

# Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза

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

## Biological therapy of patients with severe psoriasis

N.V. KUNGUROV M.M. KOHAN, Y.V. KENICKSFEST

об авторах:

Н.В. Кунгуров — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

М.М. Кохан — д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ю.В. Кениксфест — к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Представлены результаты клинического наблюдения 22 больных тяжелыми формами псориаза. Проведена оценка эффективности и безопасности терапии инфликсимабом на протяжении 48 нед. наблюдения больных.

Ключевые слова: **псориаз, терапия, биологические препараты, инфликсимаб.**

Results of the clinical survey of 22 patients suffering from heavy forms of psoriasis have been submitted. The efficiency and safety of infliximab therapy has been evaluated during 48 weeks of patients' survey.

Key words: **psoriasis, therapy, biologic substances, infliximab.**

■ В последние годы в России отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе и среди лиц молодого возраста, увеличение количества тяжелых (эритродермия, пустулезный псориаз, псориатический артрит) и резистентных к различным методам лечения форм заболевания, учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации [1]. По данным глобального Европейского исследования EUROPISO, среди всех больных псориазом значительная часть страдает тяжелой формой заболевания. Так, в европейских странах от 12 до 27% всех опрошенных пациентов с псориазом расценивают его как тяжелый, а 51% больных сообщают об ассоциированном с псориазом крайне значимом снижении качества своей жизни [2].

В структуре госпитализаций в клинику ФГБУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России на долю больных с различными формами псориаза приходилось в разные годы от 19,8 до 42,0% случаев, абсолютное количество госпитализированных больных за период с 2000 по 2010 г. увеличилось в 2,9 раза.

Проведенные исследования показали, что у пациентов профильного стационара с тяжелыми формами псориаза, высокими значениями индекса PASI имеется крайне выраженное снижение качества жизни, связанное с заболеванием [3]. Приведенный анализ данных свидетельствует о высокой пораженности населения псориазом, наличии большого числа больных с тяжелыми формами заболевания, в том числе с поражением суставов и развитием эритродермии, а также о недостаточной эффективности применяемых лечебных технологий, что приводит к повторным эпизодам обострений, требующих терапии на госпитальном этапе [4].

Лечение больных псориазом, в том числе артропатическим, регламентируется Стандартами оказания медицинской помощи больным псориазом (приказ Министерства здравоохранения и социального развития России от 30 мая 2006 г. № 433; приказ Министерства здравоохранения и социального развития России от 18 декабря 2007 г. № 780; приказ от 26 декабря 2007 г. № 805) и высокотехнологичной медицинской

помощи (приказ Министерства здравоохранения и социального развития России № 1690н от 28 декабря 2011 г.), а также и при оказании помощи больным псориазом на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Иммуннопатогенез псориаза представляется сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных составляющих иммунной системы, при этом особая роль принадлежит провоспалительным цитокинам, медиаторам, синтезируемым активированными иммунными клетками эпидермиса. Одним из наиболее изученных цитокинов, занимающих ключевое место в развитии кожного и суставного процесса при псориазе, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), обеспечивающий взаимодействие клеток в рамках иммунного и воспалительного ответа, модулирующий активность иммунокомпетентных клеток дермы, индуцирующий и поддерживающий хроническое воспаление в коже и синовии [5—7].

В Российской Федерации для лечения псориаза и псориазического поражения суставов зарегистрирован препарат инфликсимаб, действие которого направлено на подавление активности основного провоспалительного цитокина — ФНО- $\alpha$ . Инфликсимаб (ремикеид) — химерные гибридные мышинные и человеческие моноклональные IgG<sub>1</sub> антитела к ФНО- $\alpha$ , инактивирующие как растворимый, так и трансмембранный человеческий ФНО- $\alpha$ . Инфликсимаб вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов и кератиноцитов кожи, снижает выработку и экспрессию ICAM-1 и других молекул адгезии, уменьшает воспаление и ангиогенез в псориазической бляшке, приводя к выраженному терапевтическому эффекту [8, 9].

### Материал и методы

В ФГБУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России с 2006 г. под постоянным наблюдением находятся 22 пациента (11 женщин и 11 мужчин), страдающих псориазом, систематически получающие терапию биологическим препаратом инфликсимаб. Диспансерное наблюдение указанной когорты пациентов осуществлялось 1 раз в 8 нед. Всем пациентам перед назначением инфузии проводился общий клинический осмотр с оценкой состояния внутренних органов и систем, рутинные лабораторные исследования. До начала терапии инфликсимабом и спустя 6 мес. все пациенты были консультированы фтизиатром. Тяжесть псориаза оценивалась с помощью определения стандартизованного индекса тяжести заболевания PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

### Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых пациентов составил  $41,2 \pm 9,3$  года: в возрасте от 20 до 30 лет было 3 (13,6%) больных, 30—40 лет — 15 (68,2%) больных,

старше 50 лет — 4 (18,2%) больных. Таким образом, когорту составили пациенты работоспособного возраста. Длительность заболевания к моменту назначения биологической терапии составила в среднем  $18,5 \pm 8,3$  года. Все пациенты страдали распространенными формами псориаза, а у 81,8% больных ревматологами был установлен диагноз псориазического артрита. В зависимости от степени ограничения жизнедеятельности, обусловленного стойким расстройством функций организма, возникшим в результате заболевания, пациенты имели установленную группу инвалидности: третью — 15 (68,2%) пациентов, вторую — 6 (27,3%) и первую — 1 (4,5%). У всех пациентов в анамнезе имелись указания на неоднократное применение различных видов стандартной системной терапии: системные глюкокортикостероиды (назначались ревматологами) — 45,4% (11 пациентов), метотрексат — 72,7% (16 пациентов), циклоспорин — 13,6% (3 больных), многократные курсы ПУВА-терапии — 77,2% (17 пациентов), экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез) — 9,1% (2 пациента).

Решение о начале проведения биологической терапии препаратом инфликсимаб принималось в каждом конкретном случае врачебной комиссией. Показаниями к назначению препарата являлось отсутствие эффективности проводимой ранее терапии, в том числе метотрексатом или циклоспорином, когда снижение PASI не превышало 50% от базового значения, а также возникновение системных осложнений и выраженных отклонений в состоянии лабораторных показателей у пациентов, получавших терапию системными средствами, в том числе метотрексатом и циклоспорином.

До начала терапии инфликсимабом был проведен анализ тяжести кожного процесса — индекс PASI составил в среднем  $39,4 \pm 10,3$  балла, при этом индекс PASI от 10 до 30 баллов (псориаз средней степени тяжести) регистрировался только у 6 (27,3%) больных, а более 30 баллов (тяжелое течение псориаза) — у 16 (72,7%). Рассчитывалась величина ДИКЖ, которая находилась у пациентов в интервале 11—30 баллов (в среднем  $19,6 \pm 6,6$  балла), при этом из числа опрошенных 54,5% пациентов указывали на умеренное снижение качества жизни (10—20 баллов), а 45,5% пациентов отметили крайне высокие показатели ДИКЖ (20—30 баллов), что свидетельствовало о выраженном снижении качества жизни.

До начала терапии инфликсимабом проводился клинико-лабораторный мониторинг, в том числе рентгенография легких в двух проекциях, проба Манту, получали заключение специалиста-фтизиатра об отсутствии туберкулеза. Учитывая характер системного иммуносупрессирующего действия биологических препаратов, риск формирования серьезных нежелательных явлений и осложнений от терапии, а также необходимость четкого соблюдения режима введения препаратов, пациент и лечащий врач заполняли

и подписывали форму «Информированного согласия», адаптированную именно для проведения данного вида лечения. Препарат вводится путем внутривенных медленных инфузий. Всего, включая 48-ю неделю, проведено 176 инфузий препарата инфликсимаб, по 8 у каждого пациента, сроки введения препарата строго соответствовали инструкции.

Установлено, что после первой инфузии препарата ремикейд в дозе 5 мг/кг на 2-й неделе (перед второй инфузией иницирующего курса) положительная динамика кожного процесса со снижением индекса PASI достигнута у 14 (63,6%) пациентов: уменьшение индекса PASI на 50—75% от исходного отмечалось у 11 (50,0%) больных, а у 3 (13,6%) пациентов уменьшение выраженности симптоматики происходило на 75—90%.

При продолжении лечения в той же дозе и проведении инфузий инфликсимаба через 4 нед. (перед третьей инфузией) регресс индекса PASI на 50—75% определялся у 6 (27,3%) больных, на 75—90% — у 10 (45,5%), а у 5 (22,7%) пациентов — на 90% и более, у 1 пациента регресс индекса PASI на 6-й неделе терапии препаратом инфликсимаб составлял менее 50% (рис. 1, а).

В дальнейшем пациенты продолжали терапию инфликсимабом каждые 8 нед., на 48-й неделе (перед очередной инфузией препарата) вновь проводилась оценка динамики индекса PASI. Установлен регресс показателя индекса PASI более чем на 90% у 13 (59,1%) больных, на 75—90% — у 8 (36,4%), у 1 пациента регресс индекса PASI составил 68,4% от исходного. При дальнейшем клиническом наблюдении у 3 (13,6%) больных к 54-й неделе терапии отмечалось появление единичных псориазических высыпаний, при этом индекс PASI не превышал 10 баллов, что соот-

ветствовало легкому течению дерматоза и не требовало назначения дополнительной терапии.

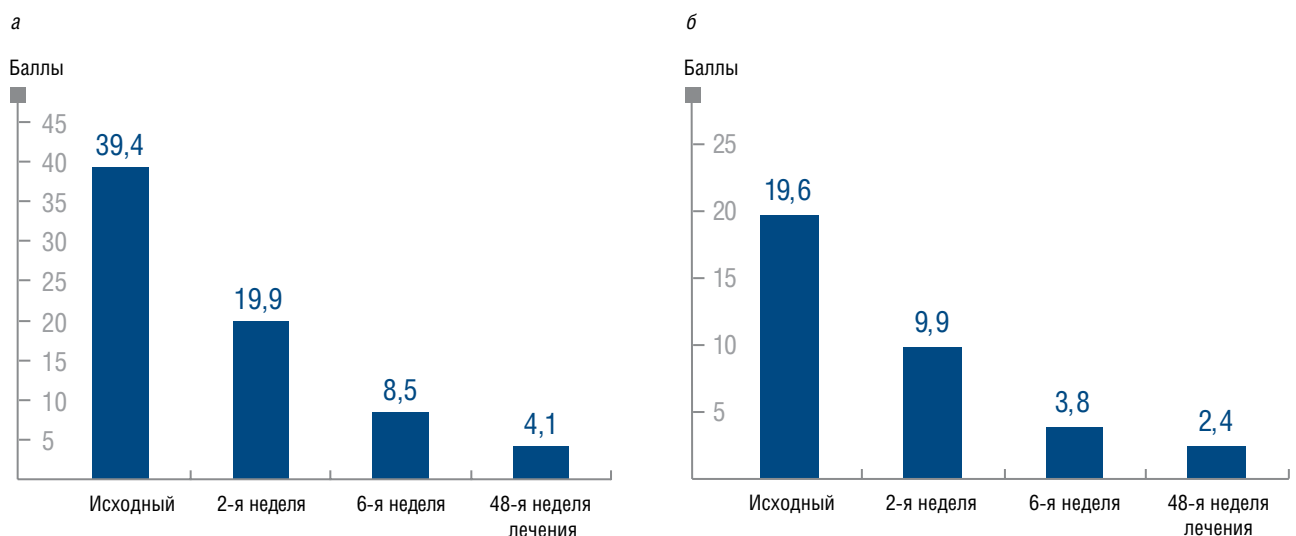
Таким образом, на фоне применения препарата инфликсимаб отмечалась выраженная положительная динамика клинической симптоматики у больных (уменьшение эритемы, инфильтрации и шелушения) и площади поражения кожи (рис. 2).

В процессе динамического наблюдения за больными была зарегистрирована положительная динамика со стороны суставного процесса — отсутствие вовлечения в воспалительный процесс новых суставов, значительное уменьшение болезненности и отечности суставов, улучшение активных и пассивных движений в пораженных суставах.

При проведении очередного переосвидетельствования с целью оценки степени утраты трудоспособности 2 (9,1%) пациентам группа инвалидности была изменена со второй на третью.

Анализ динамики ДИКЖ у пациентов изучаемой группы показал, что перед второй инфузией препарата инфликсимаб крайне высокий показатель ДИКЖ (20—30 баллов) регистрировался только у 1 (4,5%) пациента, у 10 (45,5%) пациентов ДИКЖ составил 10—20 баллов, а у 11 (50,0%) больных — менее чем 10 баллов. Среднее значение ДИКЖ по группе —  $9,9 \pm 4,5$  балла.

В дальнейшем — на 6-й и 48-й неделе наблюдения все больные (100,0%) отмечали уменьшение влияния болезни на качество жизни, что выражалось в низких показателях ДИКЖ (не более 10 баллов). Среднее значение регресса индекса ДИКЖ составило на 6-й неделе наблюдения —  $3,8 \pm 2,1$  балла, а на 48-й неделе —  $2,4 \pm 1,1$  балла (рис. 1, б).



**Рис. 1.** Динамика индекса PASI (а) и ДИКЖ (б) на фоне терапии инфликсимабом



*а*



*б*



*в*

Рис. 2. Состояние кожного покрова у пациента 24 лет до лечения (*а*), через 2 нед. (*б*) и 6 нед. (*в*) от начала терапии

При оценке показателей рутинных лабораторных исследований у всех пациентов отмечалось снижение количества лейкоцитов периферической крови, скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного протеина до нормальных цифр.

В процессе наблюдения за пациентами развития инфузионных осложнений, нежелательных явлений и побочного действия препарата инфликсимаб зарегистрировано не было. Все пациенты отмечали хорошую переносимость терапии.

### Заключение

Таким образом, применение биологического препарата инфликсимаб (ремикейд) способствует повышению результативности лечения больных с тяжелыми формами дерматоза, способствует полному восстановлению качества жизни пациентов, приводит к нормализации лабораторных показателей, характеризующих выраженность системного воспаления. ■■

---

### Литература

1. Кубанова А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья. IX Всерос. съезд дерматовенерологов: Тез. науч. работ. Т. I. М., 2005.
2. Dubertret L., Mrowietz U., Ranki A., van de Kerkhof P.S.M. et al. European Patient Perspectives on the Impact of Psoriasis: the EUROPSO Patient Membership Survey. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(4): 729—736.
3. Гришаева Е.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Засадкевич Ю.М., Толстая А.И. Позитивная динамика качества жизни больных псориазом как показатель эффективности госпитального этапа лечения. *Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол.* 2010; (5): 36—41.
4. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Рогинко Н.И., Уфимцева М.А. и др. Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований. Екатеринбург: Изд-во «Чароид», 2008.
5. Veale D.J., Ritchlin C., Gerald O.F. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64: 26—29.
6. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошклов А.В., Имянитов Е.Н. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литературы). *Вестн. дерматол. и венерол.* 2007; (1): 3—7.
7. Pietrzak F., Zalewska A., Chodorowska G.. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis. *Fol. Histochem* 2008; 46 (1): 11—21.
8. Chong B.F., Wong H.K. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007; 123: 129—138.
9. Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; (6): 75—80.