

Научная статья

УДК 616.517 + 577.21

<https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-7>

ПСОРИАЗ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В АРСЕНАЛЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

Евгения Викторовна Павлова^{1✉}, Елена Николаевна Ефанова²,
Ирина Владимировна Улитина³

^{1,3}Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер, Сургут, Россия

²Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹e_v_pavlova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7276-8412>

²efanova_en@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

³glavr@kvdsurgut.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9873-1378>

Аннотация. В статье описаны клинические случаи применения противовоспалительного генно-инженерного биологического препарата нетакимаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом с длительностью заболевания от 7 до 30 лет, непрерывно-рецидивирующим течением кожного процесса, отсутствием ответа на базисную терапию, в том числе фотохимиотерапию. Лечение препаратом нетакимаб пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения с тенденцией к прогрессированию кожного процесса и потенциально неблагоприятным прогнозом позволило достичь во всех описанных случаях полного регресса высыпаний.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерные биологические препараты, ГИБП, нетакимаб, генно-инженерная биологическая терапия, индекс PASI, ИЛ-17

Шифр специальности: 3.1.23. Дерматовенерология.

Для цитирования: Павлова Е. В., Ефанова Е. Н., Улитина И. В. Псориаз – современные возможности генно-инженерной биологической терапии в арсенале дерматовенеролога // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 50–55. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-7>.

Clinical case

PSORIASIS: CURRENT POSSIBILITIES OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY IN ARSENAL OF DERMATOVENEROLOGIST

Evgeniya V. Pavlova^{1✉}, Elena N. Efanova², Irina V. Ulitina³

^{1,3}Surgut Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Surgut, Russia

²Surgut State University, Surgut, Russia

¹e_v_pavlova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7276-8412>

²efanova_en@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

³glavr@kvdsurgut.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9873-1378>

Abstract. The article presents clinical cases of using anti-inflammatory genetically engineered biological drug Netakimab in patients with severe and moderate psoriasis with the disease duration from 7 to 30 years, continuous recurrent course of the skin process, lack of response to baseline therapy, including photochemotherapy. Treatment with Netakimab in patients with psoriasis of moderate and severe course with a tendency to progression and potentially unfavourable prognosis allowed to achieve complete regression of rashes in all described cases.

Keywords: psoriasis, genetically engineered biological drugs, GEBD, netakimab, genetically engineered biological therapy, PASI index, IL-17.

Code: 3.1.23. Dermatovenereology.

For citation: Pavlova E. V., Efanova E. N., Ulitina I. V. Psoriasis: Current possibilities of genetically engineered biological therapy in arsenal of dermatovenerologist. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):50–55. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-7>.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (от др.-греч. ψώρα – зуд, зудная болезнь) – хроническое мультифакториальное, иммуноассоциированное заболевание, которое характеризуется нарушением дифференцировки кератиноцитов и их ускоренной пролиферацией, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми вовлечением в патологический процесс придатков кожи и опорно-двигательного аппарата [1].

Согласно данным Международной федерации псориазных ассоциаций (The International Federation of Psoriasis Associations – IFPA), псориаз можно считать самым распространенным хроническим кожным заболеванием. Во всем мире им страдают около 128 млн людей. Самая высокая заболеваемость отмечается в Западной Европе и Скандинавии. Серия научных исследований, проведенных в Европе, США, Австралии, подтвердила, что псориаз по-прежнему более распространен у представителей европеоидной расы в сравнении с другими. Менее распространен дерматоз среди представителей негроидной и монголоидной рас. Странами с наибольшим количеством больных псориазом являются: Индия – 10,1 млн, США – 7,8 млн, Китай – 6,1 млн, Бразилия – 4,2 млн; страны Западной Европы: Германия – 2,8 млн, Франция – 2,1 млн, Италия – 2 млн [2, 3]. Среди детей у девочек псориаз встречается чаще, чем у мальчиков. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [4].

В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, распространенность псориаза в 2021 г. составила 243,7 случая заболевания на 100 тыс. населения; заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения с ежегодным приростом 0,3–0,5 % [1]. По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость впервые выявленным псориазом в 2022 г. в ХМАО-Югре составила 419,4 на 100 тыс. населения.

