. рождения, основной диагноз: генерализованный пустулезный псориаз (PASI — 62). Системные проявления: лихорадка, генерализованная амиотрофия, нефропатия, кардиомиопатия, анемия легкой степени. Псориазический артрит, эрозивный полиартрит, высокая активность, ст. 3, активный спондилит (BASDAI — 5,7), двусторонний сакроилеит, ст. 2, ФН 2—3.

Длительность П более 20 лет. В дебюте заболевания имело ограниченный характер в виде единичных псориазических бляшек, наблюдалась и лечилась у дерматолога, проводилось топическое лечение. В течение последних 4 лет отмечалось значительное ухудшение течения П, появились признаки артрита с ограничением подвижности, спондилита. В 2011 г. в связи с прогрессированием П и ПА начата монотерапия ингибитором ФНО- α — инфликсимабом (ИНФ) в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме. На начальных этапах терапии отмечалось уменьшение активности как П, так и ПА, однако на фоне нерегулярного введения ИНФ в связи с проблемами лекарственного обеспечения эффект от терапии к 2014 г. значительно снизился: наблюдалось обострение артрита и спондилита, П приобрел иной характер — появились признаки генерализованного пустулезного процесса. В связи с острым пустулезным П проводилась терапия преднизолоном курсами в дозах 10—25 мг/сут с постепенной полной отменой, назначен метотрексат в дозах

до 15 мг/нед. Последнее введение ИНФ 08.10.2015 с незначительным положительным эффектом. Однако в ноябре 2015 г. на фоне ухудшения П и ПА появились признаки системных проявлений: общая слабость, похудение, тошнота и рвота. В связи с этим прекратила прием метотрексата и ГК. Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где проводилась симптоматическая интенсивная терапия. В дальнейшем в связи с ухудшением состояния была переведена в Пермскую краевую клиническую больницу в ревматологическое отделение. При поступлении состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, сознание ясное. Рост 168 см, масса 71 кг, ИМТ 25. Обильные пустулезные псориазические высыпания в области голеней и красной каймы губ, на голове с формированием корочек. Трофические язвы под обеими молочными железами, в области коленей, ягодиц. Суставы: пациентка с трудом передвигается из-за проявлений артрита, отмечается артрит коленных суставов, ряда проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей рук с функциональными нарушениями и деформацией, болезненность суставов стоп. Рентгенография стоп — вальгусная деформация I пальцев. Периартикулярный остеопороз. Грубые проявления артроза в I плюснефаланговых суставах. Сужения суставных щелей всех плюсне-фаланговых суставов левой стопы. Рентгенография кистей рук: контрактуры всех пальцев, периартикулярный остеопороз, сужение суставных щелей лучезапястных, межзапястных, пястно-фаланговых суставов. В связи с неэффективностью ИНФ проведена смена ГИБТ на адалимумаб по 40 мг 1 раз в неделю, всего было сделано 3 инъекции. На фоне терапии отмечалась умеренная положительная динамика суставного синдрома, однако улучшение носило непродолжительный характер. Вместе с тем на фоне лечения более выраженной стала гиперемия кожи, которая усилилась в течение 2 недель. В связи с тяжестью состояния, недостаточным эффектом от проводимой терапии, стойким генерализованным П, появлениями эритродермии принято решение начать терапию этанерцептом (Энбрел) 50 мг 2 раза в неделю подкожно. Первая инъекция Энбрела 14.12.2015. Состояние пациентки до начала терапии Энбрелом на рис. 1—3.

На фоне лечения — состояние с ярко выраженной положительной динамикой: в течение 2 недель уменьшились боли в периферических суставах, гиперемия кожи. Кожный покров в области лица, спины, конечностей очистился от псориазических бляшек (рис. 4—6). При этом сохранялась высокая лабораторная активность воспалительного процесса (см. таблицу).

