

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
Список сокращений и условных обозначений.....	8

I. ВВЕДЕНИЕ. АКТУАЛЬНОСТЬ АКТИВНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОАССОЦИИРОВАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ	11
---	-----------

II. ПСОРИАЗ, ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ	12
---	-----------

1. Рекомендации по выбору терапии для пациентов с псориазом, псориатическим артритом в зависимости от степени тяжести, распространенности, локализации, функциональных нарушений и особенностей коморбидного фона	13
2. Терапия псориаза, псориатического артрита генно-инженерными биологическими препаратами и небιологическими селективными (таргетными) средствами... ..	16
3. Особенности скрининга и мониторинга при использовании генно-инженерных биологических препаратов	19
4. Характеристика генно-инженерных биологических препаратов и небιологических селективных (таргетных) средств, применяемых для лечения псориаза, псориатического артрита	23
Инфликсимаб (торговые наименования: Ремикейд*, Инфликсимаб*, Фламмегис*)	23
Адалimumаб (торговые наименования: Хумира*, Далибра*, Эксэмптия*)	33
Этанерцепт (торговые наименования: Энбрел*, Эрелзи*, Этанерцепт ПСК*)	48
Голimumаб (торговое наименование: Симпони*)	60
Цертолизумаба пэгол (торговое наименование: Симзия*)	72
Устекинумаб (торговое наименование: Стелара*)	86
Секукинумаб (торговое наименование: Козэнтикс*)	98
Иксекизумаб (торговое наименование: Талс*)	106

Нетакимаб (торговое наименование: Эфлейра*)	113
Гуселькумаб (торговое наименование: Тремфея*)	120
Рисанкизумаб (торговое наименование: Скайризи*)	125
Тофацитиниб (торговые наименования: Яквинус*, Тофара*)	131
Упадацитиниб (торговое наименование: РАНВЭК*)	149
Апремиласт (торговое наименование: Отелсла*)	163
III. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ	171
Дупилумаб (торговое наименование: Дупиксент*)	173
Упадацитиниб (торговое наименование: РАНВЭК*)	182
IV. ГИДРАДЕНИТ ГНОЙНЫЙ (СУППУРАТИВНЫЙ)	197
Адалimumаб (торговые наименования: Хумира*, Далибра*, Эксэмптия*)	202
V. КРАПИВНИЦА	217
Омализумаб (торговые наименования: Ксолар*, Генолар*)	219
Список рекомендуемой литературы	227
Приложения	243
Приложение 1. Область поражения псориазом и индекс тяжести PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	243
Приложение 2. Расчет площади поражения кожи BSA (Body Surface Area)	245
Приложение 3. NAPSI – индекс тяжести псориазической ониходистрофии	246
Приложение 4. Анкета дерматологического индекса качества жизни (DLQI) (Dermatology Life Quality Index – Finlay, 1994) – оценка функционального показателя качества жизни у больных псориазом	246
Приложение 5. Индексы оценки активности и эффективности терапии псориазического артрита (LEI, DAPSA, DAS, DAS28, BASDAI, PsARC)	247
Приложение 6. Оценка функционального индекса качества жизни у больных псориазическим артритом – анкета оценки здоровья (HAQ)	253

Приложение 7. Индекс SCORAD (степень тяжести атопического дерматита)	257
Приложение 8. Клиническая классификация гидраденита гнойного (суппуративного) по Н. J. Hurley	260
Приложение 9. Шкала оценки тяжести гидраденита гнойного (суппуративного) по К. Sartorius	260
Приложение 10. Шкала оценки тяжести гидраденита гнойного (суппуративного) по индексу PGA (Physician's Global Assessment) — глобальной оценке врача	261
Приложение 11. Оценка эффективности терапии гидраденита гнойного (суппуративного) по шкале HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)	262
Приложение 12. Оценка активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней.	262

I. Введение. Актуальность активного ведения пациентов с иммуноассоциированными поражениями кожи и ее придатков

Высокая распространенность иммуноассоциированных заболеваний в дерматологии [псориаз, атопический дерматит, крапивница, гидраденит гнойный (суппуративный)], неуклонный рост заболеваемости и развитие тяжелых форм, приводящих к ухудшению общего прогноза у пациентов, существенному снижению качества жизни, развитию психологических и социальных проблем, — все эти тенденции придают вопросам патогенеза и терапии данных заболеваний особую актуальность и значимость.

