

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv569009>

Клинический случай



Опыт применения ингибитора интерлейкина 17А секукинумаба при псориазе и псориатическом артрите

Ю.В. Молочкова, М.С. Петрова, В.А. Молочков, М.К. Монаенкова, Е.Д. Абалухова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Псориаз — хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, которое в 25–30% случаев сочетается с псориатическим артритом — поражением опорно-двигательного аппарата. На сегодняшний день ведущая роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита отводится активации оси IL-23/IL-17-ключевых цитокинов, участвующих в пути активации эффекторной активности Th17-лимфоцитов. Активность при псориазе и псориатическом артрите провоспалительных цитокинов, секретируемых клетками Th17, также подтверждается высокой эффективностью таргетной терапии, нацеленной именно на этот клеточный путь. Одним из современных, применяемых во всём мире в терапии псориаза и псориатического артрита генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих IL-17, является секукинумаб — рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело высокой аффинности, направленное против IL-17A.

В статье приведены данные собственного 52-недельного наблюдения применения секукинумаба у 40 пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением псориаза, сочетавшегося в 67,5% случаев с псориатическим артритом, которые демонстрируют высокую эффективность, выживаемость и удовлетворительную переносимость данной терапии.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; секукинумаб; клинический случай.

Как цитировать:

Молочкова Ю.В., Петрова М.С., Молочков В.А., Монаенкова М.К., Абалухова Е.Д. Опыт применения ингибитора интерлейкина 17А секукинумаба при псориазе и псориатическом артрите // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 6. С. 563–574. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv569009>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv569009>

Case report

Experience of using the interleukin-17A inhibitor secukinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

Yulia V. Molochkova, Marina S. Petrova, Vladimir A. Molochkov, Maria K. Monaenkova, Elizaveta D. Abalukhova

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic immune-inflammatory skin disease, which in 25–30% of cases occurs in combination with damage of the musculoskeletal system — psoriatic arthritis. Nowadays, the leading role in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis is assigned to the activation of the IL-23/IL-17 axis—key cytokines involved in the activation pathway of the effector activity of Th17 lymphocytes. The activity of proinflammatory cytokines secreted by Th17 cells in psoriasis and psoriatic arthritis is also confirmed by the high efficiency of targeted therapy aimed specifically at this pathway. One of the modern genetically engineered biological drugs blocking IL-17 which is used worldwide in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis is secukinumab, a recombinant, fully human monoclonal antibody of high affinity directed against IL-17A.

The article presents data from own 52-week follow-up of secukinumab use in 40 patients with severe and moderate-severe psoriasis which was combined with psoriatic arthritis in 67.5% of cases and demonstrates high efficacy, survival and satisfactory tolerability of this therapy.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; secukinumab; case report.

To cite this article:

Molochkova YuV, Petrova MS, Molochkov VA, Monaenkova MK, Abalukhova ED. Experience of using the interleukin-17A inhibitor secukinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(6):563–574. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv569009>

Received: 11.09.2023

Accepted: 14.11.2023

Published online: 21.11.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Псориаз — хроническое многофакториальное иммунозависимое заболевание, связанное с системными воспалительными проявлениями, в том числе в 25–30% случаев с поражением опорно-двигательного аппарата [1].

В патогенезе вульгарного псориаза главная роль отводится провоспалительным цитокинам — фактору некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкинам (interleukin) 23 и 17 (IL-23, IL-17) и активации популяций Т-хелперов (T-helper) 1 и 17 (Th1 и Th17) [2], а при псориазической эритродермии — активации Th2-клеток и продукции IL-17 [3, 4]. Роль Th17 и IL-17 отмечена также в патогенезе пустулёзного псориаза [5, 6].

Что касается псориазического артрита (ПсА) — хронического иммуновоспалительного заболевания опорно-двигательного аппарата, проявляющегося артритом, спондилитом, дактилитом, энтезитом, то и при нём имеет место активация в крови и синовиальной оболочке ключевых цитокинов, участвующих в пути активации эффекторной активности Th17-лимфоцитов, — IL-23, IL-17, IL-22. При этом реакция, вызванная IL-17, приводит к воспалению в коже, энтезах и синовиальной оболочке [7], а совместное влияние IL-17 и TNF вызывает разрушение хряща и костной ткани и приводит к формированию эрозий суставов [8]. Активность при псориазе и ПсА провоспалительных цитокинов, секретируемых клетками Th17, подтверждается также высокой эффективностью таргетной терапии, нацеленной именно на этот клеточный путь [9–11].

Одним из современных генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих IL-17 и используемых в настоящее время как в виде монотерапии, так и в сочетании с местными или системными препаратами, является одобренный во многих странах для лечения взрослых пациентов с псориазом и активным ПсА секукинумаб — рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело с высокой аффинностью, направленное против IL-17A [12, 13].

Настоящее наблюдение направлено на изучение эффективности, выживаемости и переносимости секукинумаба у больных псориазом и ПсА в Московской области.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В исследуемую группу входили 40 пациентов отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с установленным диагнозом псориаза среднетяжёлого и тяжёлого течения. Женщин было 19, мужчин — 21; возраст — от 20 до 69 лет (среднеарифметический возраст 44 года). Продолжительность

заболевания на момент начала терапии варьировала от 1 года до 47 лет. В 50% случаев заболевание носило семейный характер.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Всем пациентам при поступлении и на протяжении 52 недель наблюдения регулярно проводили лабораторное (общий и биохимический анализы крови; скорость оседания эритроцитов, СОЭ; С-реактивный белок, СРБ; ревматологический фактор, РФ) и клиническое (оценка индексов тяжести поражения кожи, ногтей, периферических суставов и осевого скелета; оценка качества жизни) обследование, а при поступлении и на 52-й неделе терапии — инструментальные исследования (рентгенография кистей, стоп, таза в прямой проекции).

