

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА

MODERN ASPECTS
AND TREATMENT OF PSORIASIS

V. Letova
H. Abdulkarimova
S. Shchukin

Summary. The review of the literature on the problem of studying the pathogenetic mechanisms of psoriasis and modern methods of treatment of this disease is presented. The pathogenesis is based on the hyperproliferation of epidermal cells, the disruption of keratinocyte differentiation, the formation of immune-dependent cytokines and mediators, which induce an inflammatory reaction in the dermis. One of the most active directions in the treatment of psoriasis is genetically engineered biological preparations (GIBP). GIBP directly block IL12/23 or TNF- α , inhibiting inflammation. However, the lack of these drugs is immunogenicity and, as a rule, parenteral administration, which reduces the patients' adherence to the treatment of psoriasis. Also considered is a new drug of the class of small molecules, a phosphodiesterase inhibitor 4 — apremilast.

Keywords: psoriasis, cytokines, corticosteroids, cytostatics, phototherapy, genetically engineered biological preparations, infliximab, ustekinumab, secukinumab, apremilast.

На сегодняшний день проблема псориаза приобретает общемедицинский характер, то есть является актуальной не только для дерматологов, а и для врачей разных клинических специальностей, в том числе для семейных врачей.

Псориаз (чешуйчатый лишай) — это хронический рецидивирующий папулезно-сквамозный дерматоз с определяющим значением в его развитии генетических факторов, который характеризуется гиперпролиферацией клеток эпидермиса, нарушением их кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, частым поражением суставов, изменениями в других органах и системах.

Особое внимание к проблеме псориаза обусловлено его распространенностью среди представителей разных рас и национальностей на всех широтах земного шара. Так, заболеваемость населения развитых стран составляет от 3 до 7% и продолжает расти, особенно в детском и молодом возрасте. В России регистрируется около 100000 новых случаев заболевания в год [5]. Изменяется структура контингента больных псориазом: нарастает удельный вес тяжелых и резистентных случаев заболевания.

Летова Валерия Евгеньевна
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
имени И. С. Тургенева»
letova.valeria@yandex.ru

Абдулкаримова Хава Арбиевна
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
имени И. С. Тургенева»
evievegas@yandex.ru

Щукина Серафима Сергеевна
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
имени И. С. Тургенева»
schukina.sima@yandex.ru

Аннотация. Представлен обзор литературы по проблеме изучения патогенетических механизмов псориаза и современных методов лечения этого заболевания. В основе патогенеза лежат гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение дифференцировки кератиноцитов, образование иммунозависимых цитокинов и медиаторов, которые индуцируют воспалительную реакцию в дерме. Одним из наиболее актуальных направлений в терапии псориаза являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). ГИБП непосредственно блокируют ИЛ12/23 либо ФНО- α , угнетая воспаление. Однако недостатком данным препаратов является иммуногенность и, как правило, парентеральное введение, что снижает приверженность пациентов к лечению псориаза. Также рассмотрен новый препарат класса малых молекул, ингибитор фосфодиэстеразы 4 — апремиласт.

Ключевые слова: псориаз, цитокины, кортикостероиды, цитостатики, фототерапия, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, устекинумаб, секукинумаб, апремиласт.

К настоящему времени псориаз рассматривается как системный процесс. Системный характер заболевания подтверждается широким спектром висцеральной патологии, а также нарушением функции важнейших регуляторных систем, таких как иммунная, нервная, эндокринная.

В клинической практике различают два типа псориаза, которые все чаще рассматриваются как отдельные заболевания: псориаз I и II типа. Псориаз I типа связан с системой HLA антигенов (HLA-B13, HLA-B17, HLA-Cw6, HLA-Bw57). Псориаз I типа встречается у 60–65% больных, причем заболевание чаще начинается в возрасте 20–25 лет. Псориаз II типа не связан с системой HLA антигенов и возникает одинаково часто у мужчин и женщин в зрелом и пожилом возрасте.

Будучи генетически детерминированным, псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов, нарушением иммунной системы с образованием иммунозависимых цитокинов и медиаторов, которые индуцируют воспалительную реакцию в дерме.

Среди пусковых механизмов прежде всего имеет значение стресс, наличие инфекционных заболеваний, механическое раздражение кожи в участках порезов, царапин, уколов, расчесов, ожогов или после лекарственных препаратов (β -блокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, интерферона), климатические факторы.

Актуальность проблемы псориаза также связана с нерешенностью вопроса о терапии заболевания.

В течении длительного периода дискутировались, анализировались, подкреплялись лабораторными и клиническими данными многочисленные концепции в отношении этиологии и патогенеза заболевания. Однако до сегодняшнего дня не существует методов лечения, которые бы удовлетворили клиницистов и больных [1].