Таким образом, представленный клинический случай подтверждает высокую эффективность ингибиторов ФНО- α и препарата этанерцепт, в частности при П и ПА. Данное наблюдение также подчеркивает целесообразность смены генно-инженерной биологиче-



Рис. 1. Больная Ф., 29 лет, исходно перед инициацией терапии этанерцептом



Рис. 2. Больная Ф., 29 лет, исходно перед инициацией терапии этанерцептом



Рис. 3. Больная Ф., 29 лет, исходно перед инициацией терапии этанерцептом



Рис. 4. Больная Ф., 29 лет, через 12 недель лечения этанерцептом



Рис. 5. Больная Ф., 29 лет, через 12 недель лечения этанерцептом



Рис. 6. Больная Ф., 29 лет, через 12 недель лечения этанерцептом

Таблица Динамика лабораторных показателей активности заболевания и индекса PASI во время лечения ГИБП

	16.11.2015	14.12.2015	28.03.2016
СОЭ, мм/ч	58	58	46
СРБ, мг/л	23,3	73,67	59,69
Методжект, мг п/к	10	10	10
Метипред, мг	16	4	4
ГИБП	Адалимуаб 40 мг п/к 1 раз в 2 нед.	Энбрел 50 мг 2 раза в нед. п/к	Энбрел 50 мг 2 раза в нед. п/к
Индекс PASI, баллы	33	62	6

ской терапии при появлении первичной или вторичной неэффективности («ускользание эффекта»). Одной из причин снижения эффекта ГИБП (в нашем случае инфликсимаба и адалимумаба) может быть появление нейтрализующих антител, которое приводит к снижению концентрации лекарственного средства в крови пациента и недостаточной эффективности лечения. В данном наблюдении такое тестирование не выполнялось.

Также необходимо отметить, что этанерцепт оказался эффективен при генерализованном пустулезном П. Известно, что лечение этой формы П крайне тяжелая задача, патогенез мало изучен. Считают, что заболевание возникает в результате мутации в гене *IL36RN*, что приводит к нарушениям антагониста рецептора интерлейкина 36 (IL-36RA) и ингибции провоспалительных цитокинов — интерлейкинов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . В биоптатах кожи таких больных отмечается повышенная экспрессия ИЛ-17. Если лечение бляшечного П в эру биологической терапии проводится довольно успешно, то исследований в области тера-

пии пустулезного П пока немного, большие надежды возлагают на антитела к ИЛ-12/23 и к ИЛ-17. В недавних рекомендациях по ведению пациентов с генерализованным пустулезным псориазом в первой линии показано использование циклоспорина или метотрексата, для особенно тяжелых и распространенных форм — инфликсимаба. Для терапии второй линии рекомендуются адалимумаб, этанерцепт, PUVA, топические лекарственные формы и различные комбинации [32, 33].

Особо отмечено, что в ряде клинических наблюдений переход на этанерцепт при неэффективности первоначально начатой терапии инфликсимабом является эффективной стратегией. Кроме того, существует мнение, что при накоплении данных клинической практики ингибиторы ФНО- α могут рассматриваться как препараты 1-й линии терапии для лечения данной категории пациентов [32, 33].

Таким образом, ингибиторы ФНО- α демонстрируют свою эффективность не только при бляшечном, но и пустулезном П и ПА. ■

Литература

- Gelfand J.M., Gladman D.D., Mease P.J. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 573.
- Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis* 2005; 64 (Suppl. 2): 14—7.
- Mishina O.S., Korotaeva T.V., Starodubov V.I., Nasonov E.L. Zabolevayemost psoriaticheskim artritom v Rossiyskoy Federatsii: tendentsii na sovremennom etape I perspektivy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2015 (53) 3: 251—257. [Мишина О.С., Коротаева Т.В., Стародубов В.И., Насонов Е.Л. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы. *Научно-практическая ревматология* 2015 (53) 3: 251—257.]
- Sieper J., Van der Heijde D., Landewe R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann. Rheum. Dis* 2009; 68: 784—8.
- Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis* 70 (1), 25—31 (2011).
- Sabat R., Philipp S., Hölich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp. Dermatol* 16 (10), 779—798 (2007).
- Mease P.J. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (suppl): 77—84.
- Ritchlin C.T. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 406—12.
- Husted J.A., Gladman D.D., Farewell V.T., Cook R.J. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 151—8.
- Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (9): 1387—1394.
- Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (7): 2264—2272.
- Atteno M., Peluso R., Costa L. et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (4): 399—403.

13. Badokin V. V. Perspektivy primeneniya ingibitorov FНО- α pri psoriaze i psoriaticheskom arthrite // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2005. № 14. S. 76—80. [Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов FНО- α при псориазе и псориатическом артрите // Клиническая фармакология и терапия 2005. № 14. С. 76—80.]
14. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., Siegel E.L., Cohen S.B., Ory P., Salonen D., Rubenstein J., Sharp J.T., Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004 Jul; 50 (7): 2264—72.
15. Smolen J.S., Ramiro S. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499—510.
16. Coates L. et al. GRAPPA Treatment Recs for PsA. *Arthritis Rheum DOL* 10.1002/art.39573
17. Ramiro S., Smolen J.S., Landewé R. et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 490—498.
18. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. Москва, 2015.
19. Korotaeva T.V. Progress v lechenii psoriaticheskogo artrita. *Farmateka* 2015; 7 (300): 21—27. [Коротаева Т.В. Прогресс в лечении псориатического артрита. *Фарматека* 2015; 7 (300): 21—27.]
20. Gottlieb A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58, 851—864 (2008).
21. Chang C.A. et al. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 588—598 (2011); published online 13 September 2011; doi:10.1038/nrrheum.2011.125
22. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Москва, 2015.
23. Rinaldi F., Provenzano G., Termini A., Spinello M., La S.F. Long term infliximab treatment for severe psoriatic arthritis: evidence of sustained clinical and radio-graphic response. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1375—6.
24. Rodgers M., Epstein D., Bojke L. et al. Etanercept, infliximab, and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011; 15 (10): i—xxi, 1—329.
25. Kristensen L.E., Gülfe A., Saxne T. and Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008 67: 364—369 originally published online July 20, 2007 doi: 10.1136/ard.2007.073544
26. Korotaeva T.V. Immunogennost', vyzvannaya biologicheskimi preparatami pri lechenii psoriaza i psoriaticheskogo artrita: vzglyad na problemu. *Sovremennaya revmatologiya* 2015; 9 (4): 13—19. [Коротаева Т.В. Иммуногенность, вызванная биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему. *Современная ревматология* 2015; 9 (4): 13—19.]
27. Coates L.C., Helliwell P.S. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 965—969. Saber T.P., Ng C.T., Renard G. et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (3): 94—98.
28. SAAD P.M., SYMMONS P., NOYCE D., ASHCROFT. Risks and Benefits of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis: Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials *J Rheumatol* 2008; 35: 883—90.]
29. Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010; 49 (4): 697—705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423
30. Woolacott N.F., Khadjesari Z.C., Bruce I.N., Riemsma R.P. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Sep-Oct; 24 (5): 587—93.
31. Papoutsaki M., Costanzo A. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs*. 2013 Jan; 27 Suppl 1: 3—12. doi: 10.1007/BF03325637.
32. Benjegerdes K.E., Hyde K., Kivelevitch D., Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2016; 6: 131—144.
33. Robinson A. et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. Published online May 21, 2012.0190-9622/\$36.00. by the American Academy of Dermatology, doi:10.1016/j.jaad.2011.01.032

об авторах:

В.В. Вустина — к.м.н., врач-ревматолог отделения кардиологии Пермской краевой клинической больницы

Н.Е. Григориади — д.м.н., главный внештатный ревматолог МЗ Пермского края, зав. отделением кардиологии Пермской краевой клинической больницы

Т.В. Коротаева — д.м.н., старший научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье