

Антицитокиновая терапия ингибитором интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза

© Ковалёва Ю.С.^{1*}, Казанцев И.В.², Айбазова А.А.², Овчинникова Е.О.², Гарина А.А.², Шабалдина А.П.²

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Краевой кожно-венерологический диспансер, Барнаул, Россия

Представлены клинические наблюдения трех пациентов в возрасте 26, 43 и 37 лет с тяжелым течением псориаза и псориатического артрита. На клинических примерах показан опыт эффективного лечения пациентов с псориазом и псориатическим артритом с применением антицитокиновой терапии ингибитором интерлейкина-17, начатой при прогрессировании заболевания. Клиническая картина представленных наблюдений характеризовалась агрессивным течением кожного и суставного процесса, торпидностью к базисной терапии, несмотря на молодой возраст пациентов. Показано, что раннее прекращение прогрессирования воспалительного процесса при псориазе в случае применения генно-инженерной биологической терапии препаратом секукинумаб приводит к снижению как симптомов со стороны кожных покровов, так и проявлений заболевания со стороны опорно-двигательной системы. Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют полностью контролировать заболевание и улучшить качество жизни пациентов, страдающих тяжелыми формами дерматоза.

Ключевые слова: клинический случай; псориаз; псориатический артрит; секукинумаб; безопасность; эффективность

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 пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале

«Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Ковалёва Ю.С., Казанцев И.В., Айбазова А.А., Овчинникова Е.О., Гарина А.А., Шабалдина А.П. Антицитокиновая терапия ингибитором интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):XX-XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15341>

Ahead of Print

Anticytokine therapy with interleukin-17 in patients with moderate and severe psoriasis

© Julia S. Kovaleva^{1*}, Igor V. Kazantsev², Annetta A. Aibazova², Ekaterina O. Ovchinnikova², Anastasiia A. Garina², Anastasia P. Shabaldina²

¹Altay State Medical University, Barnaul, Russia

²Regional Dermatovenereologic Dispensary Altai Territory, Barnaul, Russia

Clinical observations of three patients aged 26, 43 and 37 years with severe psoriasis and psoriatic arthritis are presented. Clinical examples show the experience of effective treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis using anti-cytokine therapy with an interleukin-17 inhibitor, initiated when the disease progresses. The clinical picture of the presented observations was characterized by an aggressive course of the skin and articular process, torpidity to basic therapy, despite the young age of the patients. It has been shown that the early termination of the progression of the inflammatory process in psoriasis with the use of genetically engineered biological therapy with secukinumab leads to a decrease in symptoms, both on the part of the skin and manifestations of the disease on the part of the musculoskeletal system. The high efficacy and safety of the drug allow complete control of the disease and improve the quality of life in patients suffering from severe forms of dermatosis.

Keywords: clinical case; psoriasis; psoriatic arthritis; secukinumab; safety; efficacy

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

Funding source: the manuscript was prepared and published with funding from the authors' place of work.

Patients consent: patients voluntarily signed informed consent for the publication of personal medical information in anonymized form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Kovaleva JS, Kazantsev IV, Aibazova AA, Ovchinnikova EO, Garina AA, Shabaldina AP. Anticytokine therapy with interleukin-17 in patients with moderate and severe psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(1):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15341>

Ahead of Print

Актуальность

Псориаз — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Псориатический артрит (ПА) развивается у 30–40% больных псориазом с поражением гладкой кожи. Предикторами возникновения ПА принято считать тяжелые формы псориаза с индексом площади поражения и тяжести псориаза (PASI) > 10, псориатическую ониходистрофию, начальные проявления энтезитов (в аксиальных, преимущественно фиброзно-хрящевых, и периферических, преимущественно синовиальных, суставах), метаболический синдром [2, 3].

В последние годы наблюдается рост числа больных псориазом с тяжелыми, инвалидизирующими формами дерматоза, в том числе резистентными к проводимой терапии. Заболевание значительно снижает качество жизни, нарушает трудоспособность пациентов, что определяет дерматоз как социально значимый и влечет необходимость непрерывного совершенствования терапевтических подходов [4, 5].

Одним из патогенетических звеньев при псориазе является девиация про- и противовоспалительных цитокинов, преимущественно по пути Th-типа. При этом наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и оказывают плеiotропное действие [6]. В настоящее время особая, ведущая роль доказательно принадлежит гиперпродукции и дисбалансу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-23 (ИЛ-23), ИЛ-17, ИЛ-22 и др., формирующих персистирующее системное хроническое воспаление, которое запускает и поддерживает гиперпролиферацию эпидермоцитов, деструкцию синовии и костей, что в целом способствует развитию кожных и суставных проявлений заболевания [7, 8].

ИЛ-17A обнаружили в 1993 г. [9]. В дальнейшем была охарактеризована группа родственных цитокинов 17A-F, затем открыты Т-клетки — Th17, которые отличает способность продуцировать ряд цитокинов, в том числе ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22 [10–12].

Было установлено, что среди представителей семейства ИЛ-17 цитокины ИЛ-17A и ИЛ-17F экспрессируются в повышенных количествах в коже пациентов, страдающих псориазом. Эти молекулы в виде гомо- или гетеродимеров связываются с рецепторами ИЛ-17, представленными в виде рецепторных субъединиц ИЛ-17RA и ИЛ-17RC [13].

Современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых заключается в блокаде определенных цитокинов или сигнальных путей [2]. Генно-инженерные биологические препараты применяются для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, ПА и обеспечивают быстрое начало действия и высокую эффективность зачастую даже в самых сложных случаях.

В России для лечения больных псориазом и ПА зарегистрированы ингибиторы ФНО- α , ИЛ-12/23, ИЛ-23 и препараты для селективной блокады ИЛ-17А [9]. Прорывом в терапии данной категории больных можно считать появление класса ингибиторов ИЛ-17, действие которых направлено не только на улучшение клинических симптомов заболевания, но и на торможение структурного прогрессирования, особенно при прогрессирующем течении ПА и синовитов [14].

Ингибитор интерлейкина 17А — секукинумаб под торговым названием «Козэнтикс» зарегистрирован в России в 2016 г. Показаниями для его назначения являются:

- псориаз среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия, а также у детей старше 6 лет (с 2021 г.);
- активный ПА в монотерапии или комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами;
- активный анкилозирующий спондилит у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Секукинумаб представляет собой IgG1-антитела, которые селективно связывают и нейтрализуют провоспалительный цитокин ИЛ-17А, препятствуя его взаимодействию с рецептором, экспрессируемым разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. Также было показано, что блокатор ИЛ-17 обладает быстрым началом действия, которое эффективно и в долгосрочной перспективе [15–17].

Приводим описание трех клинических случаев наблюдения пациентов со среднетяжелым торпидным течением псориаза в сочетании с ПА, находящихся на терапии ингибитором ИЛ-17А — препаратом секукинумаб.

Клиническое наблюдение 1

Больная Щ., 1996 г. р., поступила в стационарное отделение КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» (ККВД) с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, изменение формы

ногтевых пластин кистей, боли в голеностопных, крестцово-подвздошных суставах, поясничном отделе позвоночника.

Анамнез болезни: заболевание дебютировало с 2018 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже разгибательной поверхности локтевых суставов, тыльной стороны кистей. Заболевание постепенно прогрессировало, на коже туловища площадь высыпаний увеличивалась, появились многочисленные сливающиеся элементы на верхних и нижних конечностях, волосистой части головы, тогда же отмечала изменение структуры ногтевых пластин кистей. Дерматологом в клинко-диагностическом отделении ККВД был выставлен диагноз «обыкновенный псориаз». Неоднократно получала амбулаторное и стационарное лечение (общая терапия с применением дезинтоксикационных, антигистаминных препаратов, наружная терапия топическими глюкокортикостероидами, кератолитиками), после которого отмечалась непродолжительная ремиссия в течение 1,0–1,5 месяца.

В 2020 г. впервые отметила появление болей в позвоночнике. Консультирована ревматологом по месту жительства, где был впервые выставлен диагноз «псориатический артрит». Назначена терапия препаратом сульфасалазин, который принимала около 5 месяцев, отменила самостоятельно в связи с отсутствием эффекта.

Спустя год вновь обратилась к ревматологу в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с жалобами на появление и постепенное усиление болей в голеностопных, крестцово-подвздошных суставах, объективно отмечала тотальное поражение кожных покровов. Госпитализирована в ревматологическое отделение Краевой клинической больницы с диагнозом «псориатический спондилоартрит: спондилит с поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника, сакроилеит слева I рентгенологической стадии, активность BASDAI 1, 2. НФС I степени. НФП 0–I степени». Получала базисную терапию: метотрексат 10 мг в неделю, фолиевую кислоту, НПВС, омепразол, антигистаминные препараты; выписана с незначительным улучшением. Далее, несмотря на лечение, сохранялись боли и скованность в вышеописанных суставах, кожные покровы — без динамики.

Анамнез жизни. Хронические заболевания: хронический гастрит, ремиссия.

Операции, травмы отрицает. Туберкулез, вирусные гепатиты отрицает. Наследственность не отягощена. В настоящее время не работает. Вредные привычки отрицает. Аллергоанамнез отягощен — амоксициллин, цитрусовые, полевые травы.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное,

Правильного телосложения, умеренного питания. Рост — 161 см, масса тела — 52 кг, ИМТ — 20,1 кг/м², ЧД — 16 в 1 мин, дыхание везикулярное. Хрипов нет. Температура тела — 36,5 °С. Пульс — 70 в 1 мин, ритмичный. АД — 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации

безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний умеренно влажные. Сало- и потоотделение снижены. Тургор, эластичность в норме.

На коже предплечий, плеч, бедер, в области поясницы, крестца, ягодиц, живота, спины в большом количестве крупные бляшки с выраженной инфильтрацией, эритемой и шелушением (рис. 1). Ногтевые пластины на кистях и стопах изменены, с явлениями подногтевого гиперкератоза, утолщены, на поверхности пластин точечные углубления, (симптом «наперстка»). На коже волосистой части головы обильные эритематозно-сквамозные высыпания, шелушение. До начала терапии индекс PASI составлял 25 баллов, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) — 30 баллов.



Рис. 1. До старта терапии

Fig. 1. Before starting therapy

Результаты обследований на амбулаторном этапе: проведено комплексное обследование пациента с целью исключения противопоказаний к генно-инженерной биологической терапии. Рентгенография органов грудной клетки — очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. Диаскинтест — отрицательно. ИФА на ВИЧ — отрицательно; ИФА на гепатит

В (HBsAg), гепатит С (Ат к HCV IgM, IgG) — отрицательно. Антитела IgG и IgM к *Treponema pallidum* — отрицательно. Микроскопическое исследование ногтевых пластин на грибы — отрицательно. В клиническом, биохимическом анализе крови и общем анализе мочи показатели находятся в референсных значениях. С-реактивный белок повышен до 16 г/л (норма 0–6 г/л). Заключение терапевта: «хронический гастрит, ремиссия».

В стационаре ККВД поставлен клинический диагноз «псориаз обыкновенный распространенный, прогрессирующая стадия. Псориатический спондилоартрит: спондилит с поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника, олигоартрит в анамнезе (голеностопные суставы), саркоилеит I рентгенологической стадии, активность BASDAI 1, 2. НФС I степени. НФП I степени. Псориатическая ониходистрофия».

В ноябре 2020 г. в связи с неэффективностью предыдущей базисной терапии и с учетом большой площади поражения кожных покровов (более 50%), молодого трудоспособного возраста пациентки, прогрессирующего течения псориаза и ПА, высокой активности заболевания, согласно клиническим рекомендациям [1] и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, было принято решение о назначении ингибитора ИЛ-17 — препарата секукинумаб (Козэнтикс) в иницирующем режиме 300 мг подкожно 1 раз/нед (0-, 1-, 2-, 3-, 4-я недели), затем 1 раз в месяц. Период инициации пациентка перенесла удовлетворительно, отмечалась положительная динамика. Параллельно больная продолжала принимать метотрексат в дозе 10 мг/нед. Спустя 12 недель после старта терапии наблюдалась выраженная положительная динамика в виде регресса всех высыпаний на коже, уменьшения болей в суставах. Метотрексат был отменен ввиду стабильной положительной динамики. На момент осмотра сохранялась вторичная поствоспалительная депигментация, индекс PASI — 5 баллов, ДИКЖ — 0 баллов (рис. 2). Уровень С-реактивного белка составил 4 г/л.