Лечение псориаза чаще всего является комплексным и включает общую, местную терапию и физиотерапевтические процедуры, однако нередко такие методы лечения, как фотохимиотерапия или селективная фототерапия могут быть в виде монотерапии. При назначении того или иного метода лечения учитывается стадия (прогрессирующая, стационарная, регрессивная), клиническая форма (вульгарная, экссудативная, пустулезная, артропатическая, эритродермическая), тип заболевания (летний, зимний), распространенность процесса, сопутствующие заболевания и возраст. Последние научные разработки позволяют воздействовать на ключевые этапы патогенеза дерматоза, осуществлять полный и безопасный контроль над проявлениями заболевания и возвращать достойное качество жизни пациентам.

В эволюции взглядов на пато- и морфогенез псориаза можно условно выделить три основных этапа. На первом этапе заболевание представляли как воспалительную инфильтрацию кожи. Подходы к лечению заключались в применении рассасывающих мазей (например, нафталин), а также топических и системных кортикостероидов. Наука не стоит на месте, и на сегодняшний день существуют препараты, которые воздействуют на второй основной патологический процесс при псориазе — гиперпролиферацию кератиноцитов. Такими препаратами являются цитостатики, ретиноиды, а также фототерапия [4].

В настоящее время псориазический процесс связывают с аутоиммунным воспалением в дерме. На фоне генетической предрасположенности и действия провоцирующих факторов в дерме происходят следующие процессы:

- 1) активация клеток Лангерганса;
- 2) презентация антигена рецепторам Т-лимфоцитов;
- 3) взаимодействие специфических лигандов клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов;

- 4) активация Т-клеток;
- 5) дифференциация Т-клеток с преобладанием Th1 и Th17;
- 6) продукция Th провоспалительных цитокинов (ИЛ12, ИЛ23, ФНО- α);
- 7) инициация циклического хемокинового каскада в очагах аутоиммунных реакций.

Аутоиммунное воспаление в дерме поддерживает пролиферацию кератиноцитов и сосудистую реакцию в очагах поражения, что формирует псориазические папулы. Эти знания стали основой для разработки новых препаратов, которые влияют непосредственно на аутоиммунные процессы.

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных достижений последних лет для лечения псориаза является разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Используя генно-инженерные биологические препараты, врачи успешно лечат сложные запущенные случаи, в частности, когда у больного тотальное поражение кожи или мутилирующая («обезобразивающая») форма псориазического артрита с выраженными инвалидизирующими костно-деструктивными изменениями [6]. В настоящее время в Российской Федерации в дерматологии зарегистрированы следующие биологические препараты генно-инженерного производства:

- 1) для лечения псориаза, псориазического артрита: инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел);
- 2) для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза: устекинумаб (Стелара); секукинумаб (Козэнтикс);
- 3) для лечения псориазического артрита: голимумаб (Симпони).

Небиологические иммуносупрессивные препараты — метотрексат, циклоспорин А, ацитретин, системная фотохимиотерапия — считаются препаратами первой линии. ГИБП рассматриваются как препараты второй линии в случае неэффективности, непереносимости небиологических иммуносупрессивных препаратов или при наличии противопоказаний к их назначению [2].

Одним из наиболее эффективных препаратов для иммунологической терапии псориаза является устекинумаб — ингибитор интерлейкинов 12/23. Это полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые высокоселективно действуют на ИЛ12, ИЛ23 — ключевое звено в начальном этапе патогенеза. Режим введения — 45 мг подкожно с интервалом между первыми двумя инъекциями 4 недели в сочетании с базисной системной терапией. Применение устекинумаба обосновано с позиций современных представлений о патофизиологии псориаза, поскольку блокирование ИЛ12, ИЛ23 препятствует дифференциации Т-лимфоци-

тов в Th1, Th17, что позволяет разорвать патологический замкнутый круг аутоиммунной активности в дерме [11].

Среди всех иммунологических препаратов, которые применяют при псориазе, можно выделить инфликсимаб и эфализумаб, действие которых было изучено учеными различных стран. Инфликсимаб — это наполовину мышьиные, наполовину человеческие антитела, которые ингибируют фактор некроза опухолей, тем самым, как и устекинумаб, угнетая воспаление. Инфликсимаб вводится внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин в течение не менее 2 часов, с применением инфузионной системы, которая имеет апирогенный фильтр с низкой белковосвязывающей активностью. На 10-й неделе применения площадь поражения уменьшается на 75%. В отличие от устекинумаба, инфликсимаб имеет ряд побочных эффектов — инфекционные осложнения, головная боль, диспепсические расстройства, повышение уровня трансаминаз, осложняет сердечную недостаточность [10].

