

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114870>

Оригинальное исследование



Изучение эффективности и переносимости ингибитора IL-17A у пациентов с вульгарным псориазом

О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе, Е.В. Грекова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Основными векторами терапии псориаза являются подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, нейтрализация иммунного воспаления в дерме и нормализация баланса цитокинов.

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости ингибитора IL-17A (секукинумаб) в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 50 больных вульгарным псориазом. Оценка степени тяжести псориаза производилась по индексу распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI). С целью изучения качества жизни больных псориазом была использована русскоязычная версия дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Оценка выраженности зуда и его воздействия на повседневную жизнь пациентов проводили по опроснику Пруриндекс. Для определения поражения ногтевых пластинок кистей и стоп при псориазе использовали индекс NAPS (Nail Psoriasis Severity Index). В ходе проводимой терапии в каждой из групп определяли уровни показателей PASI, ДИКЖ и Пруриндекс до лечения, на 4, 12 и 24-й неделе, NAPS — на 0-й и 24-й неделе.

Результаты. Все пациенты были разделены на две группы рандомизированным методом. Первая группа включала 25 пациентов возрастной категории 55 (30–67) лет со средней и тяжелой степенью течения заболевания, которые получали терапию секукинумабом в дозе 300 мг подкожно. Вторая группа состояла из 25 пациентов в возрасте 56 (34–69) лет со средней и тяжелой степенью заболевания, получавших терапию секукинумабом после инициации (300 мг) по 150 мг подкожно в комбинации с метотрексатом по 15 мг внутримышечно в течение 24 недель. Спустя 24 недели лечения у пациентов первой группы в результате монотерапии секукинумабом было достигнуто PASI 90 в 69% случаев, PASI 100 — в 31%; у пациентов второй группы (секукинумаб + метотрексат) — в 68 и 32% соответственно. У 87,3% больных обеих групп удалось сохранить клиническую ремиссию (PASI ≥ 90) на протяжении года. В ходе терапии у пациентов первой группы отмечалось снижение показателей ДИКЖ с $25,6 \pm 3,7$ до $3,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), во второй группе — с $23,3 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,6$.

Заключение. Лечение пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести секукинумабом показало высокую эффективность и безопасность препарата. Учитывая полученные данные, комбинация секукинумаба и метотрексата сопоставима по эффективности с монотерапией секукинумабом. Установлено, что применение секукинумаба в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом значительно улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени.

Ключевые слова: секукинумаб; метотрексат; вульгарный псориаз; моноклональное антитело.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Никурадзе В.О., Грекова Е.В. Изучение эффективности и переносимости ингибитора IL-17A у пациентов с вульгарным псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25 № 6. С. 71–81. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114870>

Original Study

Randomized study of the efficacy of monoclonal antibodies in patients with refractory psoriasis

Olga Yu. Olisova, Victoria O. Nikuradze, Ekaterina V. Grekova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The main vector of psoriasis therapy is suppression of proliferative activity of keratinocytes, normalization of their differentiation, neutralization of immune inflammation in the dermis and normalization of cytokine balance.

AIM: of the study was to study the efficacy and tolerability of an IL-17A inhibitor (secukinumab) as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with moderate and severe psoriasis vulgaris.

MATERIALS AND METHODS: The severity of psoriasis was assessed by the Psoriasis Prevalence and Severity Index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI). To assess the damage to the nail plates of the hands and feet in psoriasis, the NAPSI index (Nail Psoriasis Severity Index) was used. In order to assess the quality of life of patients with psoriasis, a Russian-language version of the dermatological quality of life index (DQLI) was used. Patients' quality of life was assessed before the prescribed therapy and at 12 weeks of treatment. Assessment of the severity of itching and its impact on the daily life of patients was carried out according to the Prurindex questionnaire.

RESULTS: All patients were divided into two groups by a randomized method. The first group included 25 patients who received therapy with secukinumab in the age category of 55 (30–67) years. The second group included 25 patients aged 56 (34–69) years of moderate and severe psoriasis who were treated with secukinumab after initiation (300 mg) 150 mg subcutaneously in combination with methotrexate 15 mg intramuscularly for 24 weeks. Thus, in the first group PASI 90 was achieved after 24 weeks — in 69%, PASI 100 — in 31% patients; in the second group — PASI 90 — in 68%, PASI 100 — in 32% patients respectively. In both groups, it was possible to maintain clinical remission (PASI \geq 90) in 87.3% of patients throughout the year. During therapy in patients of both groups, there was a decrease in DLQI values from 25.6 ± 3.7 to 3.5 ± 3.1 ($p < 0.01$) in the first group and from 23.3 ± 3.7 up to 3.1 ± 2.6 in the second group.