У обследуемых пациентов индекс распространённости и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) варьировал от 10 до 58,2 и в среднем составлял $26,6 \pm 11,2$ балла. При первичном осмотре у 21 (52,5%) пациента отмечалось среднетяжёлое течение псориаза (индекс PASI от 10 до 30 баллов; в среднем $15,2 \pm 7,0$), тогда как тяжёлое течение — у 19 (47,5%) пациентов (индекс PASI от 30 до 58,2 баллов; в среднем $39,2 \pm 9,5$). У 33 (82,5%) пациентов клинически процесс был представлен вульгарным псориазом, в 12 случаях был отягощён частичной вторичной эритродермией, у 4 (10%) пациентов отмечался генерализованный пустулёзный псориаз, у 3 (7,5%) — псориазическая эритродермия.

При проведении опроса, оценивающего качество жизни пациентов с кожным заболеванием (Dermatology Life Quality Index, DLQI), его значения варьировали от 8 до 30 и в среднем составляли $17,5 \pm 6,5$ баллов, что демонстрирует очень сильное влияние заболевания на качество жизни пациентов.

Поражение ногтевых пластин наблюдалось у 26 (65%) пациентов с псориазом и клинически было представлено симптомами «напёрстка» и «масляного пятна», лейконихией, онихолизисом и гиперкератозом. Изолированное поражение по типу напёрстка наблюдалось в 7 случаях, на изолированные лейконихию и онихолизис пришлось по 2 случая, на гиперкератоз — 3 случая. У 13 пациентов были сочетанные псориазические изменения ногтевых пластин. Индекс тяжести псориазического поражения ногтей NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) варьировал от 4 до 140, составляя в среднем 64,5 балла.

У подавляющего большинства пациентов (92,5%) псориаз дебютировал с высыпаний на коже. Однако в дальнейшем, в сроки от 5 до 14 лет от начала заболевания, более чем у 2/3 пациентов развился ПсА.

В каждом случае пациентам проводилось обследование для исключения ПсА или с целью уточнения тяжести поражения на момент поступления в случае уже установленного ранее диагноза.

Диагноз ПсА устанавливался ревматологом согласно диагностическим критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis, 2006). Из 40 обследованных пациентов диагноз ПсА был уточнён или выявлен впервые у 27 (67,5%), при этом активность ПсА в 17 (62,9%) случаях из 27 была оценена как высокая, а в 10/27 (37,1%) — как умеренная.

Среди 27 пациентов с ПсА изолированный периферический артрит был выявлен в 7 (25,9%) случаях, тогда как у 20 (74,1%) пациентов на фоне поражения периферических суставов также были выявлены аксиальные поражения (псориатический спондилит с внеаксиальными проявлениями). Индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у пациентов с аксиальным артритом в 12 случаях превышал 4 балла и свидетельствовал о высокой активности процесса. В среднем индекс BASDAI составлял 4,9 балла.

СРБ у пациентов до начала терапии варьировал от 189 до 0,8, составляя в среднем 15,4 мг/л.

При периферическом характере поражения суставов у пациентов преобладал полиартрит (15 пациентов; 55,6%), моноартрит был диагностирован в 8 (29,6%) случаях, олигоартрит — в 4 (14,8%). У 3 (11,1%) пациентов был установлен диагноз эрозивного, ещё в 3 (11,1%) случаях — мутилирующего варианта ПсА.

Дактилиты наблюдались у 7 (25,9%) пациентов с ПсА, энтезиты — более чем в половине случаев (15 пациентов; 55,6%).

Среди 20 больных с аксиальными поражениями сакроилеит II рентгенологической стадии имели 12 (60%) пациентов, III стадии — 5 (25%), IV стадии — 3 (15%).

При проведении молекулярно-генетического исследования антиген HLA-B27 был обнаружен у 11 (40,7%) пациентов с ПсА.

В каждом случае у пациентов оценивалась частота коморбидной патологии. В среднем на каждого наблюдаемого пациента приходилось по 5 (от 1 до 16) сопутствующих заболеваний, среди которых преобладали патология желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной системы (рис. 1). Наиболее распространёнными заболеваниями среди обследуемой группы пациентов были гипертоническая болезнь, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, хронический панкреатит, ожирение II степени и сахарный диабет.

В каждом случае процесс носил торпидный и устойчивый к проводимой стандартной терапии характер: так, все пациенты ранее безуспешно получали системную комплексную терапию, в том числе системными иммуносупрессивными препаратами, системными ретиноидами, генно-инженерную биологическую (ГИБТ) и ПУВА (psoralen plus ultraviolet A, PUVA) терапию (рис. 2). Гормонозависимая форма псориаза была у 29 (72,5%) пациентов, при этом 11 (38%) человек либо самостоятельно бесконтрольно злоупотребляли пролонгированным системным кортикостероидным препаратом, либо длительно по врачебным показаниям принимали преднизолон;