Эфализумаб — иммунологический препарат, содержащий гуманизированные антитела, который также влияет на аутоиммунные процессы. Эфализумаб вводится 1 раз в неделю подкожно. На 12-й неделе площадь поражения снижается на 31% [7]. Однако данный препарат также имеет ряд побочных эффектов — гриппоподобный синдром, лимфоцитоз, повышение уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, аллергические реакции и т.д.

С 2016 года в РФ зарегистрирован новый ГИБП — секукинумаб (Козэнтикс). Секукинумаб — полностью человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1), который таргетно ингибирует провоспалительный цитокин — интерлейкин-17A (ИЛ-17A), уменьшает степень его взаимодействия с рецепторами ИЛ-17, которые экспрессируются активированными лимфоцитами, кератиноцитами и синовиоцитами, определяющими развитие псориатического процесса, то есть обеспечивает селективное влияние на ключевую причину развития симптомов псориаза и псориатического артрита [9].

Следует отметить то, что клинический ответ ГИБП уменьшается с течением времени и в конечном итоге приводит к приостановке терапии или переключе-

нию на ГИБП другого механизма действия. Это связано с иммуногенностью препаратов, т.е. выработкой антител к биологическим препаратам [8]. Дополнительной сложностью является то, что многие препараты требуют подкожного или внутривенного введения, что наряду с необходимостью постоянного лабораторного контроля из-за высоких осложнений привязывает пациента к лечебному учреждению, не позволяя вести обычный образ жизни.

Решением этой проблемы можно считать новый препарат класса малых молекул, ингибитор фосфодиэстеразы 4 — апремиласт (Отезла) [3]. Удобство перорального приема данного препарата повышает приверженность пациентов к терапии. Благодаря малой молекулярной массе этот препарат попадает внутрь клеток, отвечающих за иммунитет, стимулируя выработку противовоспалительных цитокинов и снижая продукцию провоспалительных факторов, активных при псориазе и псориатическом артрите. В отличие от генно-инженерных биологических препаратов, которые ингибируют отдельные интерлейкины, малые молекулы работают универсально, то есть передача патологического импульса блокируется вне зависимости от того, каким цитокином активирована клетка. Особенность апремиласта в том, что он попадает именно внутрь активированных клеток, не задевая здоровые, и не влияет на иммунный ответ организма, не угнетает иммунитет. Апремиласт показан к применению у взрослых при недостаточном ответе на предыдущую терапию, наличии противопоказаний или непереносимости базовой противовоспалительной терапии, метотрексата или генно-инженерной терапии.

Таким образом, лечение псориаза должно быть комплексным и включать базисную терапию кортикостероидами с иммунологическими препаратами, а также фототерапию. ГИБП воздействуют непосредственно на основное звено в иммунологической реакции и применяются в случае неэффективности, непереносимости небологических иммуносупрессивных препаратов или при наличии противопоказаний к их назначению. Как наиболее перспективный препарат к настоящему времени можно рассматривать ингибитор фосфодиэстеразы 4 — апремиласт, который отличается таблетированной формой выпуска и отсутствием иммуногенности, что повышает приверженность пациентов к терапии псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байтяков В. В. Современная лекарственная терапия псориаза. Ремедиум. 2014; 2: 31–32.
2. Бакулев А. Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. — Вестник дерматологии и венерологии. 2016; 5: 32–38.
3. Мазуров В.И., Трофимов Е. А. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2017; 2: 75–79.

4. Притуло О.А., Рычкова И. В. Новая эра в терапии псориаза. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 2: 227–236.
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М., 2015.
6. Хобейш М. М. Генно-инженерные биологические препараты — против псориаза. Вести медицины. 2014; 3: 18.
7. Coates LC., Kavanaugh A., Mease PJ. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016; 5: 1060–1071.
8. Gniadecki R., Bang B., Bryld LE. et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. Br. J. Dermatol. 2015; 1: 244–252.
9. McInnes IB., Mease PJ., Kirkham B. et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 386: 1137–1146.
10. Menter A., Papp KA., Gooderham M., Pariser DM., Augustin M. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JEADV. 2016; 30: 1148–1158.
11. Ramiro S., Smolen JS., Landewé R. et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2016; 3: 490–498.

© Летова Валерия Евгеньевна (letova.valeria@yandex.ru),

Абдулкаримова Хава Арбиевна (evievegas@yandex.ru), Щукина Серафима Сергеевна (schukina.sima@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева