УДК: 616.517:615.33-07-085

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

У.Ю. САБИРОВ[1], М.Ф. ХУШВАКТОВА[1], А.Б. РАХМАТОВ[1]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21357909

АННОТАЦИЯ

При лечении 100 больных (мужчин-62, женщин-38) с различными клиническими формами псориаза был использован биологический препарат устекинумаб («Стелара»), который вводился по 45/90 мг п/кожно по специальной схеме (начальная инъекция, затем через 1 месяц и потом каждые 3 месяца). Переносимость лечения была удовлетворительной, каких-либо побочных явлений не отмечалось. Проведенное лечение приводило к достоверному снижению индекса PASI, подтверждающее эффективность устекинумаба у больных псориазом.

Ключевые слова: *псориаз, диагностика, клиника, лечение, биологические препараты.*

АННОТАЦИЯ

Турли клиник шакллардаги псориаз билан огриган 100 нафар бемор (62-эркак, 38-аёл)ни даволашда биологик препарат – устекинумаб («Стелара») кулланилди. Препарат 45/90 мг дозада тери остига махсус схема буйича юборилди (бошлангич инъекция, 1 ойдан кейин иккинчи инъекция ва кейин хар 3 ойда). Даволашнинг кутарилиши коникарли булди. Хеч кандай ножуя таъсирлар кайд этилмади. Олиб борилган даволаш PASI индекси ишончли даражада камайишига олиб келди, бу эса псориаз билан огриган беморларда устекинумаб самарадорлигини тасдиклайди.

Калит сўзлар: *псориаз, диагностика, клиника, даволаш, биологик препаратлар.*

ABSTRACT

In the treatment of 100 patients (62-men, 38 women) with various clinical forms of psoriasis, the biological drug ustekinumab (Stelara) was used. The drug was administered subcutaneously at a dose of 45/90 mg according to a specific regimen (initial injection, a second injection after 1 month, and then every 3 months). The treatment was well tolerated. No adverse effects were observed The conducted therapy led to a statistically significant reduction in the PASI index, confirming the efficacy of ustekinumab in patients with psoriasis.

Key words: *psoriasis, diagnostics, clinical features, treatment, biological agents.*

Псориаз является хроническим рецидивирующим генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы [1,2,6]. В среднем популяционная частота псориаза составляет 1-6% и напрямую зависит от климато-географической зоны проживания пациентов [5,6,17]. Существует множество патогенетических механизмов возникновения дерматоза, причем основной является аутоиммунная, связанная с иммунной и цитокиновой системами организма [5,8,9,18].

Учитывая сложности патогенеза псориаза, до настоящего времени существуют определенные проблемы,

связанные с лечением указанного дерматоза. Следует указать, что традиционное лечение больных псориазом включает как наружные препараты (особенно содержащие 3% салициловую кислоту и мочевину), так и средства системной терапии, причем интенсивность лечения и выбор конкретных препаратов зависит от индекса PASI (легкая, средняя и тяжелая степень тяжести псориатического процесса). При легких формах псориаза применяются преимущественно наружные средства, включающие топические кортикостероидные препараты, средства, содержащие синтетические аналоги витамина D3, активированный цинк пиритион, а также мази, в состав которых входят салициловая кислота, нафталан, деготь, ихтиол и другие активные вещества. Уже при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза (индекс PASI > 10-20 баллов) широко используются фотохимиотерапия, системные ретиноиды, цитостатические и иммуносупрессивные средства. Хотя существует такое многообразие лекарственных средств, не всегда у больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза удается добиваться терапевтического эффекта. В некоторых случаях, учитывая наличие преморбидного состояния, возникают проблемы с назначением указанных средств. Все это заставляет изыскивать новые методы и препараты, отличающиеся эффективностью и безопасностью у больных псориазом. Помимо этого, необходимо помнить, что многие системные лекарственные средства сами по себе обладают побочными явлениями, что может привести к серьезным последствиям, ухудшая тем самым и псориатический процесс [2,3,6].

Таким образом, проблема эффективной и рациональной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии.

Следует указать, что в последние значительно продвинулись исследования в области иммунопатогенеза псориаза и особенно выделению специальных медиаторов воспаления, а именно цитокинов, которые в большей или меньшей степени связаны непосредственно с поражением кожи, суставного аппарата и других систем организма [5,6,9,14]. Исследования показателей цитокинового статуса позволило разрабатывать генно-инженерные биологические препараты, которые представляют собой моноклональные антитела, способные блокировать конкретные цитокины (IL-17, IL12/23, IL-36 и др.) [4,7,10,11]. Необходимо подчеркнуть, что биологические препараты представляют собой продукты генно-инженерных технологий, отличающиеся от других средств терапии целенаправленным воздействием на конкретные структуры, участвующие в иммунопатогенезе псориаза [3,7,15].

Суть биологической терапии больных псориазом заключается во взаимодействии препаратов с ключевыми патогенетическими механизмами развития дерматозами, в частности, речь идет о конкретных цитокинах, блокировка которых способна улучшать состояние псориатического процесса и тем самым повышать качество жизни самих пациентов [3,4,7].

Биологические препараты в медицине, в частности и в дерматологии применяются в течение последних 20-25 лет, а в Узбекистане - примерно 4-5 лет. У дерматологов Узбекистана появилась возможность проводить лечение больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Следует отметить, что устекинумаб является ингибитором интерлейкинов IL-12 и IL-23 и рекомендуется при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, а также больных с «трудными» локализациями дерматоза (в/ч головы, ладонно-подошвенный псориаз и др.). Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые способны связываться с цитокинами IL-12 и IL-23, блокируя их и, тем самым, предотвращают взаимодействие с иммунокомпетентными клетками. Данная реакция обеспечивает блокировку созревания и экспансии клеток Th1 и Th17, непосредственно связанные с патогенезом псориаза [4,12,13,16].

Нужно отметить, что указанные IL-12 и IL-23 относятся к провоспалительным цитокинам, которые вырабатываются активированными

антигенпрезентирующими клетками, к которым относятся макрофаги и дендритные клетки. Применяемый устекинумаб ингибирует активность IL-12 и IL-23 и предотвращает их связывание с белковыми рецепторами IL-12Rβ1 на поверхности иммунокомпетентных. Данный процесс в последующем приводит к подавлению активации и дифференцировки CD4+ Т-клеток в популяции Th1 и Th17 клеток, т.е. подавляется каскадная реакция цитокинов, лежащая в основе воспалительной реакции у больных псориазом [11].

Нужно отметить, что устекинумаб отличается от других биологических препаратов тем, что представляет собой полностью человеческими моноклональными антителами, прошедшие многоступенчатую очистку с инактивацией и удалением вирусных частиц. Устекинумаб характеризуется низким уровнем иммуногенности, оптимальным профилем безопасности, сравнимый с плацебо, практически отсутствием побочных явлений [4,7,10,13].

Надо указать, что устекинумаб выпускается в виде инъекционного раствора в готовом для применения шприце с дозировкой 45 мг/0,5 мл и 90 мг/1,0 мл, который вводится подкожно. Препарат разрешен для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у больных старше 18 лет. Схема применения устекинумаба следующая: I инъекция 45/90 мг; через 1 месяц II инъекция 45/90 мг; через 3 месяца 45/90 мг III инъекция и далее каждые 3 месяца до получения индекса PASI 100, т.е. клиническая ремиссия заболевания. В среднем на курс лечения больные псориазом получают 5-6 инъекций.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности биологического препарата устекинумаб (Стелара) в терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

Под нашим наблюдением находилось 100 больных псориазом (мужчин-62, женщин-38) в возрасте от 18 до 55 лет. Давность заболевания составляла от нескольких месяцев и более 20 лет.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, когда индекс PASI составляет более 10 баллов, неэффективность ранее проводимой терапии.

До включения пациентов в исследование были тщательно изучены анамнестические данные, сведения о ранее проведенных методах терапии, перенесенных и сопутствующих заболеваниях.