CONCLUSIONS: Treatment of patients with moderate and severe psoriasis vulgaris with secukinumab has shown its high efficacy and safety. Moreover, it was estimated that the combination of secukinumab and methotrexate is comparable in effectiveness to secukinumab monotherapy. It has been established that the use of secukinumab as monotherapy and in combination with methotrexate significantly improves the quality of life of patients with moderate and severe psoriasis vulgaris.

Keywords: secukinumab; methotrexate; psoriasis vulgaris; monoclonal antibody.

For citation:

Olisova OYu, Nikuradze VO, Grekova EV. Randomized study of the efficacy of monoclonal antibodies in patients with refractory psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(6):71–81. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114870>

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз является хроническим иммунозависимым дерматозом многофакториального генеза, который сопровождается поражением кожи, ногтей и суставов вследствие аномального усиления пролиферации кератиноцитов. Пациенты с псориазом определяются как гетерогенная популяция с индивидуально выраженными признаками заболевания [1].

Распространённость. При анализе официальных статистических показателей установлено, что в течение 9 лет распространённость псориаза в целом по Российской Федерации возросла на 11,9% — с 211,3 случаев на 100 тыс. населения в 2009 г. до 236,4 в 2017 г. Одногодичная заболеваемость в 2017 г. составила 64,6 случая на 100 тыс. населения, что меньше на 7,9% в сравнении с 2009 г. (70,2 случая на 100 тыс. населения). По данным А.А. Кубанова и Е.В. Богдановой [2], заболеваемость псориазом в 2018 г. в Российской Федерации составила 66,5 на 100 тыс. населения, распространённость — 242,4 на 100 тыс. населения. Доля псориаза в общей структуре заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки незначительно возросла и составила соответственно 3,4% в 2009 г. и 4,1% в 2017.

Псориаз также является одним из наиболее распространённых хронических дерматозов: данный показатель в Европе составляет 0,73–2,9%, в США — 0,7–2,6% [3].

Эпидемиология псориаза имеет некоторые социально-экономические и географические особенности. Данная патология чаще наблюдается у лиц, проживающих в странах с холодным климатом. Риск развития псориаза у лиц европеоидной расы гораздо выше, чем у азиатов или африканцев [2, 4]. По данным R. Parisi и соавт. [5], в развитых странах выявляется больше больных псориазом, чем в странах со средним или низким уровнем дохода. Распространённость псориаза не имеет гендерных различий [2, 6].

Для псориаза характерны также многие сопутствующие и коморбидные заболевания, включающие сердечно-сосудистые и метаболические патологии, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, хронические заболевания почек, пародонтит и депрессию [1, 7]. Общая смертность среди больных, страдающих тяжёлой и средней тяжести формами псориаза, на 74% больше, чем среди здоровых людей того же возраста. Основными причинами смертности среди таких пациентов являются (в порядке убывания) рак, гастроэнтерологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и инфекции [8].

Экономические затраты. Помимо клинической значимости, данное состояние влечёт за собой также существенные экономические затраты. D. Pilon с соавт. [9] проанализировали индекс использования ресурсов здравоохранения США у 9078 больных псориазом. За год наблюдения этот индекс в среднем составил 1590, 5870

и 18 427 долларов у пациентов без сопутствующих заболеваний, с одним-двумя и более чем тремя сопутствующими заболеваниями соответственно. Экономические затраты, связанные с потерей трудоспособности у указанных выше групп, составили 335, 655 и 1695 долларов [10].

Пациенты с псориазом часто подвергаются дискриминации со стороны общества. Множество исследований приводят доказательства стигматизации больных псориазом [11].

Патогенез. Отличительной особенностью патогенеза является активация Т-лимфоцитов после стимуляции различными триггерами дендритных антигенпрезентирующих клеток, которые продуцируют значимые количества интерлейкинов (interleukin, IL) 12 и 23. Далее следует пролиферация Т-лимфоцитов с их последующим дифференцированием и экспрессией генов, которые обеспечивают синтез цитокинов, формирующих профиль клеток Th1 и Th17. IL-1 стимулирует активность дендритных клеток, а высвобождение IL-17 поддерживает воспаление тканей на высоком уровне не только в коже, но и в соединительнотканых структурах. IL-17-опосредованная активация хондроцитов и фибробластов приводит к выбросу металлопротеиназ и окиси азота, что провоцирует повреждение хрящевой ткани суставов. IL-17 стимулирует также остеокласты, которые затем активируют рецепторы нуклеарного фактора каппа В (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), что клинически выражается появлением костных эрозий в проекции суставов [6]. Избыточное количество хемокинов и цитокинов начинают вырабатывать и кератиноциты, что провоцирует развитие в коже акантоза и нарушение дифференцировки клеток эпидермиса [3].

В многочисленных исследованиях было показано, что преобладающим молекулярным двигателем псориазического воспаления, по-видимому, является фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor, TNF), который запускает гистопатологические изменения посредством активации эпидермальных кератиноцитов, антигенпрезентирующих дендритных клеток, Т-лимфоцитов, эндотелиальных клеток и энтезосиновиоцитов [10].

В процессе трансформации кератиноциты инициируют продукцию аутоантител, которые, фиксируясь на них вместе с комплементом, продуцируют IL-1, тем самым усиливая воспалительную реакцию. На ранних стадиях заболевания в поражённых участках кожи преобладает инфильтрат иммунокомпетентных клеток, в то время как клетки адаптивного иммунитета, такие как Т-лимфоциты, наблюдаются редко. За первой вспышкой быстро следует накопление в поражённой коже клеток Т-хелперов, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17 и IL-22, перекрывающиеся с осью IL-12/IL-23.

Помимо TNF, определённое значение в патогенезе псориаза играют и другие цитокины. В 2015 г. была предложена модель, включающая три этапа молекулярного

вовлечения в развитие псориаза: эпидермис, дерма и лимфатический узел. На уровне эпидермиса модель описывает активацию кератиноцитов различными стимулами с высвобождением ДНК и РНК, которые распознаются плазматическими интерферон-альфа-индуцированными (interferon, IFN) дендритными клетками. На уровне дермы IFN активирует дендритные клетки, которые стимулируют дренирование лимфатических узлов, высвобождая цитокины, влияющие на дифференцировку Т-клеток [2, 5]. IL-23 запускает пролиферацию IL-17-продуцирующих Т-клеток, в то время как IL-12 способствует развитию IFN-продуцирующих Т-лимфоцитов, которые мигрируют обратно в кожу или колонизируют энтезы и суставы. Последующее высвобождение в дерму IL-17 и IL-22 усиливает пролиферацию кератиноцитов с продукцией IL-19 и IL-36 и высвобождение нейтрофильных хемотаксических факторов.

Накопление нейтрофилов приводит к образованию абсцессов Манро с образованием псориазических бляшек [1, 5].

Лечение. Следовательно, основным вектором терапии псориаза являются подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, нейтрализация иммунного воспаления в дерме и нормализация баланса цитокинов. Создание генно-инженерных биологических препаратов вызвало определённый прорыв в терапии псориаза, благодаря чему стало возможным достижение PASI 90 и PASI 100 у большинства пациентов с псориазом, получающих это лечение. Секукинумаб представляет собой в полной мере человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину (immunoglobulin, Ig) G1κ и имеет способность к селективному действию в отношении IL-17A [2]. Он селективно связывает и ингибирует IL-17A, нейтрализуя также степень взаимодействия с рецепторами IL-17 [11].

В настоящее время известны результаты 11 масштабных клинических исследований, участниками которых стали 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза. Были исследованы не только эффективность и безопасность, но также влияние терапии секукинумабом на качество жизни пациентов. Среди результатов всех исследований стоит отметить высокую скорость ответа на проводимую терапию, что можно считать значительным преимуществом этого препарата.

Всё вышесказанное стало обоснованием проведения исследования по изучению эффективности и безопасности секукинумаба у больных псориазом средней и тяжёлой степени тяжести как нового метода лечения псориаза, оказывающего воздействие на патогенетические звенья псориазического процесса.

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости ингибитора IL-17A (секукинумаб) в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом с учётом индексов PASI, NAPSI, ДИКЖ, Пруриндекс

у больных вульгарным псориазом средней и тяжёлой степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено проспективное одноцентровое рандомизированное исследование.

В исследование вошли 50 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз», из них мужчин 24 (48%), женщин — 28 (52%). Возраст больных от 30 до 69 лет.

Все испытуемые подверглись клиническому обследованию в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению псориаза (2020): общий анализ крови, биохимическое исследование крови, иммуноферментный анализ крови на ВИЧ-инфекцию, сифилис, HbsAg (поверхностный антиген вирусного гепатита В), вирус гепатита С (hepatitis C virus, HCV), общий анализ мочи.

При выявлении сопутствующих заболеваний некоторым из пациентов при необходимости были проведены консультации соответствующих специалистов: терапевта, эндокринолога, гинеколога, уролога. По показаниям были назначены дополнительные методы исследования — ультразвуковое, электрокардиографическое.

Непосредственно перед лечением секукинумабом проводились рентгенография органов грудной клетки, диаскин-тест и консультация фтизиатра для исключения абсолютного противопоказания — туберкулёза.

Рандомизированным методом были сформированы две группы пациентов. Первая группа получала монотерапию препаратом секукинумаб, вторая группа — комбинацию препаратов секукинумаб и метотрексат.

Критерии соответствия

Критерии включения: диагноз вульгарного псориаза средней и тяжёлой степени тяжести; длительное тяжёлое рефрактерное течение псориаза со слабым ответом на стандартные методы лечения; возраст от 18 лет; отсутствие беременности и периода лактации; подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения; псориазический артрит; нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам; возраст до 18 лет; наличие туберкулёза, острых инфекционных заболеваний, злокачественных заболеваний, болезни Крона в стадии обострения; наличие ВИЧ, гепатита В или С; алкоголизм или наркомания в период последних 12 месяцев до начала исследования; выраженные изменения со стороны функции почек, печени; гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); индивидуальная непереносимость, гиперчувствительность к препарату.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение пациентом рекомендаций; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью; возникновение побочных эффектов, индивидуальной аллергической реакции.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ № 2 Сеченовского Университета.

Продолжительность исследования

Набор пациентов производился с января по декабрь 2019 г. Общая запланированная продолжительность исследования и наблюдения за пациентами — 1 год.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты были разделены на две группы рандомизированным методом.

В первой группе больные получали монотерапию секукинумабом; нагрузочная доза препарата (инициация) проводилась на 0, 1, 2 и 3-й неделе с последующей поддерживающей дозой 1 раз ежемесячно начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг включала две подкожные инъекции по 150 мг.

Пациенты второй группы также получали терапию секукинумабом подкожно в область бедра или живота вне псориатических высыпаний в комбинации с метотрексатом. Доза секукинумаба составила 300 мг в виде подкожной инъекции при инициации на 0, 1, 2 и 3-й неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы 150 мг с 4-й недели. Метотрексат пациентам назначался в дозе 15 мг/нед внутримышечно. Пациенты ежедневно получали фолиевую кислоту по 10 мг в течение всего курса терапии, кроме дней инъекций метотрексата.

Курс лечения в обеих группах составил 24 недели.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Терапия считается эффективной, если значение PASI уменьшилось на 75%, следовательно, индекс PASI 90 и выше коррелирует с улучшением качества жизни и является оптимальной терапевтической целью и терапевтическим ответом на лечение.

Дополнительные исходы исследования. Проводилось наблюдение за испытуемыми в течение двух лет от начала терапии с целью оценки продолжительности ремиссии и влияния на частоту возникновения рецидивов.

Методы регистрации исходов

В ходе проводимой терапии в каждой из групп до лечения, на 4, 12 и 24-й неделе определяли уровни индекса площади поражения и тяжести псориаза

(Psoriasis Area and Severity Index, PASI), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, русскоязычная версия) и индекса зуда (опросник Пруриндекс); на 0-й и 24-й неделе — индекса тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSИ).

PASI рассматривается в качестве основного индекса определения тяжести течения псориаза. Расчёт PASI включает общую оценку площади эритемы, инфильтрации, шелушения, а также области псориатического поражения. Для расчёта PASI тело условно делят на четыре сектора (голова, туловище, руки, ноги), каждый из которых впоследствии оценивается. При этом диапазон изменений колеблется от 0 до 72 баллов.

Для оценки поражения ногтевых пластинок кистей и стоп при псориазе использовали индекс NAPSИ. Для расчёта NAPSИ каждый ноготь делится на четыре квадранта, каждый из которых оценивается на предмет наличия каких-либо проявлений псориаза в матрице ногтя (точечная коррозия, лейконихия, красные пятна в лунке, крошение ногтевой пластины) и ногтевом ложе (масло-капельное изменение цвета, онихолизис, гиперкератоз, осколочные кровоизлияния). Если какой-либо признак присутствует во всех четырёх квадрантах, ногтю присваивается оценка 4, если нет признаков ни в одном квадранте — 0. Таким же образом осуществляется оценка ногтевого ложа (от 0 до 4, которые в сумме дают общую оценку от 0 до 8 для каждого ногтя). Могут быть оценены все ногти, при этом общий балл NAPSИ является суммой баллов: до 80, если учитываются только пальцы рук (10 ногтей), или до 160, если учитываются пальцы ног (20 ногтей). В клинических исследованиях для оценки эффектов лекарственной терапии часто используется только ноготь с самыми выраженными поражениями (целевой NAPSИ). В некоторых исследованиях используются (целевые показатели) NAPSИ-50, NAPSИ-75 и NAPSИ-90, чтобы указать процент пациентов, достигших (целевого) улучшения NAPSИ как минимум на 50, 75 или 90% соответственно. В данном исследовании интерпретация результатов была следующая: до 20 баллов — лёгкая степень, от 20 до 40 — средняя тяжесть, >40 — тяжёлое течение патологического процесса.

Оценку выраженности зуда и его воздействия на повседневную жизнь пациентов проводили по опроснику Пруриндекс для объективизации интенсивности и тяжести зуда, а также оценки динамики эффективности проводимой терапии.

Наблюдение проводилось за испытуемыми в течение одного года от начала терапии с целью оценки продолжительности ремиссии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено ЛЭК Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (номер протокола 33-20 от 25.11.2020).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ данных проведён посредством программ STATISTICA 10, GraphPad Prism 6. В процессе оценки результатов использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Характеристики количественных показателей описательного спектра были определены по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 — Lower Quartile, Q3 — Upper Quartile). Проверка статистических гипотез по отношению к количественным признакам произведена через критерий Манна–Уитни. При сравнении групп на основании количественных параметров, отмеченных до и после лечения, применялся критерий Вилкоксона. Для качественных показателей был использован критерий хи-квадрат для параметрических и критерий Краскела–Уоллиса для непараметрических данных. Выбранный критический уровень значимости (p) соответствовал 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Первая группа включала 25 пациентов возрастной категории 55 (30–67) лет, которые получали терапию препаратом секукинаумаб (14 женщин и 11 мужчин). Средняя степень тяжести заболевания диагностирована у 19 (76%) больных, тяжёлая — у 6 (24%). У 7 (28%) пациентов отмечалось поражение ногтей.

Вторая группа включала 25 пациентов в возрастных рамках 56 (34–69) лет, получавших терапию секукинаумабом в комплексе с метотрексатом (14 женщин и 11 мужчин). У 18 (72%) из них была определена средняя степень тяжести, у 7 (28%) — тяжёлая. У 4 (16%) пациентов отмечалось поражение ногтей.

Оценка степени тяжести кожного процесса продемонстрировала следующие результаты: в первой группе (терапия секукинаумабом) PASI $24,4 \pm 12,2$ у пациентов со средней степенью тяжести псориаза и PASI $34,4 \pm 14,2$ у пациентов с тяжёлой степенью; во второй группе (терапия секукинаумабом в сочетании с метотрексатом) — $23,8 \pm 12,5$ и $36,3 \pm 6,5$ соответственно.

До лечения 41 (83,7%) больной первой группы высказывал жалобы на зуд кожных покровов различной интенсивности — от лёгкой до очень сильной. Средний индекс зуда, согласно опроснику Пруриндекс, у пациентов первой группы составил $2,65 \pm 1,15$ балла. У 21 (84%) пациента второй группы также зафиксированы жалобы на зуд кожных покровов: средний показатель по опроснику Пруриндекс составил $1,73 \pm 1,16$ балла.

ДИКЖ до лечения у пациентов первой группы в среднем составлял $25,6 \pm 3,7$ балла, у пациентов

второй — $23,3 \pm 3,7$, что свидетельствует о негативном влиянии заболевания на качество жизни больных псориазом. NPSI в первой группе — $20,05 \pm 1,40$, во второй — $21,09 \pm 1,40$.

Исследуемые больные имели резистентность к общепринятым стандартным методам терапии псориаза или непродолжительную ремиссию. Все пациенты получали как местную, так и системную предшествующую терапию (рис. 1).

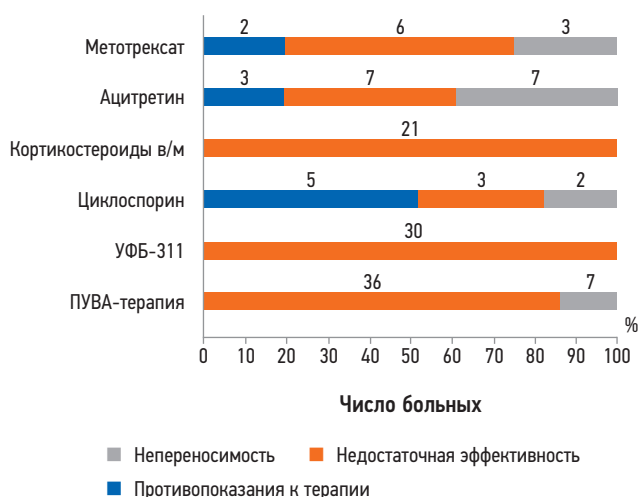


Рис. 1. Предшествующая терапия и её эффективность. УФБ-311 — фототерапия с использованием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 311 нм; ПУВА (псорален + ультрафиолет А) — фотодинамическая терапия; в/м — внутримышечно.

Fig. 1. Previous therapy and its effectiveness. УФБ-311 — phototherapy using ultraviolet rays with a wavelength of 311 nm; ПУВА (psoralen + ultraviolet A) — photodynamic therapy; в/м — intramuscularly.

Основные результаты исследования

По итогам проведённой терапии отмечалась значимая редукция всех определяемых индексов — PASI, NPSI, ДИКЖ, Пруриндекс.

В результате монотерапии секукинаумабом отмечена статистически значимая редукция дерматологических индексов. В результате терапии секукинаумабом в сочетании с метотрексатом также наблюдалось статистически значимое улучшение дерматологических индексов.

Стоит отметить, что через месяц после 5 подкожных инъекций по 300 мг у всех пациентов обеих групп, получавших монотерапию секукинаумабом и комбинацию секукинаумаба с метотрексатом, наблюдался выраженный клинический эффект в виде отсутствия новых элементов, постепенного разрешения бляшек и уменьшения или исчезновения зуда.