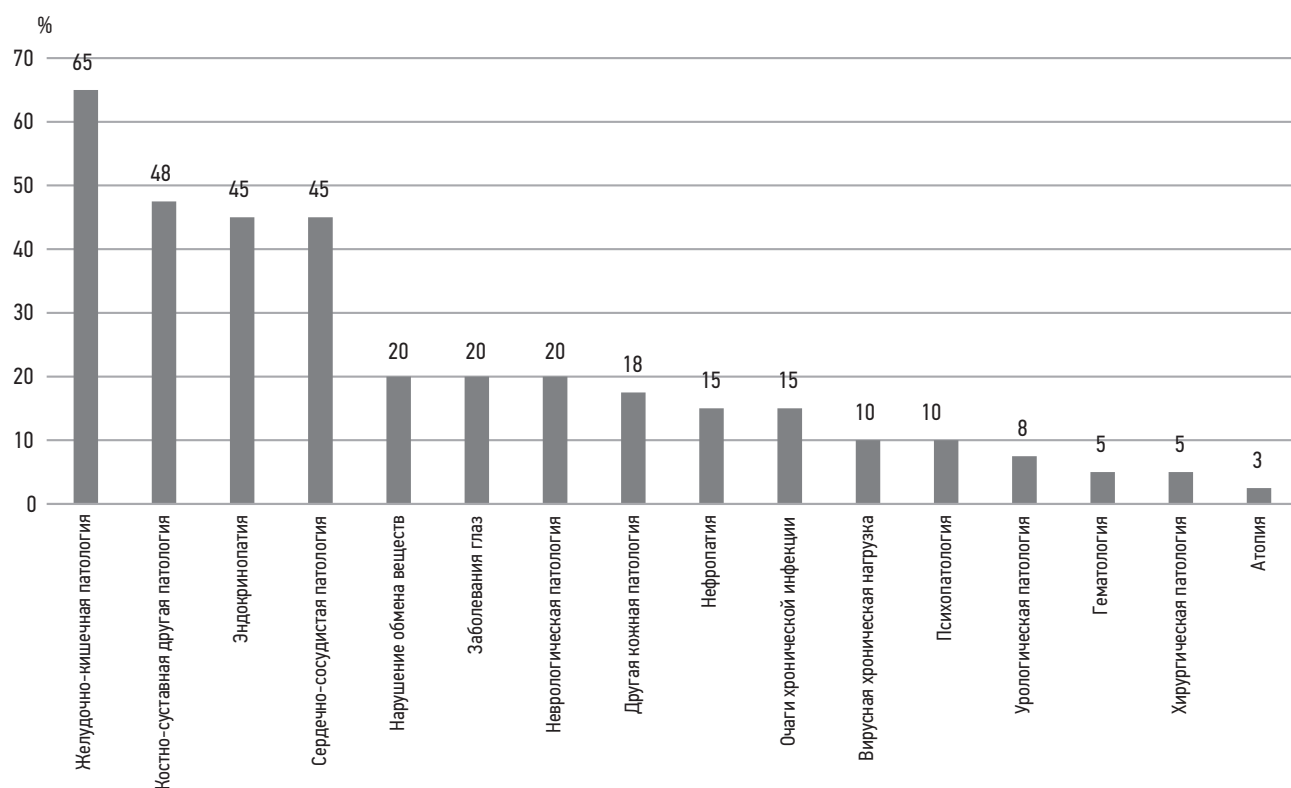


Рис. 1. Спектр сопутствующих заболеваний у пациентов с псориазом ($n=40$).

Fig. 1. The spectrum of concomitant diseases in patients with psoriasis ($n=40$).

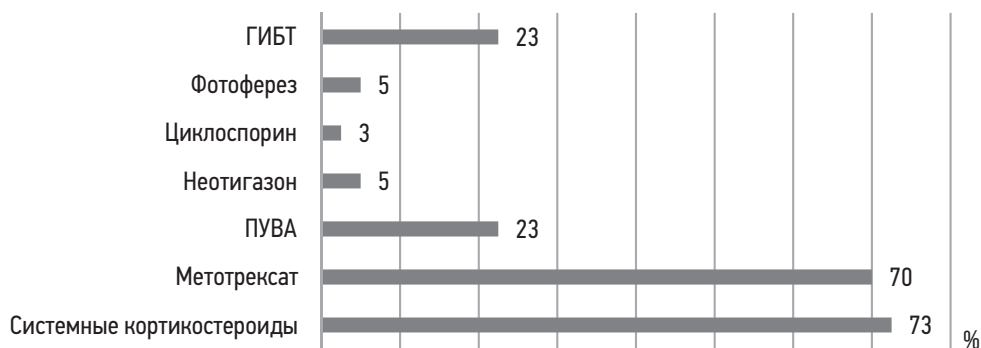


Рис. 2. Варианты терапии в анамнезе у пациентов с псориазом ($n=40$). ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ПУВА — фототерапия (ультрафиолет спектра А) с одновременным применением псораленов (фотоактивное вещество).

Fig. 2. Therapy options in anamnesis in patients with psoriasis ($n=40$). ГИБТ — genetically engineered biological therapy; ПУВА — phototherapy (ultraviolet A spectrum) with simultaneous application of psoralens (photoactive substance).

среди этих пациентов проявления синдрома Кушинга отмечены у 4 человек.

Лечение

Все пациенты получали секукинумаб в дозе 300 мг подкожно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель, а с пятой инъекции — 1 раз в 4 недели на фоне наружной терапии сильными кортикостероидными средствами.