Несмотря на то, что о псориазе научному сообществу известно не одно столетие, этиология дерматоза до конца не изучена. Следуя последним литературным данным, патогенез псориаза рассматривается как весьма сложный иммунный каскад с вовлечением врожденной и адаптивной иммунной системы, при этом важную роль в развитии псориаза играют провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ) ИЛ-12, 23, интерферон-гамма (ИФН-γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, которые являются молекулами, передающими сигнал между клетками. ИЛ-17 рассматривается как основной высокоспецифичный цитокин, принимающий непосредственное участие в развитии и хронизации псориаза, целенаправленно оказывает стимулирующее влияние на кератиноциты, вызывая основные клинические проявления дерматоза [5, 6]. Следовательно, ИЛ-17 является так называемой терапевтической мишенью.

Этот научный аспект лег в основу передовых и прогрессивных технологий, применяемых в разработке принципиально новых противовоспалительных препаратов, объединенных общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Их применение за счет таргетного (англ. target – цель, мишень) действия на сигнальные пути позволило значительно повысить эффективность и результативность терапии псориаза [7–9].

Одним из препаратов вышеупомянутой группы является нетакимаб, разработанный отечественными учеными, прошедший успешные клинические испытания и официально зарегистрированный для применения в Российской Федерации. Согласно официальной инструкции нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А (ИЛ-17А), находящийся непосредственно в тканях или в крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th 17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th 17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), факторов роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и различных хемокинов. Показаниями к применению являются лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Цель – представить опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приведены несколько клинических примеров, наглядно отражающих успешный опыт применения ГИБП нетакимаб в БУ «Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер» (БУ «СККВД»). Под наблюдением находилось 3 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, всесезонной формой, с длительностью заболевания от 7 до 30 лет. Положительной динамики от получаемой базисной терапии, включая фотохимиотерапию, у данных пациентов практически не отмечалось, что значительно снижало качество жизни и служило предпосылкой к неблагоприятному прогнозу и усугублению течения кожного процесса. От всех больных получено добровольное информированное согласие на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета Сургутского государственного университета на публикацию материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай 1. Пациент А., 37 лет, считал себя больным с 2017 г. Начало заболевания связывал с психоэмоциональным стрессом. Неоднократно получал курсы амбулаторного и стационарного лечения в БУ «СККВД» на регулярной основе. Состоит на диспансерном учете по поводу псориаза с 2020 г. Стойкого и длительного положительного эффекта от амбулаторного и стационарного лечения за последние несколько лет не отмечал. Получал базисную

терапию, включая фототерапию, фотохимиотерапию. На момент осмотра патологический кожный процесс носил распространенный характер. Локализовался преимущественно на коже ладонной поверхности кистей с переходом на межпальцевые складки и частично на тыльную поверхность кистей, на коже подошвенной поверхности стоп в виде инфильтрированных слившихся бляшек застойного синюшного

оттенка, на поверхности обрывки эпидермиса, серебристо-белые чешуйки (рис. 1а, б). Ногтевые пластины кистей, стоп не изменены. Псориаз триада положительная. Пациент был подавлен, склонен к депрессии, постоянно носил на руках перчатки. Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) до лечения – 7,2; после лечения – 0,0.



а



б

Рис. 1. Пациент А. Фото до начала лечения препаратом натакимаб: а) высыпания на коже стоп; б) высыпания на коже кистей
Примечание: фото авторов.

52

Спустя 2 месяца терапии препаратом натакимаб наблюдался полный регресс высыпаний (PASI 100) (рис. 2а, б). Пациент продолжил лечение,

отметил абсолютное изменение жизни и повышение ее качества.



а



б

Рис. 2. Пациент А. Фото через 2 месяца лечения препаратом натакимаб: а) высыпания на коже стоп; б) высыпания на коже кистей
Примечание: фото авторов.

Клинический случай 2. Пациентка Б. 44 года, считала себя больной с 2001 г., начало заболевания связывала с эмоциональными стрессами. Периодически получала курсы амбулаторного лечения у дерматовенеролога г. Когалыма, стационарное лечение в БУ «СККВД» с временным улучшением. Выраженное обострение наблюдалось в феврале 2022 г., после чего наметилась стойкая тенденция к ухуд-

шению кожного процесса в виде его распространения. Отмечала незначительный положительный и очень кратковременный эффект (не более 1 месяца) на фоне получаемой базисной терапии. Эпизодов полного регресса высыпаний не отмечала за последние 5 лет. На момент осмотра локально: патологический кожный процесс носил распространенный характер (рис. 3). Локализовался на коже волосистой

части головы в затылочной области, на коже лба, на коже верхних конечностей по разгибательной и медиальной поверхности предплечий с переходом на кожу тыла кистей и фаланг пальцев, на коже нижних конечностей в большей степени в области коленных суставов и голеней. На коже туловища в области живота, верхней трети спины отмечались

множественные милиарные, лентикулярные папулы, бляшки с выраженной инфильтрацией серебристо-белым шелушением на поверхности, застойно-красного цвета (рис. 3в). Ногтевые пластины кистей, стоп не изменены. Псориазическая триада положительная. Других высыпаний на коже и слизистых нет (PASI 29,8).



Рис. 3. Пациентка Б. Фото до начала лечения препаратом нетакимаб:
а) высыпания на коже предплечий; б) высыпания на коже голеней; в) высыпания на коже лица
Примечание: фото авторов.

Через 1 месяц терапии препаратом нетакимаб наблюдался выраженный регресс высыпаний (PASI 8,9) (рис. 4а–в). Пациентка продолжает лечение,

на данный момент отмечается полный регресс высыпаний (PASI 0,0).



Рис. 4. Пациентка Б. Фото через 1 месяц лечения препаратом нетакимаб:
а) высыпания на коже предплечий; б) высыпания на коже голеней; в) высыпания на коже лица
Примечание: фото авторов.

Клинический случай 3. Пациентка К., 66 лет, считает себя больной на протяжении 30 лет. Начало заболевания связывает с эмоциональными стрессами, когда впервые появились высыпания на коже разгибательной поверхности локтевых суставов, сопровождающиеся зудом. Состоит на диспансерном учете у врача-дерматовенеролога с 2020 г. За последние 4 г. полной ремиссии кожного процесса не отмечала. За период 2019 г. зарегистрировано 5 случаев госпи-

тализаций в круглосуточный стационар БУ «СККВД» по поводу псориаза, в 2020 г. – 3 госпитализации, в 2021 и 2022 гг. – по 2 госпитализации. Кроме того, регулярно получала амбулаторное лечение у дерматовенеролога. Положительный эффект от стационарного лечения кратковременный, практически отсутствовал межрецидивный период на фоне получаемой базисной терапии. На момент осмотра патологический кожный процесс носил распространен-

ный характер, был локализован на коже волосистой части головы в затылочной области, на коже верхних конечностей по разгибательной и медиальной поверхности с переходом на кожу тыла кистей и фаланг пальцев, на коже нижних конечностей в большей степени в области коленных суставов и голеней. На коже туловища в области живота, верхней трети

спины отмечались множественные милиарные, лентикулярные папулы, местами бляшки без выраженной склонности к периферическому росту с серебристо-белым шелушением на поверхности (рис. 5а, б). Псориатическая триада положительная. Других высыпаний на коже и слизистых нет. Индекс PASI до лечения 45,6.



Рис. 5. Пациентка К. Фото до начала лечения препаратом нетакимаб:

а) высыпания на коже верхних конечностей; б) высыпания на коже верхних и нижних конечностей, спины
Примечание: фото авторов.

54

Через 1 месяц терапии препаратом нетакимаб наблюдался значительный регресс высыпаний (рис. 6а, б). Пациентка продолжила лечение по рекомендованной

инструкцией схеме, на данный момент отмечается полный регресс высыпаний (PASI 0,0).



Рис. 6. Пациентка К. Фото через 1 месяц после лечения препаратом нетакимаб:

а) высыпания на коже верхних конечностей и живота; б) высыпания на коже верхних и нижних конечностей, спины
Примечание: фото авторов.