PASI. На 4-й неделе терапии у пациентов первой группы наблюдалась редукция индекса распространённости и тяжести псориаза: PASI 50 — у 64,5%, PASI 75 — у 35,5% участников исследования. В процессе лечения

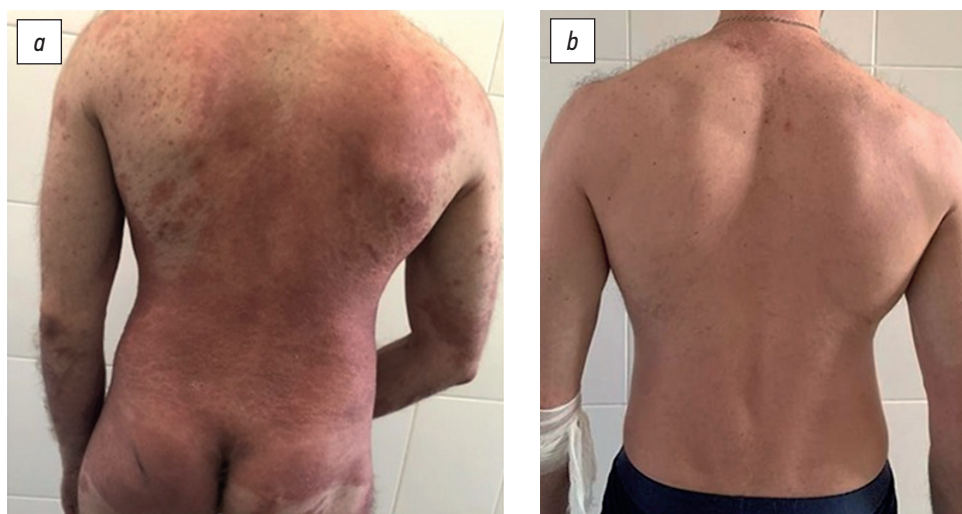


Рис. 2. Пациент В. (первая группа) с диагнозом вульгарного псориаза до (а) и после (б) 24 недель лечения.
Fig. 2. Patient B. (first group) diagnosed with vulgar psoriasis before (a) and after (b) 24 weeks of treatment.



Рис. 3. Пациентка Б. (вторая группа) с диагнозом вульгарного псориаза до (а) и после (б) 24 недель лечения.
Fig. 3. Patient B. (second group) with a diagnosis of vulgar psoriasis before (a) and after (b) 24 weeks of treatment.

на 12-й неделе в группе монотерапии секукинумабом PASI 75 отмечался в 28%, PASI 90 — в 48%, PASI 100 — в 24% случаев; на 24-й неделе — PASI 90 у 69%, PASI 100 у 31% пациентов (рис. 2).

Во второй группе (секукинумаб + метотрексат) на 4-й неделе терапии PASI 50 зафиксирован у 60% пациентов, PASI 75 — у 40%. В процессе лечения на 12-й неделе PASI 75 достигли 22%, PASI 90 — 49%,

PASI 100 — 29% пациентов. На 24-й неделе PASI 90 был у 68%, PASI 100 — у 32% (рис. 3).

При наблюдении пациентов обеих групп в течение года отмечалась незначительная тенденция к снижению эффективности (эффект ускользания), при этом в первой группе PASI 90 сохранялся у 70%, PASI 100 — у 30%, во второй группе у 74 и 26% соответственно (рис. 4).