Метотрексат в дозе 15–20 мг временно (на протяжении 8 недель) получали 7 (17,5%) человек. В 9 (22,5%) случаях пациенты по рекомендации ревматолога получали секукинумаб в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг длительно. В 4 случаях генерализованного пустулёзного псориаза и в 1 случае псориатической эритродермии в начале терапии секукинумаб сочетался с пероральным приёмом преднизолона в дозе 40–60 мг.

Результаты последующего наблюдения

На фоне применения секукинумаба у 40 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом отмечена следующая динамика показателей заболевания: к концу инициации среднее значение PASI снизилось на 62,6%, к 12-й неделе — на 83,7%, к 16-й неделе — на 85,3%, и оставалось низким (снижение на 91,8%) вплоть до 52-й недели наблюдения (рис. 3). Улучшение состояния ногтевых

пластинок к 16-й неделе по средним показателям составило 30,9%, через 1 год — 62,3% (рис. 4).

Клиническая эффективность терапии секукинумабом также оценивалась с учётом ответа по индексу PASI. Так, PASI 75 был достигнут к концу инициации у 13 (32,5%) человек, при этом за весь период наблюдения этот порог не достигли лишь 3 (7,5%) пациента. Ответ PASI 95 был отмечен у 31 пациента в период с 6-й по 30-ю неделю, а дальнейший полный ответ PASI наблюдался у 19 (47,5%) человек в сроки с 8-й по 36-ю неделю.

Снижение среднего значения BASDAI к 12-й неделе составило 32,3%, к 16-й неделе — 48,4%, к 52-й неделе — 56,4%, сократившись за год со значения 4,9 до 2,1, что свидетельствует о снижении активности аксиального ПсА (рис. 5). О снижении активности ПсА свидетельствует также выраженное снижение СРБ за весь период наблюдения (рис. 6).

По данным динамического наблюдения ревматологом, дактилит, который был диагностирован у 25,9% пациентов с ПсА до лечения, к 28-й и 52-й неделе не регрессировал только у 1 пациента. Наблюдавшиеся у 15 (55,6%) больных энтезиты до лечения к 28-й неделе терапии секукинумабом полностью разрешились в 6 (40%) случаях, а к 52-й неделе — в 14 (93,3%). К 28-й неделе терапии у 22,2% больных отмечалось снижение активности ПсА до умеренной, тогда как снижение активности

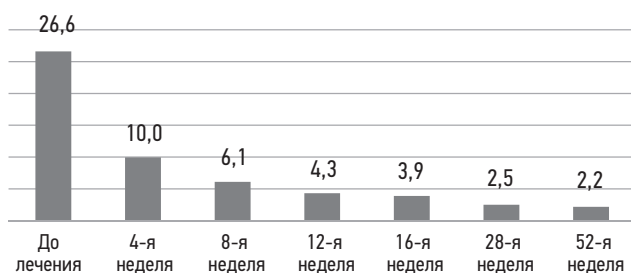


Рис. 3. Динамика среднего значения PASI (0–52-я недели), балл.

Fig. 3. Dynamics of the average PASI (0–52 weeks), score.

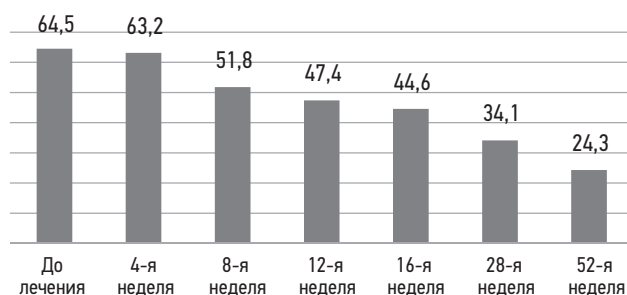


Рис. 4. Динамика среднего значения NAPS1 (0–52-я недели), балл.

Fig. 4. Dynamics of the average NAPS1 (week 0–52), score.

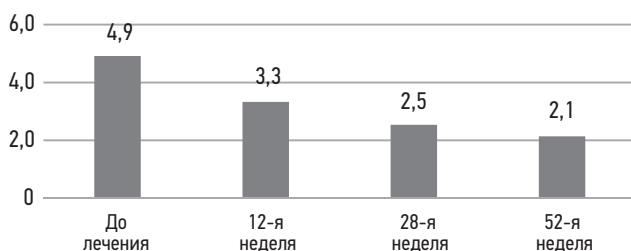


Рис. 5. Динамика среднего значения BASDAI (0–52-я недели), балл.

Fig. 5. Dynamics of the average BASDAI (week 0–52), score.

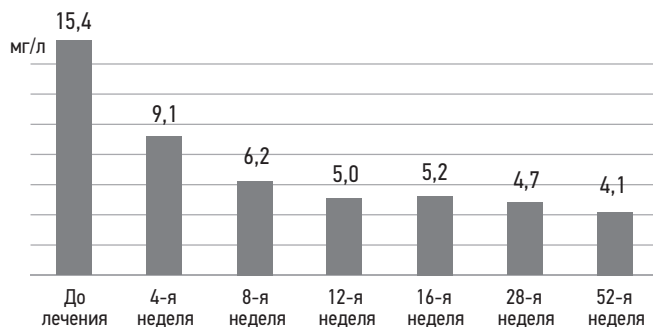


Рис. 6. Динамика снижения среднего значения С-реактивного белка (0–52-я недели), мг/л.

Fig. 6. Dynamics of the decrease in the average value of C-reactive protein (week 0–52), mg/l.

до низкой в этот срок произошло у 29,6% пациентов, а у 11,1% динамика отсутствовала. К 52-й неделе ещё у 22,2% пациентов произошло снижение активности ПсА до низкой, в 3 (11,1%) случаях сохранялась высокая активность ПсА.

При этом за 52 недели наблюдения на фоне терапии секукинумабом у подавляющего большинства пациентов (37 человек; 92,5%) отмечалось отсутствие рентгенологического прогрессирования артрита. Отмечено также положительное влияние проводимой ГИБТ на качество жизни пациентов, которое отражалось в снижении индекса DLQI. К концу инициации среднее значение DLQI снизилось на 25,4%, к 12-й неделе — на 61,3%, к 16-й неделе — на 76,6%, а к 52-й неделе его снижение составило 89,0% (рис. 7). Однако в единичных

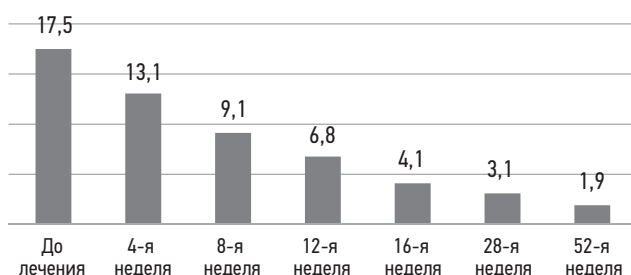


Рис. 7. Динамика среднего значения DLQI (0–52-я недели), балл.

Fig. 7. Dynamics of the average value of DLQI (0–52 weeks), score.

случаях было отмечено запаздывание корреляции снижения DLQI с динамикой PASI, и даже при достижении выраженного терапевтического эффекта у пациентов, согласно опроснику, сохранялись высокие баллы индекса. Это было связано не только с психологическим следовым выраженным влиянием имевшегося косметического дефекта кожи, длительным дискомфортом и воспалением, но и с психоструктурными характеристиками личности.

К 52-й неделе выживаемость препарата при монотерапии со стороны кожных проявлений с сохранением высокого ответа PASI была зафиксирована у 23 (57,5%) пациентов, при сочетанном применении с метотрексатом — у 11 (27,5%). Однако 5 (12,5%) пациентам из-за недостаточной эффективности купирования проявлений ПсА понадобилась смена ГИБП с переводом под наблюдение в ревматологическое отделение, при этом у двоих из них кожные высыпания практически отсутствовали (индекс PASI менее 2 баллов). В одном случае смена препарата потребовалась пациентке с ожирением III степени (вес 118 кг) и сахарным диабетом 2-го типа в связи с недостижением ответа PASI 75 за время терапии.

Временное слабовыраженное обострение кожного процесса по разным причинам (острая респираторная вирусная инфекция, тонзиллит, бронхит, токсидермия, аллергический контактный дерматит, нервные стрессы), потребовавшее назначения кратковременной симптоматической терапии (антибиотикотерапия; антигистаминные, противовирусные препараты), перенесли 15 (37,5%) пациентов.

У 7 (17,5%) человек временное назначение метотрексата (до 8 туров) дерматологом было связано с обострением кожного процесса после вынужденного пропуска курсовой инъекции из-за инфекционного эпизода или травмы. В 9 (22,5%) случаях сохранения активности ПсА на фоне монотерапии секукинумабом (по рекомендации ревматолога) присоединялась терапия метотрексатом в дозе 15–25 мг на длительный срок.

В 52-недельный срок наблюдения секукинумаб продемонстрировал удовлетворительную переносимость. Среди побочных эффектов терапии отмечались учащение обострений хронической герпетической инфекции (до 5 раз в год) и проявления себорейного дерматита у пациентов с очагами хронической инфекции (хронический тонзиллит, глубокий кариес).

Приводим клинический пример эффективности секукинумаба у пациентки с гормонозависимым вульгарным псориазом, отягощённым вторичной псориатической эритродермией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Больная Т., 44 года, домохозяйка, госпитализирована с жалобами на высыпания по всему кожному покрову,

лихорадку до 37,5°C, общую слабость, боль и утреннюю скованность в суставах конечностей.

Из анамнеза. Больна в течение 8 лет, когда впервые в период беременности заметила розовые шелушащиеся высыпания на коже лица и ушных раковин. Через 2 года высыпания распространились на туловище и конечности; обратилась к дерматовенерологу по месту жительства, которым по поводу псориаза была сделана инъекция бетаметазона, после чего высыпания разрешились, но вскоре рецидивировали. С тех пор самостоятельно регулярно применяла инъекции бетаметазона с временным положительным эффектом. Два года назад высыпания распространились практически по всему кожному покрову, появились боль и скованность в суставах конечностей, в связи с чем в дерматологическом отделении по месту жительства получала преднизолон внутрь по 60 мг в сутки, после чего наступило улучшение. Однако при снижении дозы преднизолона отметила появление свежих высыпаний, в связи с чем была госпитализирована в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре патологический процесс носит характер вторичной эритродермии (рис. 8): кожные покровы гиперемированы, инфильтрированы, покрыты серо-белыми чешуйками, в области туловища — единичные эксфолиации. Ногтевые пластинки тусклые, утолщены, симптом «масляного пятна» положительный. Лимфатические узлы всех групп, доступных для пальпации, увеличены до 0,5–1 см в диаметре.