Приведенные примеры подтверждают клиническую эффективность генно-инженерного биологического препарата нетакимаб в лечении псориаза среднетяжелого и тяжелого течения с тенденцией к прогрессированию кожного процесса и потенциально неблагоприятным прогнозом, позволяя достичь полного регресса высыпаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая формирование психоэмоционального дистресса у больных псориазом и выраженного нарушения качества жизни, для пациентов чрезвычайно важным является достижение состояния «чистой кожи» [10]. В условиях урбанизированного Севера с большим количеством неблагоприятных климати-

ческих факторов течение псориаза у большинства пациентов приобретает неконтролируемый, упорно рецидивирующий характер. Появление и внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов позволяет достигать состояния полной ремиссии даже при тяжелых формах псориаза и предотвращает инвалидизацию пациентов с псориазической болезнью. Конечно, существуют риски ускользания эффекта от биологических препаратов (в том числе и натакамаба), развития инфекционных осложнений и пр., однако их применение под постоянным и тща-

тельным наблюдением врача-дерматовенерологакратно снижает эти риски и делает их контролируемы. Перспективным направлением является ведение федерального реестра пациентов с псориазом, получающим терапию ГИБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2 (дата обращения: 01.10.2024).
2. Jacob C., Meier F., Neidhardt K. et al. Epidemiology and costs of psoriatic arthritis in Germany – A retrospective claims data analysis // *Value in Health*. 2016. Vol. 19, no. 7. P. A566. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.1268>.
3. Tollefson M. M., Crowson C. S., McEvoy M. T. et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. Vol. 62, no. 6. P. 979–987. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>.
4. Man M.-Q., Man G., Elias P. M. Could psoriasis be preventable? // *Dermatologica Sinica*. 2015. Vol. 33, no. 4. P. 243–244. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.03.004>.
5. Псориаз. Современный подход к терапии // *Opinion Leader*. 2020. № 10. С. 86–87. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44070319> (дата обращения: 01.10.2024).
6. Потехаев Н. Н., Жукова О. В., Артемьева С. И. Успешное применение препарата натакамаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии // *Медицинский совет*. 2020. № 12. С. 64–70.
7. Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 4. С. 479–485.
8. Свечникова Е. В., Жуфина С. Е. Современный взгляд на лечение псориазической болезни. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с распространенным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения // *Медицинский совет*. 2022. Т. 16, № 6. С. 216–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>.
9. Сарсур Ш. Х. Р., Руднева Н. С. Возможности биологической терапии при псориазе // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022. № 4. С. 13–20.
10. Ассоциация «Путь к здоровью». Все о псориазе. URL: <https://псориазрегион.рф/aboutus/membership/ifpa/> (дата обращения: 01.10.2024).

REFERENCES

1. Psoriasis: klinicheskie rekomendatsii. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2 (accessed: 01.10.2024). (In Russ.).
2. Jacob C., Meier F., Neidhardt K. et al. Epidemiology and costs of psoriatic arthritis in Germany – A retrospective claims data analysis. *Value in Health*. 2016;19(7):A566.
3. Tollefson M. M., Crowson C. S., McEvoy M. T. et al. Incidence of psoriasis in children: A population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(6):979–987. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>.
4. Man M.-Q., Man G., Elias P. M. Could psoriasis be preventable? *Dermatologica Sinica*. 2015;33(4):243–244. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.03.004>.
5. Psoriasis. Sovremenny podhod k terapii. *Opinion Leader*. 2020;(10):86–87. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44070319> (accessed: 01.10.2024). (In Russ.).
6. Potekaev N. N., Zhukova O. V., Artemyeva S. I. Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy. *Medical Council*. 2020;(12):64–70. (In Russ.).
7. Kruglova L. S., Khotko A. A., Pomazanova M. Yu. Innovative domestic product – a new era of psoriasis therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):479–485. (In Russ.).
8. Svechnikova E. V., Zhufina S. E. A modern view on the treatment of psoriatic disease. Experience in using genetically engineered biological therapy in patients with extensive moderate to severe psoriasis. *Medical Council*. 2022;16(6):216–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-216-225>. (In Russ.).
9. Sarsur Sh. Kh. R., Rudneva N. S. Possibilities of psoriasis biological therapy. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022;(4):13–20. (In Russ.).
10. The International Federation of Psoriasis Associations. URL: <https://псориазрегион.рф/aboutus/membership/ifpa/> (accessed: 01.10.2024). (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. В. Павлова – заместитель главного врача по медицинской части, врач-дерматовенеролог.

Е. Н. Ефанова – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог амбулаторно-поликлинического отделения.

И. В. Улитина – главный врач.

ABOUT THE AUTHORS

E. V. Pavlova – Deputy Chief Physician for the Medical Department, Dermatovenerologist.

E. N. Efanova – Candidate of Sciences (Medicine), Dermatovenerologist of Hospital's Outpatient Department.

I. V. Ulytina – Chief Medical Officer.