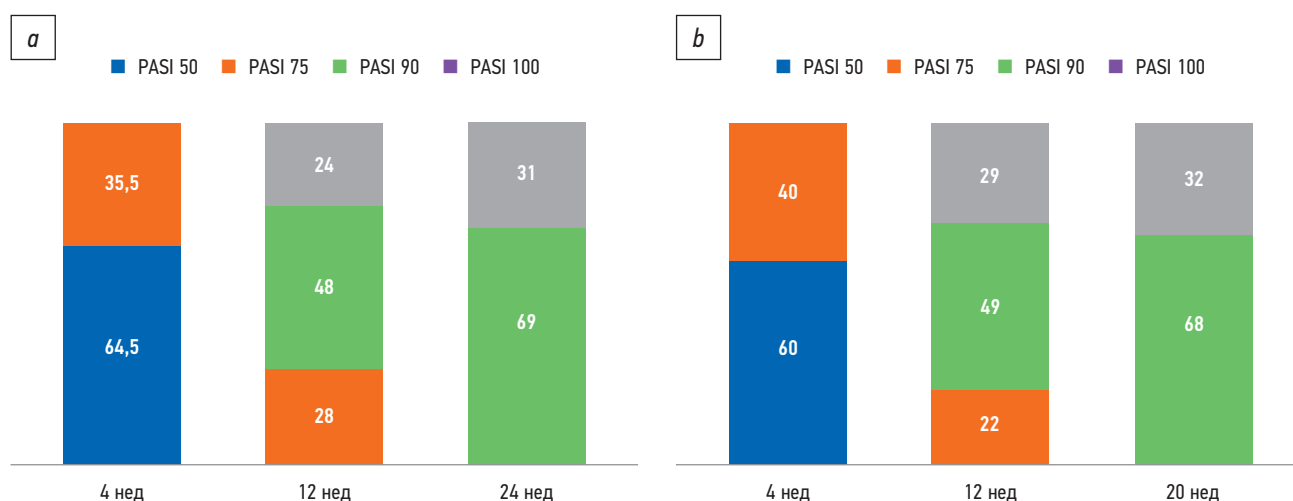


Рис. 4. Распределение пациентов первой (а) и второй (б) групп в зависимости от показателей индекса PASI на разных неделях лечения.

Fig. 4. Distribution of patients depending on the PASI index at different weeks of treatment in the first (a) and second (b) groups.



Рис. 5. Пациентка С. (первая группа) с диагнозом вульгарного псориаза до (а) и после (б) 24 недель лечения.

Fig. 5. Patient C. (first group) diagnosed with vulgar psoriasis before (a) and after (b) 24 weeks of treatment.

ДИКЖ. В ходе терапии у пациентов первой группы на 24-й неделе отмечалось снижение показателей ДИКЖ с $25,6 \pm 3,7$ до $3,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), во второй группе — с $23,3 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,6$.

NAPSI. NAPSI в первой группе снизился с $20,05 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$ (рис. 5), во второй — с $21,09 \pm 1,4$ до $11,1 \pm 1,3$ в конце 24-й недели.

Пруриндекс. Средний индекс зуда по окончании лечения, согласно опроснику Пруриндекс, у пациентов

первой группы снизился с $2,65 \pm 1,15$ до $0,2 \pm 0,1$, во второй группе — с $1,73 \pm 1,16$ до $0,1 \pm 0,04$ балла.

Нежелательные явления

Побочных эффектов в ходе проводимого лечения в первой группе, получавшей монотерапию, не выявлено, переносимость лечения была удовлетворительной. Во второй группе пациентов, получавших терапию секукинумабом в сочетании с метотрексатом, были выявлены

побочные эффекты: у 5 (20%) — дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта, у 4 (16%) — незначительное увеличение уровней аланин- и аспартатаминотрансфераз в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали, что лечение пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжёлой степени тяжести препаратом секукинумаб подтверждает высокую эффективность и безопасность препарата. Учитывая полученные данные, эффективность комбинированной терапии секукинумабом с метотрексатом сопоставима с монотерапией, при этом при наблюдении пациентов обеих групп в течение года отмечалась незначительная тенденция к снижению эффективности (эффект ускользания), при этом несколько больше — во второй группе.

Обсуждение основного результата исследования

Секукинумаб является одним из самых перспективных среди существующих ныне генно-инженерных биологических препаратов, представляя собой полностью человеческое моноклональное антитело по отношению к человеческому IgG1κ. Эффективность и безопасность препарата доказаны в целом ряде крупных рандомизированных исследований [12, 13]. Наши данные согласуются с результатами этих международных исследований, в частности PNOENIX 1, подтверждающих эффективность ингибитора IL-17A как нового препарата при тяжёлых рефрактерных формах псориаза [14, 15].

Нужно отметить наступление довольно быстрого ответа на терапию. Уже к концу первого месяца после 4 инъекций секукинумаба отмечается значительное очищение кожных покровов и сокращение зуда. Достижение выраженного терапевтического эффекта подтверждается редукцией всех применяемых индексов (PASI, NAPSI, Пруриндекс и ДИКЖ). Очищение кожных покровов или достигнутая ремиссия приводят к значительному улучшению качества жизни.

Ограничения исследования

Пандемия COVID-19 и меры по её ограничению незначительно повлияли на сбор данных по эффективности лечения пациентов в данном исследовании и могли привести к некоторому занижению выявленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sobolewski P., Błaszczak A., Szymańska E., Walecka I. Psoriasis in special localizations // *Reumatologia*. 2018. Vol. 56, N 6. P. 392–398. doi: 10.5114/reum.2018.80718

Необходимо дальнейшее исследование долгосрочной эффективности и безопасности в аспекте данной проблемы исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая эффективность и безопасность секукинумаба, подтверждённая клиническими исследованиями, делает препарат оптимальным терапевтическим выбором для пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжёлой степени, особенно при рефрактерном течении. Наше исследование показало, что комбинированный метод терапии псориаза с применением секукинумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукинумаба до 150 мг и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с применением монотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе* — концепция и дизайн исследования; *Е.В. Грекова* — статистическая обработка; *В.О. Никурадзе* — написание текста; *О.Ю. Олисова* — редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was carried out at the expense of the organization's budgetary funds.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *O.Yu. Olishova, V.O. Nikuradze* — study design and conception; *E.V. Grekova* — statistics; *V.O. Nikuradze* — article writing; *O.Yu. Olishova* — editing.