Показатели применённых инструментов оценки заболевания: индекс распространённости и тяжести кожного поражения при псориазе (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) — 55,6; индекс тяжести псориатического поражения ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPS) — 110; индекс площади поражения поверхности тела (Body Surface Area, BSA) — 89%; глобальный индекс тяжести течения псориаза (Physician Global Assessment, PGA) — 5; Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) — 6,8; модифицированный инструмент эпидемиологического скрининга псориаза (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool, mPEST) — 6; оценка активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) — 6,06; дерматологический индекс качества жизни (Dermatological Life Quality Index, DLQI) — 20.

Количество болезненных суставов — 15. Контуры суставов кистей и стоп сглажены за счёт отёка периартикулярных тканей; боль при пальпации в лучезапястных суставах и ахилловых сухожилиях, утренняя скованность в суставах кистей и стоп до 45 минут.

В общем анализе крови: СОЭ 30, сегментоядерные нейтрофилы 83%. Общий анализ мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: глюкоза 8,7 ммоль/л, железо 5,7 мкмоль/л, СРБ 189 мг/л, аланинаминотрансфераза 47 ед./л, аспартатаминотрансфераза 44 ед./л, гамма-глутамилтранспептидаза 58 МЕ/л, холестерин общий 8,3 ммоль/л.

На рентгенограммах кистей и дистального отдела стоп в прямой проекции — картина полиостеоартроза на фоне ПсА. На рентгенограмме таза в прямой проекции — картина двустороннего коксартроза II степени (по Kellgren), признаки сакроилеита III–IV стадии.



Рис. 8. Больная Т., 44 года. Псориатическая эритродермия: кожные покровы гиперемированы, инфильтрированы, обильное шелушение, линейные трещины.

Fig. 8. Patient T., 44 years old. Psoriatic erythroderma: the skin is hyperemic, infiltrated, heavy scalling, linear cracks.

Консультирована ревматологом: псориатический спондилит, двусторонний сакроилеит IV стадии, периферический артрит, энтезиты, активность высокая (BASDAI 6,8), функциональный класс (ФК) 2.

Электрокардиография: RR 0,60 секунд; PQ 0,19 секунд; QRS 0,08 секунд; QT 0,36 секунд. Заключение: «Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100 в минуту. Горизонтальное направление электрической оси сердца; ротация сердца относительно продольной оси правым желудочком вперёд. Не исключаются рубцовые изменения в миокарде. Выраженные метаболические изменения миокарда желудочков».

Консультация терапевта: «Ишемическая болезнь сердца. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение III степени».

Консультация фтизиатра: в настоящее время данных за активный туберкулёз лёгких нет.

Квантифероновый тест. Результат исследования QuantiFERON-TB Gold, интерпретированный как отрицательный, свидетельствует, что в образце крови данного пациента отсутствует значимая секреция Т-лимфоцитами специфически индуцированного гамма-интерферона. Иммуный ответ на антигены ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 (p4) отсутствует. Инфицирования комплексом микроорганизмов *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) не выявлено. Противопоказаний для генно-инженерной биологической терапии нет. В профилактическом лечении не нуждается.

Диагноз

Псориатическая эритродермия, гормонозависимая форма. Псориатический спондилит, двусторонний сакроилеит IV стадии с внеаксиальными проявлениями (периферический артрит, энтезиты), активность высокая, ФК 2.

Лечение

В связи с состоянием вторичной эритродермии, торпидным течением псориаза без периодов стойкой ремиссии, гормонозависимым характером псориаза, наличием псориатического артрита и отягощённым коморбидным фоном (кардиометаболические заболевания) инициирована ГИБТ препаратом секукинумаб. Получала также лечение: преднизолон в дозе 30 мг 1 раз в сутки; омега-3 по 20 мг внутрь на ночь; натрия тиосульфат 30% по 10 мл на 250,0 мл физраствора внутривенно капельно; фуросемид внутримышечно по 40 мг после инфузии; спиронолактон внутрь по 100 мг 2 раза в сутки; флуконазол внутрь по 150 мг 1 раз в 3 дня; амлодипин по 5 мг 1 раз в день вечером под контролем артериального давления; периндоприл по 5 мг 1 раз в день утром под контролем артериального давления; метформин внутрь по 1000 мг 2 раза в сутки; а также

бетаметазон+салициловая кислота наружно, обработка складок водным раствором хлоргексидина.

Исход и результаты последующего наблюдения

Клинический эффект стал проявляться через 3 дня после первой инъекции секукинумаба, в связи с чем было начато снижение дозы преднизолона, который был полностью отменён к 12-й неделе терапии.

При осмотре через 12 недель у пациентки отмечается выраженная положительная динамика (рис. 9). Процесс на коже туловища и верхних конечностей разрешился в значительной степени, на коже живота — вторичная застойная гиперпигментация, на коже бёдер и ягодиц сохраняются обширные бляшки застойно-красного цвета с умеренной инфильтрацией. В естественных складках кожи (под молочными железами, под животом), в паховых складках умеренная гиперемия. Ногтевые пластинки кистей с участками подногтевого гиперкератоза. Ногтевые пластинки стоп с подногтевым гиперкератозом, утолщёнными тусклыми участками, наличием «масляных пятен». В области ногтей первых пальцев стоп умеренный онихогрифоз. Значительно уменьшились боли в суставах кистей и стоп, утренняя скованность уменьшилась до 15 минут.

Индексы PASI 15,3; NAPSИ 82; BSA 34%; PGA 4; BASDAI 5,6; DLQI 9. Лабораторные показатели: СРБ 24 мг/л, СОЭ 18 мм/ч.

На 16-й неделе (рис. 10) терапии секукинумабом при осмотре отмечен практически полный регресс высыпаний, на их месте в области бёдер остались лишь пятна вторичной гиперпигментации. PASI 1,9. Боль в суставах кистей и стоп исчезла, утренняя скованность в этих суставах уменьшилась до 10 минут. Сохраняется подногтевой гиперкератоз с утолщением ногтевых пластин нижних конечностей. NAPSИ 42; DLQI 5; BASDAI 2,1. Лабораторные показатели: СРБ 5,77 мг/л, СОЭ 12 мм/ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

IL-17 — провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе псориаза и ПсА [14, 15], что подтверждается данными продолжительного опыта эффективного и безопасного использования при них ГИБТ секукинумабом [16].

Американская коллегия ревматологов (ACR) и Национальный фонд псориаза (NPF) условно рекомендуют ингибиторы TNF-α вместо синтетических базовых противовоспалительных препаратов или апремиласта для ранее нелеченного ПсА, а также ингибиторы IL-12/23 и IL-17 у пациентов с неэффективностью или наличием противопоказаний к ингибиторам TNF-α [17].

Особый интерес представляет не только возможность, но и безопасность длительного применения секукинумаба у пациентов с тяжёлыми формами псориаза,



Рис. 9. Выраженная положительная динамика через 12 недель терапии секукинумабом.
Fig. 9. Pronounced positive dynamics after 12 weeks of secukinumab therapy.



Рис. 10. Практически полный регресс высыпаний через 16 недель терапии секукинумабом.
Fig. 10. Almost complete regression of rashes after 16 weeks of secukinumab therapy.

отягощённого коморбидными состояниями, плохо поддающимися коррекции. Так, L. Pizzatti и соавт. [18] описывают успешное 52-недельное применение секукинумаба у пациента с псориатической эритродермией, находящегося на диализе в связи с почечной недостаточностью, приведшее к полному регрессу высыпаний при отсутствии побочных эффектов. Наши данные также свидетельствуют о клинической эффективности, выраженной в положительном влиянии на качество жизни и вполне удовлетворительной переносимости секукинумаба в комплексном лечении пациентов Московской области, страдавших псoriasisом и ПсА, как с точки зрения ближайших, так и отдалённых результатов его применения, в том числе у пациентов с тяжёлым течением дерматоза и отягощённым коморбидным фоном, иллюстрацией чего служит клинический пример безопасного и эффективного применения секукинумаба у пациентки, страдающей гормонозависимым псoriasisом,

осложнённым развитием вторичной эритродермии, и ПсА, протекающими на фоне декомпенсированных кардиометаболических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в терапию секукинумаба оказалось не только патогенетически обоснованным, но и клинически оправданным у пациентов, страдающих псoriasisом, а также у пациентов с периферическим и аксиальным ПсА. Удовлетворительная переносимость и низкое число побочных эффектов позволяют использовать препарат у пациентов с декомпенсированными коморбидными состояниями.

Данное исследование, хотя и основано на небольшом клиническом материале, тем не менее позволяет расширить представление о возможности использования секукинумаба в реальной клинической практике у тяжёлых

пациентов с множественными коморбидными заболеваниями и недостаточным эффектом системной терапии в анамнезе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

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

Вклад авторов. Ю.В. Молочкова — курация пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; М.С. Петрова — курация, лечение пациентов, систематизация и анализ клинического материала, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; В.А. Молочков — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; М.К. Монаenkova, Е.Д. Абалухова — сбор и анализ литературных источников. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме, а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала «Российский журнал кожных и венерических болезней». Отсканированное изображение подписанного

информированного согласия направлено в редакцию в виде отдельного файла вместе с рукописью и другими сопровождающими документами.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Yu.V. Molochkova — curation of patients, literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article; M.S. Petrova — curation, treatment of patients, collection and analysis of literary sources, systematization and analysis of clinical materia, preparation and writing of the text of the article; V.A. Molochkov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; M.K. Monaenkova — collection and analysis of literary; E.D. Abalukhova — collection and analysis of literary sources.

Patient permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form, as well as to transfer an electronic copy of the signed informed consent form to the editorial staff of the journal "Russian Journal of Skin and Venereal Diseases". The scanned image of the signed informed consent is sent to the editorial office as a separate file together with the manuscript and other accompanying documents.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Augustin M., Reich K., Glaeske G., et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany // *Acta Derm Venereol.* 2010. Vol. 90, N 2. P. 147–151. doi: 10.2340/00015555-0770
2. Conrad C., Gilliet M. Psoriasis: From pathogenesis to targeted therapies // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018. Vol. 54, N 1. P. 102–113. doi: 10.1007/s12016-018-8668-1
3. Singh R.K., Lee K.M., Ucmak D., et al. Erythrodermic psoriasis: Pathophysiology and current treatment perspectives // *Psoriasis (Auckl).* 2016. N 6. P. 93–104. doi: 10.2147/PTT.S101232
4. Xing X., Liang Y., Sarkar M.K., et al. IL-17 responses are the dominant inflammatory signal linking inverse, erythrodermic, and chronic plaque psoriasis // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 12. P. 2498–2501. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.008
5. Bissonnette R., Fuentes-Duculan J., Mashiko S., et al. Palmo-plantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway // *J Dermatol Sci.* 2017. Vol. 85, N 1. P. 20–26. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.019
6. Wilsmann-Theis D., Schnell L.M., Ralser-Isselstein V., et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations // *J Dermatol.* 2018. Vol. 45, N 7. P. 850–854. doi: 10.1111/1346-8138.14318
7. Lories R.J., McInnes I.B. Primed for inflammation: Enthesis-resident T cells // *Nat Med.* 2012. Vol. 18, N 7. P. 1018–1019. doi: 10.1038/nm.2854
8. Van den Berg W.B., McInnes I.B. Th17 cells and IL-17: A focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics // *Semin Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 43, N 2. P. 158–170. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
9. Mease P.J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the Th17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis // *Curr Opin Rheumatol.* 2015. Vol. 27, N 2. P. 127–133. doi: 10.1097/BOR.0000000000000147
10. Руднева Н.С., Натарова Э.В., Круглова Л.С. Лечение пустuleзного псориаза с применением ингибитора IL-17A се-