На момент написания статьи пациентка продолжала получать лечение препаратом секукинумаб (Козэнтикс) 300 мг подкожно 1 раз/мес. В контрольных анализах крови за весь период лечения отклонений от референсных значений не было, побочных и нежелательных реакций не отмечалось.



Рис. 2. Через 12 недель от старта терапии препаратом секукинумаб

Fig. 2. 12 weeks after starting therapy with secukinumab

Клиническое наблюдение 2

Пациент З., 1975 г. р., житель сельской местности Алтайского края, поступил в стационарное отделение ККВД в 2021 г. с жалобами на распространенные зудящие высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, боли и скованность в суставах кистей и в поясничном отделе позвоночника.

Анамнез болезни: болен с 18 лет, первые высыпания появились на волосистой части головы, разгибательных поверхностях локтевых суставов. Самостоятельно периодически использовал топические кортикостероидные препараты, отмечал временное улучшение. Длительное время к врачу не обращался. Отмечал медленное прогрессирование заболевания, распространение высыпаний на другие участки кожных покровов — туловища, нижних конечностей. Впервые диагноз «псориаз» поставлен в 2013 г. С этого времени получал нерегулярные курсы амбулаторного и стационарного лечения (кератолитики, физиолечение, десенсибилизирующую терапию, витамины группы В), на фоне проводимого лечения отмечал временное улучшение. Сезонность не отмечал, боль в суставах не беспокоила. С 2020 г. отмечал резкое ухудшение течения псориаза, появление новых высыпаний на туловище, конечностях, волосистой части головы, впервые появились боли в межфаланговых суставах

кистей и скованность в поясничном отделе позвоночника. Дерматологом по месту жительства был назначен метотрексат 20 мг/нед, пациент на фоне проводимого лечения особого эффекта не отмечал, метотрексат был отменен через 5 месяцев. С начала 2021 г. псориаз непрерывно рецидивировал. Консультирован ревматологом, поставлен диагноз «псориатический артрит, HLA-B27-ассоциированный полиартрит высокой активности, ФК 2».

Анамнез жизни. Хронические заболевания: синдром Жильбера. Операции: аппендэктомия в 1986 г. Травм не было, туберкулез, вирусные гепатиты отрицает.

Наследственность отягощена, у отца — псориаз. Профессиональные вредности — нет, вредные привычки — алкоголь очень редко. Аллергоанамнез не отягощен.

Общее состояние больного удовлетворительное, самочувствие хорошее. Правильного телосложения, пониженного питания. Рост — 174 см, масса тела — 52 кг, ИМТ — 17,2 кг/м², ЧД — 17 в 1 мин, дыхание везикулярное. Хрипов нет. Температура тела — 36,6 °С. Пульс 62 в 1 мин, ритмичный. АД — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы умеренно влажные. Сало- и потоотделение снижены. Тургор, эластичность соответствуют возрасту. На коже волосистой части головы обильное шелушение, мелкопапулезные элементы со слиянием в более крупные бляшки.

На коже туловища, верхних и нижних конечностей папулезные высыпания с мелкопластинчатым шелушением и слиянием в крупные бляшечные элементы в области груди и спины с выраженными явлениями инфильтрации и воспаления (рис. 3). Все ногтевые пластины кистей и стоп изменены в структуре, с подногтевым гиперкератозом и явлениями паронихии. До начала терапии индекс PASI — 23,4 балла, ДИКЖ — 27 баллов.



Рис. 3. До старта терапии

Fig. 3. Before starting therapy

Результаты обследований на амбулаторном этапе: проведено обследование, необходимое перед назначением генно-инженерной биологической терапии. Анализ на ВИЧ-инфекцию — отрицательный. Анализ на гепатит В, С — отрицательный. Диаскинтест — отрицательный. ИФА суммарный на сифилис — отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки — очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. В клиническом анализе крови и общем анализе мочи отклонений от референсных значений нет. В биохимическом анализе крови повышение концентрации общего билирубина до 32 мкмоль/л за счет его непрямой фракции. С-реактивный белок — 19 г/л.

Консультация гастроэнтеролога: «синдром Жильбера».

В стационаре ККВД поставлен клинический диагноз «псориаз обыкновенный распространенный, прогрессирующая стадия, смешанный тип. Псориатический артрит, HLA-B27-ассоциированный полиартрит высокой активности, ФК 2».

Сопутствующий диагноз — «синдром Жильбера».

С учетом непрерывно прогрессирующего типа течения псориаза, неэффективности базовой терапии, молодого трудоспособного возраста пациента, согласно клиническим рекомендациям [1] и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата,

принято решение о назначении ингибитора ИЛ-17 — препарата секукинумаб (Козэнтикс) по схеме 300 мг в виде подкожных инъекций в качестве начальной дозы на 0-, 1-, 2-, 3-й неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы начиная с 4-й недели. Каждую дозу 300 мг вводили в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. В апреле 2020 г. была проведена иницирующая терапия препаратом секукинумаб (Козэнтикс) в дозе 300 мг подкожно. На момент написания статьи пациент находился на терапии препаратом секукинумаб.

На фоне проводимого лечения отмечались существенная положительная динамика, полный регресс высыпаний, отсутствие новых элементов на коже весь период лечения.

Через 12 недель от начала терапии отмечен полный регресс высыпаний: индекс PASI — 4 балла, ДИКЖ — 0 баллов (рис. 4). На коже сохранялась вторичная поствоспалительная гиперпигментация. За весь период терапии препаратом секукинумаб нежелательных явлений не зарегистрировано, увеличение уровня общего билирубина от исходного — не более 20%, С-реактивный белок — 8 г/л. Перерывов в терапии не проводили.



Рис. 4. Через 12 недель от старта терапии препаратом секукинумаб

Fig. 4. 12 weeks after starting therapy with secukinumab

Клиническое наблюдение 3

Пациент Т., 1986 г. р., обратился на амбулаторный прием к дерматологу в поликлинику ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России «Консультативно-диагностический центр» с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, нижних конечностей, волосистой части головы, изменение ногтевых пластин кистей.

Анамнез болезни: болен 10 лет, состоит на диспансерном учете в консультативно-диагностическом отделении ККВД с диагнозом «обыкновенный псориаз». В течение последних лет получал ежегодное стационарное лечение: тиосульфат натрия, гепатопротекторы, наружно топические препараты с кальципотриолом и глюкокортикостероидами, несколько курсов ПУВА-терапии с положительной динамикой. За последние три года состояние ухудшилось — высыпания на коже приобрели стойкий характер, на проводимое лечение ответа не было.

Анамнез жизни: хронических заболеваний не выявлено. Операций не было, травмы в 2006 г. — два перелома носовой перегородки. Туберкулез, гепатиты отрицает. Наследственность отягощена (у деда и отца — тяжелая форма псориаза). Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, умеренного питания. Рост — 182 см, масса тела — 71 кг, ИМТ — 21,4 кг/м². Температура тела — 36,5 °С. ЧД — 18 в 1 мин, ЧСС — 70 ударов в 1 мин. АД — 125/85 мм рт. ст.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, не увеличена. Стул, диурез в норме.

Специальный статус: кожные покровы вне высыпаний обычной окраски, сухие. Тургор и эластичность кожи в норме. Ногтевые пластины кистей с краевым онихолизисом.

Высыпания на коже носят распространенный характер, представлены папулами с выраженной инфильтрацией и шелушением. Более выражены на бедрах — представлены симметрично расположенными бляшками с выраженным шелушением на поверхности и инфильтрацией (рис. 5). До начала терапии индекс PASI составлял 18 баллов, ДИКЖ — 22 балла.

Результаты обследований на амбулаторном этапе: HBsAg — отрицательно, HCV — отрицательно; ВИЧ — отрицательно; антитела IgG и IgM к *T. pallidum* — отрицательно. В клиническом, биохимическом анализах крови, общем анализе мочи отклонений от референсных значений нет. Флюорография — без очаговых и инфильтративных изменений. Диаскинтест — отрицательно. Rg илеосакральных сочленений, кистей и стоп — костной патологии не выявлено.

Был поставлен клинический диагноз «псориаз обыкновенный распространенный, прогрессирующая стадия».



Рис. 5. До старта терапии

Fig. 5. Before starting therapy

Ahead



Рис. 6. Через 10 недель от старта терапии препаратом секукинумаб

Fig. 6. 10 weeks after starting therapy with secukinumab

С учетом типа течения псориаза, неэффективности базовой терапии, отягощенной наследственностью и желания пациента было принято решение о назначении ему препарата секукинумаб (Козэнтикс) по схеме 300 мг в виде подкожных инъекции в качестве начальной дозы на 0-, 1-, 2-, 3-й неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы начиная с 4-й недели по 300 мг 1 раз/мес. На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика, на 10-й неделе терапии в области бедер оставалась едва заметная поствоспалительная пигментация (рис. 6). Через 16 недель от начала терапии был отмечен полный регресс высыпаний: индекс PASI — 0 баллов, ДИКЖ — 0 баллов.

Обсуждение

В связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза и ПА изменились представления о заболевании, которое все чаще рассматривается как системный процесс, эти знания вносят определенные коррективы в понимание механизмов развития болезни, долгосрочного прогноза и подходов к лечению [3].

Сочетание высокой эффективности и приемлемой безопасности ингибиторов ИЛ-17 позволило предположить возможность эффективного их использования в качестве средств первой линии для лечения псориаза и ПА или терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ингибиторов фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) [15].

На сегодняшний день опубликованы результаты 11 масштабных клинических исследований (4 — II фазы; 7 — III фазы), в которых изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни ингибитора ИЛ-17 — секукинумаба (Козэнтис) в дозе 150/300 мг подкожно в целом более чем у 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза (бляшечным, ладонно-подошвенным, псориазом волосистой части головы, псориатической ониходистрофией) и ПА. Наиболее крупными из них были FIXTURE ($n = 1306$), SCULPTURE ($n = 965$), ERASURE ($n = 738$) и CLEAR ($n = 669$). Во всех исследованиях секукинумаба показано, что при псориазе гладкой кожи снижение среднего показателя PASI на 50% отмечается уже на 3–4-й неделе, а при ПА улучшение наступает через 1 неделю. В исследованиях FIXTURE и CLEAR секукинумаб превосходит другие генно-инженерные биологические препараты (этанерцепт и устекинумаб) по частоте достижения не только PASI 90, но и PASI 75 на 16- и 12-й неделе [18, 19]. По общим данным клинических исследований можно говорить, что при лечении секукинумабом 8 из 10 пациентов достигают PASI 90 к 16-й неделе, что в перспективе делает целесообразным использование для оценки эффективности терапии не PASI 75, а PASI 90 и PASI 100 [19]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что секукинумаб в достижении конечных точек, характеризующих состояние скелетно-мышечной системы и кожи, обеспечивает лучший ответ в отношении активных проявлений псориаза и высокую частоту удержания пациентов на эффективной терапии на 52-й неделе.

Собственный клинический опыт применения ингибитора ИЛ-17 у пациентов с тяжелым и торпидным течением псориаза и ПА демонстрирует положительный ответ со стороны кожного и суставного воспалительного процесса у наблюдаемых пациентов. Стоит отметить наличие у наших пациентов отягощающих факторов в отношении прогрессирования псориаза, таких как наследственный анамнез, вовлечение связочно-суставного аппарата, поражение ногтевых пластин, длительный стаж заболевания, что, несомненно, в будущем окажет влияние на тяжесть псориатического процесса, а при наличии имеющейся коморбидной патологии и вовсе может привести к инвалидизации еще достаточно молодых и социально активных пациентов. Несомненно, важным моментом терапии подобных больных является своевременное назначение таргетных средств, влияющих на дальнейший прогноз заболевания.

Заключение

Все три описанных нами случая демонстрируют клинически выраженный результат лечения у пациентов, имеющих резистентный к стандартным схемам терапии псориаз. Отсутствие нежелательных явлений, побочных реакций при лечении препаратом секукинумаб (Козэнтикс) и данные многочисленных клинических исследований показывают его безопасность применения и у пациентов с различным коморбидным фоном.

Кроме того, раннее и своевременно начатое лечение дает возможность не только купировать симптомы кожного процесса, но и оказывать влияние на системное воспаление, что в конечном итоге позволит улучшить качество жизни пациентов и сохранить их активность в социуме, что особенно актуально для трудоспособных молодых пациентов.

