

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ, В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Савчков Г.В., Нестеров А.С., Нестерова А.В., Золотнова В.Ю.

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: contact@ulsu.ru

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. Заболевание характеризуется ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках. В исследовании приняли участие 50 пациентов, которым в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) был установлен диагноз «вульгарный псориаз» и «псориаз артропатический». Все получали таргетную терапию с использованием генно-инженерных биологических иммунодепрессантов (ингибиторов интерлейкина 17, фактора некроза опухоли альфа, ингибитора интерлейкина 12/23) в Ульяновской области. Согласно индексу тяжести поражения псориазом (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) состояние пациентов было разным (от 14,2 до 49,1±5,8 балла). Тяжелая степень заболевания характеризовалась в среднем 37,2±4,9, среднетяжелая – 17,3±2,1 балла данного индекса соответственно. В группе больных с псориазом артропатическим тяжелая степень заболевания по индексу PASI соответствовала 62,8±9,6 балла, среднетяжелая – 18,5±1,9 балла соответственно. Представлены данные о динамике кожного процесса вульгарного и артропатического псориаза. В ходе исследования проведена оценка состояния больных по динамике индекса PASI на 12-й, 24-й и 52-й неделе терапии. Показана высокая эффективность таргетной терапии по сравнению с традиционными схемами лечения. Значительно сокращались сроки терапии, проявляющиеся в уменьшении клинических проявлений кожного процесса и суставного синдрома.

Ключевые слова: псориаз, клиническое течение, индекс PASI, таргетная терапия.

FEATURES OF PSORIASIS IN PATIENTS RECEIVING TARGETED THERAPY IN ULYANOVSK REGION

Savchikov G.V., Nesterov A.S., Nesterova A.V., Zolotnova V.Yu.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Ulyanovsk State University», Ulyanovsk, e-mail: contact@ulsu.ru

Psoriasis is a systemic immune-associated disease of a multifactorial nature with a dominant role in the development of genetic factors. The disease is characterized by accelerated proliferation of epidermocytes and a violation of their differentiation, immune reactions in the dermis and synovial membranes. The research involved 50 patients who were diagnosed with vulgar psoriasis and arthropathic psoriasis in accordance with the criteria of International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10). All received targeted therapy using genetically engineered biological immunosuppressants (interleukin 17 inhibitors, tumor necrosis factor alpha, interleukin 12/23 inhibitor) in the Ulyanovsk Region. The severity of vulgaris psoriasis, assessed by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI index), ranged from 14.2 to 49.1±5.8 points. The severe degree of the disease was characterized, on average, by 37.2 ±4.9, moderate – 17.3±2.1 points of this index, respectively. In the group of patients with arthropathic psoriasis, the severe degree of the disease according to the PASI index corresponded to 62.8±9.6 points, the moderate – 18.5±1.9 points, respectively. Data on the dynamics of the skin process of vulgaris and arthropathic psoriasis are presented. The research assessed the condition of patients according to the dynamics of the PASI index at 12, 24 and 52 weeks of therapy. The high efficiency of targeted therapy has been shown in comparison with traditional treatment regimens. The duration of therapy was significantly reduced, manifested in a decrease in the clinical manifestations of the skin process and joint syndrome.

Keywords: psoriasis, clinical course, PASI index, targeted therapy.

Псориаз – хроническое 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].

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 1–2% населения мира. По данным официальной государственной статистики, в РФ распространенность псориаза после снижения в 2020 г. до 227,6 на 100 тыс. населения в 2021 г. увеличилась на 7%, до 243,7 на 100 тыс. населения. Заболеваемость псориазом в 2021 г. увеличилась на 13%, составив 59,3 на 100 тыс. населения. Среди больных с хроническими дерматозами удельный вес страдающих псориазом, по данным различных авторов, составляет от 5 до 40% [2, 3].

В последние годы отмечается неуклонный рост числа больных с тяжелым течением псориаза, подразумевающим начало болезни в молодом возрасте, развитие осложненных форм (экссудативный и пустулезный псориаз, длительный суставной синдром, псориагическая эритродермия), прогрессирование резистентности к стандартной терапии, а также начало псориаза в позднем возрасте на фоне сопутствующей соматической патологии [4].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению цитокинов у больных псориазом (ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО- α). Являясь медиаторами воспаления, они способствуют развитию хронического воспаления и поддерживают активацию кератиноцитов. Генно-инженерные биологические препараты статистически значимо улучшили результаты лечения ранее некурабельных пациентов. Еще 10–15 лет назад PASI, равный 75%, являлся выраженным показателем улучшения состояния больного псориазом и мог считаться терапевтическим успехом [5].

После внедрения генно-инженерных селективных иммуносупрессантов в клиническую практику, помимо купирования симптомов заболевания, в настоящее время ставятся такие задачи, как стойкая клиническая ремиссия, нормализация функционального статуса и качества жизни пациента, потенциальное увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня [6].

Наличие тяжелых форм псориаза, резистентность к стандартной терапии, нерациональное использование местных средств обуславливают необходимость длительного пребывания в стационаре. Это, в свою очередь, приводит к возникновению трудностей в сфере профессиональной деятельности больного и требует значительных затрат для лечения и реабилитации.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения псориаза у пациентов, получающих таргетную терапию, в Ульяновской области.

Материалы и методы исследования

Обследованы 50 пациентов, которым в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) был установлен диагноз «вульгарный псориаз» и «псориаз артропатический». Они получали таргетную терапию с использованием

генно-инженерных биологических иммунодепрессантов. У всех больных, включенных в исследование, псориазический процесс носил распространенный характер и на основании общепринятых критериев диагностирована прогрессирующая стадия заболевания. Из них 28 мужчин и 22 женщины в возрасте от 22 до 67 лет, средний возраст обследуемых – $42,8 \pm 14,23$ года.

Контрольная группа состояла из 20 человек – больных вульгарным псориазом, которые получали стандартную терапию системными и топическими препаратами. Из них 11 (55%) женщин и 9 (45%) мужчин. Средний возраст группы – $43,1 \pm 8,3$ года.

Согласно классификации степени тяжести псориаза по значению индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index), все больные, получавшие генно-инженерные биологические препараты, были разделены на две группы. У 29 (58,0%) больных псориазом определялся индекс PASI, равный 10–19 баллам, что соответствовало среднетяжелой степени заболевания (1-я группа). Среди пациентов данной группы у 22 человек (75,9%) диагностирован вульгарный псориаз, у 7 (24,1%) – псориаз артропатический.

Из больных 2-й группы 21 человек (42,0%) имели индекс PASI в 20 и более баллов, что соответствовало тяжелой степени клинической картины хронического дерматоза. В представленной группе больных у 8 (38,1%) выявлен вульгарный псориаз и у 13 (61,9%) – псориаз артропатический.

При индексе PASI менее 10 баллов (легкое течение псориаза) генно-инженерные препараты не назначались (3-я группа). Проводимая терапия псориаза считалась эффективной при снижении индекса PASI не менее чем на 75%, а в ряде случаев – 90 и 100% по отношению к базовому показателю за определенный промежуток времени (PASI 75/90/100) [7].

Для верификации поражения суставов использовались данные клинического осмотра, биохимические и рентгенологические исследования с целью исключения других причин поражения суставов. Диагноз псориаза артропатического устанавливали в соответствии с критериями CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis), которые являются высокочувствительными и специфичными. Согласно критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит, теносиновит или энтезит) при наличии 3 или более баллов из 5 категорий [8].

Таргетные препараты, применявшиеся в терапии обследуемых пациентов: ингибиторы интерлейкина 17 (ИЛ-17) (нетасимаб, секукинумаб), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (адалимумаб), ингибитор интерлейкина 12/23 (ИЛ-12/23) (устекинумаб). Инициация и регулярное введение препаратов проводились в соответствии с официальной инструкцией производителей.

Результаты исследования и их обсуждение

Кожный патологический процесс у всех пациентов характеризовался высыпаниями папул с резкими границами, багрово-красного и красно-коричневого цвета, приподнимающихся над уровнем окружающей здоровой кожи, имеющих тенденцию к периферическому росту и слиянию в более крупные очаги поражения, с формированием бляшек различного размера, расположенных преимущественно на коже разгибательных поверхностей крупных суставов конечностей и кожи волосистой части головы. На поверхности патологических элементов отмечалось умеренное либо выраженное шелушение, характеризующиеся легко отделяющимися, рыхлыми серебристо-белыми чешуйками. При скарификации псориатических высыпаний отмечается классическая триада последовательных симптомов. Субъективные ощущения характеризовались умеренным зудом либо отсутствовали вовсе.

При значительно более тяжелой форме псориаза – артропатическом псориазе – выявляли болевой синдром в области суставов конечностей, их воспалительный отек, суставную контрактуру и деформации. У 51,4% пациентов, вошедших в дизайн исследования, суставной процесс имел плавное начало (артралгии, миалгии, общая слабость). Артропатический псориаз в 65,7% случаев дебютировал с поражения дистальных, проксимальных, межфаланговых суставов пальцев кистей, плюснефаланговых и коленных суставов. В 34,3% случаев патологический процесс поражал локтевые и плечевые суставы. Специфической особенностью артропатического процесса при псориазе являлся болевой синдром в пораженных суставах, более выраженный в состоянии покоя (перед сном и после пробуждения). Также патологическое состояние сопровождалось утренней скованностью, которая постепенно нивелировалась в течение дня, по мере увеличения объема движений. Характерным признаком являлось вовлечение в процесс всех суставов одного пальца кисти, сопровождающееся тендовагинитом сгибателей. Пораженный палец в таком случае принимал сосискообразную форму. У 82,9% обследованных отмечалось изменение кожных покровов в проекции пораженных суставов: кожа приобретала багрово-синюшный цвет.

У 48,6% больных начало суставного процесса имело острый характер (отмечалась схожесть с септическим либо подагрическим артритом, характеризующаяся резкой болезненностью, а также значительной отечностью в области пораженного сочленения). Типичным проявлением суставного синдрома служили резкие мучительные боли, выраженно нарастающие при незначительном объеме движений, даже при отсутствии очевидного воспаления синовиальной оболочки. При этом суставы поражались в виде моно- и олигоартрита.

Анализ соотношения возраста и клинических форм дерматоза показал, что в группе больных до 45 лет, получавших таргетную терапию, чаще встречалась вульгарная форма

псориаза ($p < 0,05$). Группа больных вульгарной формой псориаза на 40,0% состояла из женщин и на 60,0% – из мужчин, группа больных с псориазом артропатическим – на 35,0% и 65,0% соответственно.

У 11 (22,0%) пациентов обострения псориаза возникали в весенне-летний период, у 21 (42,0%) человека – в осенне-зимний, у 18 (36,0%) больных обострения наступали без четкой взаимосвязи с сезонами года (внесезонная форма).

Среди всех обследованных основной группы у 6 (12,0%) больных отмечались редкие обострения псориаза. Умеренно-рецидивирующее течение дерматоза наблюдалось у 10 (20,0%) пациентов, часто-рецидивирующее – у 16 (32,0%) человек, непрерывно-рецидивирующее – у 18 (36,0%) больных.

Все пациенты, включенные в исследование, имели резистентные к стандартным методам терапии формы псориаза. Установлено, что обследуемые многократно получали топическую и системную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Из топических средств назначались: кератолитические и глюкокортикостероидные препараты, кремы с аналогом витамина D3.

Регулярная системная терапия глюкокортикостероидами назначалась 23 (46,0%) больным и давала кратковременный эффект с последующим рецидивом. В группе обследованных были лица, которые самостоятельно проводили себе внутримышечные инъекции раствора бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата 1 мл в течение 4–6 месяцев.

У данной группы обследованных наблюдались выраженная устойчивость к альтернативным системным и топическим глюкокортикостероидным препаратам, а также тяжелая клиническая картина кожного процесса на момент обращения за медицинской помощью. Более половины пациентов (28 (56,0%)) неоднократно получали курсы метотрексата в дозе от 10 до 25 мг в неделю. На фоне проводимой терапии цитостатическими препаратами наблюдалась ремиссия, которая сохранялась на протяжении 2–4 месяцев. Фототерапия неоднократно назначалась всем исследуемым с осенне-зимней и внесезонной формами псориаза. Только у 25,6% пациентов отмечались неполная ремиссия (2–3 месяца).

При проведении указанных методов терапии отмечалась недостаточная эффективность в 76,0% случаев, плохая переносимость – у 16,0% и непродолжительная ремиссия – у 70,0% обследованных соответственно.

Степень тяжести вульгарного псориаза, оцененная по индексу PASI, варьировала от 14,2 до $49,1 \pm 5,8$ балла. Тяжелая степень заболевания характеризовалась, в среднем $37,2 \pm 4,9$, среднетяжелая – $17,3 \pm 2,1$ балла данного индекса соответственно. В группе больных с

псориазом артропатическим тяжелая степень заболевания по индексу PASI соответствовала $62,8 \pm 9,6$ балла, среднетяжелая – $18,5 \pm 1,9$ балла соответственно.

В ходе исследования проведена оценка состояния больных в динамике на 12-й, 24-й и 52-й неделе таргетной терапии (табл. 1).

Таблица 1

Динамики PASI у пациентов, получавших таргетную терапию (%)

Диагноз	Сроки терапии (недели)	Степень тяжести					
		Средняя (n=29)			Тяжелая (n=21)		
		75	90	100	75	90	100
Вульгарный псориаз	12	72,8	22,7	4,5	75,0	25,0	–
	24	27,3	31,8	40,9	62,5	25,0	12,5
	52	–	9,1	90,9	12,5	62,5	25,0
Псориаз артропатический	12	57,1	41,9	–	69,2	30,8	–
	24	42,9	42,9	14,2	53,8	38,5	7,7
	52	14,2	57,2	28,6	15,4	53,8	30,8

В результате изучения эффективности таргетной терапии в зависимости от продолжительности лечения установлено, что через 12 недель у больных с вульгарным псориазом PASI 75 выявлен у 72,8% обследованных, PASI 90 – у 22,7% и PASI 100 (абсолютно чистая кожа) – у 4,5%.

В ходе наблюдений установлено, что уже после первой инъекции генно-инженерных биологических иммунодепрессантов все пациенты отмечали стихание субъективных ощущений (зуда), на 2-й неделе терапии отмечалось усиление шелушения кожных эфлоресценций, новых высыпаний не возникало. После 3-й инъекции препаратов отмечалось выраженное стихание активности кожного процесса – инфильтрация, шелушение значительно уменьшались, высыпания приобрели бледно-коричневую окраску, на волосистой части головы и в складках кожи псориазические бляшки подвергались выраженному регрессу.

Таким образом, у всех вошедших в дизайн исследования больных псориазом после проведения курса инициации таргетными препаратами отмечался выраженный регресс кожных высыпаний. В области волосистой части головы, на локтевых и коленных суставах отмечались «дежурные» бляшки, которые были окружены псевдоатрофическим ободком Воронова и «распадались» на фрагменты. На остальных участках кожи остались вторичные гипо- и гиперпигментные пятна, иногда с умеренно выраженным шелушением.

Определение индекса PASI через 24 недели терапии пациентов с вульгарным псориазом показало, что PASI 75 зарегистрирован в 30,0%, PASI 90 – в 40,0% и PASI 100 – в 30,0% случаев соответственно.

В течение 24 недель таргетной терапии инфекционные заболевания зарегистрированы в 22% случаев. Наиболее частыми проявлениями являлись: урогенитальный кандидоз (9,1% женщин) и инфекции верхних дыхательных путей у 8% пациентов.