В настоящее время, благодаря знаниям об иммунопатогенезе этих заболеваний, существует возможность лечить пациентов патогенетически обоснованной биологической генно-инженерной и небιологической таргетной терапией. Это позволяет достигать стойкой клинической ремиссии и долгосрочного контроля заболевания, предотвращения инвалидизации, улучшения общего прогноза.

II. Псориаз, псориатический артрит

Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и энтезах, синовиальных оболочках; дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

Одной из тяжелых клинических форм псориаза является псориатический артрит. Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, которое обычно наблюдается у больных псориазом. Согласно современной классификации спондилоартритов, псориатический артрит относят к подгруппе периферических спондилоартритов, при которых наблюдаются, главным образом, воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и иliosакральных сочленениях (сакроилиит).

Псориаз и псориатический артрит оказывают негативное влияние на качество жизни больных и их социальную адаптацию в связи с активным прогрессирующим, в ряде случаев инвалидизирующим поражением опорно-двигательного аппарата и, часто, непрерывно-рецидивирующим, резистентным к проводимой терапии, псориатическим поражением кожи.

Кроме того, при псориазе и псориатическом артрите отмечается повышенный риск развития таких социально-значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, увеит/иридоциклит, болезнь Крона и язвенный колит. Продолжительность жизни пациентов с псориазом, псориатическим

артритом снижена по сравнению с общепопуляционной в среднем на 5–7 лет.

Патогенетической основой развития псориаза, псориатического артрита является активация клеточного иммунитета в коже, синовии и энтезе у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов. Развивающаяся гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6) и хемокины, приводит к дисбалансу ключевых про- и противовоспалительных медиаторов. Этот дисбаланс лежит в основе дебюта заболевания и развития его рецидивов в последующем. Провоспалительные цитокины и хемокины рассматриваются как привлекаемые «мишени», избирательно воздействуя на которые можно контролировать это системное иммуноассоциированное заболевание, добиваться стойкой ремиссии кожного и суставного процессов, улучшать общий прогноз, уменьшая риски коморбидного фона.

1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЛОКАЛИЗАЦИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ КОМОРБИДНОГО ФОНА

Выбор терапии для пациента с псориазом, псориатическим артритом зависит от:

- степени распространенности и тяжести, особенностей локализации псориатического поражения кожи;
- степени тяжести и активности псориатического артрита, наличия факторов неблагоприятного прогноза и функциональных нарушений;
- степени тяжести псориатической ониходистрофии;
- особенностей коморбидного фона;
- степени снижения качества жизни в связи с заболеванием.

Степень тяжести псориатического поражения кожи определяют по:

- индексу общей площади поражения кожи псориазом — **BSA (Body Surface Area, %)** (методика определения и подсчета указанного индекса см. в Приложении 1);

- индексу оценки тяжести и распространенности псориаза — **PASI** (**P**soriasis **A**rea **S**everity **I**ndex) (методика определения и подсчета указанного индекса см. в Приложении 2);
- оценке функционального показателя качества жизни у больных псориазом — дерматологическому индексу качества жизни (**DLQI**) (методика определения и подсчета указанного индекса см. в Приложении 3).

Степень тяжести псориатической ониходистрофии определяется по индексу **NAPSI** (методика определения и подсчета указанного индекса см. в Приложении 4).

Степень тяжести псориатического артрита оценивают по:

- числу болезненных суставов (**ЧБС**) из 68;
- числу припухших суставов (**ЧПС**) из 66;
- энтезиальному индексу **LEI** (**L**eeds **E**nthestis **I**ndex), количеству точек энтезов;
- числу пальцев с дактилитом;
- индексу активности псориатического артрита (**DAPSA**);
- индексу активности анкилозирующего спондилита **BASDAI** (**B**ath **A**nkyl**o**sing **p**ondylitis **D**isease **A**ctivity **I**ndex);
- оценке активности псориатического артрита пациентом и врачом, а также выраженности боли по **Визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм)** или шкале **Likert** (методики определения и подсчета всех вышеуказанных индексов см. в Приложении 5);
- наличию деструктивных изменений при рентгенологическом или магнитно-резонансной томографии;
- функциональным нарушениям;
- качеству жизни больных псориатическим артритом по данным анкеты оценки здоровья (**HAQ**) — оценке функционального индекса качества жизни больных псориатическим артритом (методика определения и подсчета указанного индекса см. в Приложении 6).