2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях

- пандемии // Вестник дерматологии и венерологии. 2021. № 4. С. 8–32. doi: 10.25208/vdv1261
3. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
4. Chang Y.T., Chen T.J., Liu P.C., et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan // *Acta Derm Venereol*. 2009. Vol. 89, N 3. P. 262–266. doi: 10.2340/00015555-0642
5. Parisi R., Iskandar I.Y., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study // *Bmj*. 2020. N 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
6. Rojas M., Restrepo-Jiménez P., Monsalve D.M., et al. Molecular mimicry and autoimmunity // *J Autoimmunity*. 2018. N 95. P. 100–123. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.012
7. Parkhouse A.R. Experiences of stigma-stress among people living with psoriasis in the United States // *Am J Health Behav*. 2019. Vol. 43, N 2. P. 243–257. doi: 10.5993/ajhb.43.2.2
8. Danielsen K. Increased risk of death in patients with psoriasis: Disease or lifestyle? // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 180, N 1. P. 3–4. doi: 10.1111/bjd.17141
9. Pilon D., Teeple A., Zhdanova M., et al. The economic burden of psoriasis with high comorbidity among privately insured patients in

- the United States // *J Med Econ*. 2019. Vol. 22, N 2. P. 196–203. doi: 10.1080/13696998.2018.1557201
10. Kvist-Hansen A., Kaiser H., Skov L., Hansen P.R. [Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis] // *Ugeskr Laeger*. 2018. Vol. 180, N 2. P. V07170526. Danish.
11. Pilon D., Teeple A., Zhdanova M., et al. The economic burden of psoriasis with high comorbidity among privately insured patients in the United States // *J Med Econ*. 2019. Vol. 22, N 2. P. 196–203. doi: 10.1080/13696998.2018.1557201
12. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 4. P. 326–338. doi: 10.1056/nejmoa1314258
13. Lebwohl M., Strober B., Menter A., et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 14. P. 1318–1328. doi: 10.1056/nejmoa1503824
14. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) // *Lancet Lond Engl*. 2008. Vol. 371, N 9625. P. 1665–1674. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60725-4
15. Marzano A.V., Derlino F., Berti E.F. Pathogenesis of psoriasis: Focus on autoinflammation // *Dermatopathology*. 2018. Vol. 5, N 1. P. 14–15. doi: 10.1159/000486304

REFERENCES

1. Sobolewski P., Błaszczak A., Szymańska E., Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56(6):392–398. doi: 10.5114/reum.2018.80718
2. Kubanov AA, Bogdanova EV. The results of the activities of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenerology in 2020: Work in a pandemic. *Bulletin Dermatology Venereology*. 2021;(4):8–32. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1261
3. Olishova OY, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis and comorbidity in psoriasis: new facts. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2017;20(4):214–219. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
4. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):262–266. doi: 10.2340/00015555-0642
5. Parisi R, Iskandar IY, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *Bmj*. 2020;(369):m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
6. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmunity*. 2018;(95):100–123. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.012
7. Parkhouse AR. Experiences of stigma-stress among people living with psoriasis in the United States. *Am J Health Behav*. 2019;43(2):243–257. doi: 10.5993/ajhb.43.2.2
8. Danielsen K. Increased risk of death in patients with psoriasis: Disease or lifestyle? *Br J Dermatol*. 2019;180(1):3–4. doi: 10.1111/bjd.17141
9. Pilon D, Teeple A, Zhdanova M, et al. The economic burden of psoriasis with high comorbidity among privately insured patients in the United States. *J Med Econ*. 2019;22(2):196–203. doi: 10.1080/13696998.2018.1557201
10. Kvist-Hansen A, Kaiser H, Skov L, Hansen PR. [Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis]. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(2):V07170526. (In Danish).
11. Pilon D, Teeple A, Zhdanova M, et al. The economic burden of psoriasis with high comorbidity among privately insured patients in the United States. *J Med Econ*. 2019;22(2):196–203. doi: 10.1080/13696998.2018.1557201
12. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, 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
13. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318–1328. doi: 10.1056/nejmoa1503824
14. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60725-4
15. Marzano AV, Derlino F, Berti EF. Pathogenesis of psoriasis: Focus on autoinflammation. *Dermatopathology*. 2018;5(1):14–15. doi: 10.1159/000486304

ОБ АВТОРАХ

*** Грекова Екатерина Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;
eLibrary SPIN: 8028-5545;
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Никурадзе Виктория Олеговна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4674-8327>
e-mail: victorianikuradze@gmail.com

*** Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

*** Ekaterina V. Grekova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow 119048, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;
eLibrary SPIN: 8028-5545;
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Olga Yu. Olsova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Victoria O. Nikuradze, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4674-8327>;
e-mail: victorianikuradze@gmail.com

*** The author responsible for the correspondence**