Лечение биопрепаратами в течение 52 недель вывило изменение индекса PASI до 90/100 у всех пациентов. Сохранялись только единичные «дежурные» бляшки и вторичные изменения кожи в виде гипопигментаций.

Пациенты с вульгарным псориазом, у которых значение PASI не превышало 9 баллов (легкое течение дерматоза), получали стандартную терапию без таргетных препаратов. В этой группе больных динамика снижения активности кожного процесса носила иной характер. Ни в одном случае через 12, 24 и 52 недели пациенты не достигали даже значений PASI 75.

У пациентов с псориазом артропатическим изменение индекса PASI 75 через 12 недель выявлено у 70,0%, PASI 90 – у 30,0% обследованных соответственно.

Динамика индекса PASI через 24 недели наблюдений показала, что PASI 75 зарегистрирован в 50,0%, PASI 90 – в 38,5% и PASI 100 – в 10,0% случаев. Данные, полученные через 52 недели терапии, продемонстрировали изменение индекса PASI до 90/100 у 80,0% пациентов.

Терапия генно-инженерными биологическими иммунодепрессантами приводила к значительному уменьшению числа болезненных и припухших суставов, а также к уменьшению проявлений дактилитов и энтезитов. Установлено, что через 52 недели терапии симптомы дактилита были полностью устранены в 80,0% случаев, симптомы энтезита – у 50,0% пациентов с артропатическим псориазом.

Меньшая эффективность терапии по динамике индекса PASI при псориазе с суставным синдромом, возможно, связана с исходно большей распространенностью кожного процесса, выраженностью иммуновоспалительного процесса и поражением участков тела, где типична замедленная негативация эффоресценций (волосистая часть головы, складки кожи).

Выводы

Биологические генно-инженерные препараты играют все большую роль в терапии псориаза и псориазического артрита. В настоящее время целью таргетной терапии псориаза является не просто улучшение, а достижение устойчивой ремиссии хронического дерматоза.

После внедрения таргетной терапии в практику дерматовенерологов, помимо лечения кожных симптомов заболевания, ставятся такие задачи, как купирование коморбидных патологий и достижение индекса PASI 90–100. В настоящее время это является показателем

стойкой ремиссии при проведении специфической терапии. У больных вульгарным и артропатическим псориазом на фоне таргетной терапии наблюдался выраженный эффект лечения. Достигнут быстрый и стабильный результат со снижением индекса PASI на 75% у более чем 70% обследованных за 12 недель наблюдения. У статистически значимого числа пациентов достигнута стойкая ремиссия (PASI 90 и 100).

В ходе исследования не отмечено первичной или вторичной неэффективности либо непереносимости генно-инженерных биологических иммунодепрессантов. Угрожающих жизни нежелательных явлений в исследовании не выявлено, что подтверждает безопасность и высокую эффективность генно-инженерных биологических препаратов.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Москва 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf> (дата обращения: 21.01.2023).
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019-2021 гг. в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. Т.98, №5. С.18-33.
3. Гудинова Ж.В., Охлопков В.А., Полешук Е.И., Жернакова Г.Н. Заболеваемость псориазом в зависимости от региона Российской Федерации // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018. № 21 (2). С. 85–89.
4. Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Нам Л.Н., Иванов Р.А. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20(5). С. 446-450. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2322.
5. Карапетян Ш.В., Хачикян Х.М. Патогенетическая роль цитокинов при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018. № 2. С. 90-93.
6. Сологова С.С., Чубарев В.Н., Максимов М.Л., Григоревских Е.М., Лапкина Н.А. Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2017. Т.25, №14. С.1033-1038.
7. Puig L. Análisis del coste incremental por respondedor (PASI75, PASI90 y PASI100) basado en un metaanálisis en red de tratamientos biológicos para la psoriasis: Espana 2018. Actas Dermosifiliogr. 2019. V. 110. P. 517-518.
8. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е

изд., испр. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. 752 с.