нукиномаба // Медицинский алфавит. 2022;1(27):30–36. doi: 10.33667/2078-5631-2022-27-30-36

11. Mugheddu C., Atzori L., Lappi A., et al. Successful secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, N 9. P. e420–e421. doi: 10.1111/jdv.14234

12. Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Дворников А.С., и др. Ингибитор интерлейкина 17А секукиномаб в лечении пациентов с псориазом // *Клиницист*. 2022. Т. 16, № 2. С. 27–39. doi: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665

13. Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 4. P. 1029–1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057

14. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 55, N 3. P. 379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3

15. Beringer A., Noack M., Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: From discovery to targeting // *Trends Mol Med*. 2016. Vol. 22, N 3. P. 230–241. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001

16. Gottlieb A.B., Deodhar A., McInnes I.B., et al. Long-term safety of secukinumab over five years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: Update on integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data // *Acta Derm Venereol*. 2022. N 102. P. adv00698. doi: 10.2340/actadv.v102.563

17. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al. Special article: 2018 American college of rheumatology / National psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2019. Vol. 71, N 1. P. 5–32. doi: 10.1002/art.40726

18. Pizzatti L., Mugheddu C., Sanna S., et al. Erythrodermic psoriasis in a dialyzed patient successfully treated with Secukinumab // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 3. P. e13348. doi: 10.1111/dth.13348

REFERENCES

1. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147–151. doi: 10.2340/00015555-0770

2. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: From pathogenesis to targeted therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–113. doi: 10.1007/s12016-018-8668-1

3. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: Pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;(6):93–104. doi: 10.2147/PTT.S101232

4. Xing X, Liang Y, Sarkar MK, et al. IL-17 responses are the dominant inflammatory signal linking inverse, erythrodermic, and chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2498–2501. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.008

5. Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, et al. Palmo-plantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J Dermatol Sci*. 2017;85(1):20–26. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.019

6. Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J Dermatol*. 2018;45(7):850–854. doi: 10.1111/1346-8138.14318

7. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: Entesis-resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1018–1019. doi: 10.1038/nm.2854

8. Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17: A focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):158–170. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006

9. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the Th17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):127–133. doi: 10.1097/BOR.000000000000147

10. Rudneva NS, Natarova EV, Kruglova LS. Pustular psoriasis treated with IL-17a antibody secukinumab. *Medical alphabet*. 2022;1(27):30–36. doi: 10.33667/2078-5631-2022-27-30-36

11. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, et al. Successful secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e420–e421. doi: 10.1111/jdv.14234

12. Shostak NA, Andriyashkina DY, Dvornikov AS, et al. Interleukin 17A inhibitor secukinumab in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Klinitsist*. 2022;16(2):27–39. doi: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K6655

13. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057

14. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3

15. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: From discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):230–241. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001

16. Gottlieb AB, Deodhar A, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab over five years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: Update on integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Acta Derm Venereol*. 2022;(102):adv00698. doi: 10.2340/actadv.v102.563

17. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American college of rheumatology / National psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. doi: 10.1002/art.40726

18. Pizzatti L, Mugheddu C, Sanna S, et al. Erythrodermic psoriasis in a dialyzed patient successfully treated with Secukinumab. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13348. doi: 10.1111/dth.13348

ОБ АВТОРАХ*** Петрова Марина Сергеевна;**

адрес: Российская Федерация, 129110, Москва,
ул. Щепкина, д. 61/2;
ORCID: 0000-0002-1789-2311;
eLibrary SPIN: 7797-1699;
e-mail: marina.s.petrova@gmail.com

Молочкова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-9021-6494;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Молочков Владимир Алексеевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3388-9224;
eLibrary SPIN: 2215-1337;
e-mail: vlmolochkov@yandex.ru

Монаenkova Мария Кирилловна;

ORCID: 0000-0001-8479-1978;
eLibrary SPIN: 9662-8661;
e-mail: mar.monaenkova@gmail.com

Абалухова Елизавета Дмитриевна;

ORCID: 0009-0003-5831-4977;
e-mail: ladybird2016@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO*** Marina S. Petrova;**

address: 61/2 Shepkina street, 129110 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-1789-2311;
eLibrary SPIN: 7797-1699;
e-mail: marina.s.petrova@gmail.com

Yulia V. Molochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-9021-6494;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Vladimir A. Molochkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3388-9224;
eLibrary SPIN: 2215-1337;
e-mail: vlmolochkov@yandex.ru

Maria K. Monaenkova;

ORCID: 0000-0001-8479-1978;
eLibrary SPIN: 9662-8661;
e-mail: mar.monaenkova@gmail.com

Elizaveta D. Abalukhova;

ORCID: 0009-0003-5831-4977;
e-mail: ladybird2016@gmail.com