До начала лечения изучались общеклинические анализы, проведены исследования на сифилис, гепатиты, туберкулез, ВИЧ-инфекцию и другие хронические инфекционные заболевания.

У 28 (28,0%) больных были выявлены признаки метаболического синдрома (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и др.), что не являлось противопоказанием для применения устекинумаба.

Кожно-патологический процесс характеризовался крупно-бляшечными элементами, располагающиеся по всему кожному покрову, включая и волосистую часть головы, на коже ладоней и подошв, а также в области крупных складок кожи. У 48 из 100 больных (48,0%) отмечались различной выраженности субъективные ощущения. Поражение ногтевых пластинок (симптом «масляного пятна», «наперстка» и др.) было выявлено у 33 пациентов (33,0%). Проявления в виде псориатического артрита на основании критериев CASPAR установлены у 22 (22,0%) пациентов.

Препарат устекинумаб вводился подкожно в область плеча или верхней части бедра свободных от псориатических элементов.

Для оценки динамики псориатического процесса были проведены исследования индекса PASI до и после III инъекции устекинумаба. До начала лечения значения индекса PASI составляло в среднем 28,7±3,3 баллов, а после III инъекции – 9,1±1,8 баллов, соответственно ($p<0,01$). Переносимость лечения была удовлетворительной, ни в одном клиническом случаев не было зафиксировано ухудшение кожно-патологического процесса или обострение сопутствующих соматических заболеваний.



Рис.1. Больная с псориазом до лечения устекинумабом (индекс PASI равен 22,5 баллов



Рис.2. Больная псориазом после 3 инъекций устекинумаба (индекс PASI составляет 7,5 баллов

Таким образом, проведенные наблюдения за больными со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза в процессе применения биологического препарата – устекинумаба показывают, во-первых, отсутствие каких-либо побочных явлений в процессе терапии, во-вторых, отмечается выраженный терапевтический эффект, так как наблюдается достоверное снижение индекса PASI, указывающее на значительное уменьшение воспалительной реакции псориатических очагов и их регресс. Дальнейшие исследования показателей иммунного и цитокинового статуса отметят пути патогенетического воздействия устекинумаба и будут свидетельствоватьт о правильном выборе терапевтического средства для лечения больных псориазом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич В.П., Базыка Н.П. Псориаз. Москва: Медицинская литература. 2007. 192с.
2. Арифов С.С. Псориаз. Ташкент. 2019. 176с.
3. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В. Таргетная терапия псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;2:42-52.
4. Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И. Первый клинический опыт применения препарата устекинумаб (Стелара) в терапии больных псориазом в России. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;2:48-52.
5. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328с.
6. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. Ташкент. 2019. 238с.
7. Сура М.В., Арсентьева М.В., Омельяновский В.В. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба у пациентов с тяжелой степенью псориаза. Вестник

дерматологии и венерологии. 2011;3:63-69.
8. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;4:20-26.
9. Aleem D, Tohid H. Pro-inflammatory cytokines, biomarkers, genetics and the immune system: a mechanistic approach of depression and psoriasis. Rev Colomb Psiquatr. 2018;47(3):177-186.
10. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009;373(9664):633-640.
11. Kim J, Krueger J. Highly effective new treatment for psoriasis target the IL-23/Type17 T-cell autoimmune axis. Ann Rev Med. 2017;7:255-269.
12. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C. A human interleukin 12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. New Engl J Med. 2007;356(6):580-592.
13. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;371(9625):1665-1674.
14. Loures M, Aives H, deMoraes A. Association of TNF-α, IL-12, IL-23 gene polymorphisms and psoriatic arthritis metaanalysis. Exp Rev Clin(3):303-313.
15. Luo J, Wu S, Lacy E. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. J Mol Biol. 2010;402:797-812.
16. O´Neil JL, Kalb RE. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. Biologics. 2009;3:159-168.
17. Parisi R, Symmons D, Griffits C. Global Epidemiology of Psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2012;133:377-383.
18. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P. Recategorization of psoriasis severity: Delphi concensus from the International Psoriasis Council. J Amer Acad Dermatol. 2020;82(1):117-122.