Литература/References

1. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.; 2023. [Kubanov AA, Bakulev AL, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinskij MI, Znamenskaja LF, et al. Psoriasis: Klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2020. (In Russ.)] URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
2. Bulat V, Šitum M, Delaš Aždajić M, Lovrić I, Dediol I. Study on the Impact of Psoriasis on Quality of Life: Psychological, Social and Financial Implications. Psychiatr Danub. 2020;32(Suppl 4):553–561.
3. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 — новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(2):5–12. [Kruglova LS, Moiseev SV. Interleukin-17 blockade — new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy. 2017;26(2):5–12. (In Russ.)]
4. Коротаяева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. [Korotayeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, Nasonova Research Institute of Rheumatology. 2018;56(1):60–69. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
5. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, Kowalczyk K, Khvorik DF. The Sense of Stigmatization in Patients with Plaque Psoriasis. Dermatology. 2021;237(4):611–617. doi: 10.1159/000510654

6. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the register. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(2):33–41. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
7. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
8. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. J Am Acad Dermatol. 2007;57(6):1059–1068. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.016
9. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):214–219. [Olisova OYu, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis and comorbidity in psoriasis — new facts. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian journal of skin and venereal diseases. 2017;20(4):214–219. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
10. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. J Immunol. 1993;150(12):5445–5456.
11. Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a-focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(2):158–170. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
12. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009;361(9):888–898. doi: 10.1056/NEJMra0707449
13. Frleta M, Siebert S, McInnes IB. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(4):414. doi: 10.1007/s11926-014-0414-y
14. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoform and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol. 2009;160(2):319–324. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08902.x
15. Коротаева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):346–351. [Korotaeva TV. Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya

= Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):346–351. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-436-351

16. Wagner EF, Schonthaler HB, Guinea-Viniegra J, Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(12):704–714. doi: 10.1038/nrrheum.2010.157

17. Зильберберг Н.В., Кашеева Я.В., Кохан М.М. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии больных псориазом. *Лечащий врач.* 2021;10:41–45. [Zilberberg NV, Kascheeva YaV, Kokhan MM. Experience of using secukinumab in the treatment of patients with psoriasis. *Lechaschi Vrach.* 2021;10:41–45. (In Russ.)] doi: 10.51793/OS.2021.24.10.007

18. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis. Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326–338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258

19. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K., Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400–409. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Ю.С. Ковалёва, И.В. Казанцев; сбор и обработка материала — А.А. Айбазова, Е.О. Овчинникова, А.А. Гарина, А.П. Шабалдина; написание текста, редактирование — Ю.С. Ковалёва.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the study — Julia S. Kovaleva, Igor V. Kazantsev; collection and processing of material — Annetta A. Aibazova, Ekaterina O. Ovchinnikova, Anastasiia A. Garina, Anastasiia P. Shabaldina; text writing, editing — Julia S. Kovaleva.

Информация об авторах

***Ковалёва Юлия Сергеевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 656000, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Казанцев Игорь Викторович — врач-дерматовенеролог; e-mail: kv_dispanstr@mail.ru

Айбазова Аннетта Ахмедовна — врач-дерматовенеролог; e-mail: annetta.aybazova@mail.ru

Овчинникова Екатерина Олеговна — врач-дерматовенеролог; e-mail: docovchinnikova@mail.ru

Гарина Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог; e-mail: vika.garina.1988@mail.ru

Шабалдина Анастасия Павловна — врач-дерматовенеролог; e-mail: nastya_190589@mail.ru

Information about the authors

***Julia S. Kovaleva** — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 40 Lenin ave, 656000 Barnaul, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>; eLibrary SPIN: 4557-2065; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Igor V. Kazantsev — Dermatovenereologist; e-mail: kv_dispanstr@mail.ru

Annetta A. Aibazova — Dermatovenereologist; e-mail: annetta.aybazova@mail.ru

Ekaterina O. Ovchinnikova — Dermatovenereologist; e-mail: docovchinnikova@mail.ru

Anastasia A. Garina — Dermatovenereologist; e-mail: vika.garina.1988@mail.ru

Anastasia P. Shabaldina — Dermatovenereologist; e-mail: nastya_190589@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 19.09.2023

Submitted: 19.09.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Accepted: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 15.02.2024

Published online: 15.02.2024