Самой часто встречающейся клинической формой заболевания является обыкновенный (вульгарный, бляшечный) псориаз. На сегодняшний день принято оценивать его по степени тяжести на следующие группы:

- легкий псориаз: **BSA** ≤ 10 или **PASI** ≤ 10 и индекс качества жизни **DLQI** ≤ 10 ;
- среднетяжелый и тяжелый: **BSA** > 10 или **PASI** > 10 и индекс качества жизни **DLQI** > 10 .

Для легкого (ограниченного) вульгарного псориаза рекомендуются элиминация провоцирующих факторов и патогенетически обоснован-

ная наружная терапия. В случае резистентности ограниченных псориатических проявлений к наружным средствам возможна комбинация с фототерапией, применение окклюзионных повязок, но, в случае неэффективности, — системная иммуносупрессивная терапия. Определенные локализации ограниченного псориаза, а именно: поражение в области открытых участков кожи, вовлечение в процесс большей части волосистой части головы, гениталий, ладоней и подошв, выраженная ониходистрофия, — могут быть поводом для назначения системного лечения.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза рекомендуются системная иммуносупрессивная терапия и системная фотохимиотерапия. Системная терапия считается обязательной и в случае тяжелых клинических форм, таких как: экссудативный, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит.

Целесообразно раннее назначение системной иммуносупрессивной терапии в случае: активного прогрессирующего полиартрита с факторами неблагоприятного прогноза, наличия высокой активности спондилита, дактилитов, энтезитов с функциональными нарушениями.

В настоящее время доказано, что наличие выраженной псориатической ониходистрофии может быть ранним признаком развивающегося энтезита или периферического артрита, так как в этих случаях воспаление в дорзальном энтезе, дистальном межфаланговом суставе распространяется на прилегающие мягкие ткани и зону роста ногтевых пластинок, ногтевое ложе. Кроме того, наличие выраженной псориатической ониходистрофии может быть связано с большей длительностью псориаза, значительной распространенностью и непрерывно-рецидивирующим характером поражения кожи.

Еще одной клинической проблемой, широко обсуждаемой в последнее время дерматовенерологами и ревматологами, является коморбидность при псориазе. Безусловно, особого внимания заслуживает метаболический синдром — симптомокомплекс, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, абдоминальное ожирение. При наличии метаболического синдрома повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда), особенно у молодых пациентов с тяжелым поражением кожи и активным прогрессирующим псориатическим артритом, что снижает результативность терапии, а также приводит к уменьшению продолжительности жизни.

Согласно современным представлениям, патогенетическая терапия псориаза генно-инженерными биологическими препаратами и, вероят-

но, таргетными небиологическими средствами снижает риск осложненный коморбидного фона, в частности, метаболического синдрома.

Несмотря на то, что весьма детально изучен патогенез этой болезни, лечение ее по-прежнему остается одной из самых сложных и насущных задач дерматологии. Современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовии, энтезе и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами.

2. ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА, ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ И НЕБИОЛОГИЧЕСКИМИ СЕЛЕКТИВНЫМИ (ТАРГЕТНЫМИ) СРЕДСТВАМИ

«Традиционные» средства и методы системной иммуносупрессивной терапии псориаза (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, системная фотохимиотерапия), псориатического артрита (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин) имеют ряд ограничений при назначении. В частности, коморбидные заболевания у больных псориазом, псориатическим артритом (метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника и т.д.) часто являются препятствием для назначения традиционной системной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, не все системные иммуносупрессивные препараты, рекомендованные для лечения псориаза, эффективны при псориатическом артрите, и не все препараты, используемые для лечения псориатического артрита, способствуют разрешению псориатического поражения кожи.

На сегодняшний день одними из наиболее перспективных достижений фармакотерапии в группе иммуносупрессивных средств являются генно-инженерные биологические препараты и небиологические таргетные средства.

Терапия генно-инженерные биологические препараты и селективными (таргетными) иммуносупрессивными средствами отличается от «традиционной» иммуносупрессивной:

- механизмом действия (избирательное воздействие на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза);
- быстрым началом действия и высокой эффективностью;

- возможностью приостановить прогрессию, предотвратить развитие суставных и костных деструкций, инвалидизацию;
- благоприятным соотношением «риск/польза»;
- возможностью долгосрочного контроля над заболеванием.

Генно-инженерные биологические препараты, и небиологические селективные (таргетные) иммуносупрессивные средства, зарегистрированные на территории Российской Федерации к 2023 г. для лечения псориаза, псориатического артрита, можно разделить на следующие группы.

1. ГИБП – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа:

- инфликсимаб (Ремикейд[®], Инфликсимаб[®], Фламмегис[®]);
- адалимумаб (Хумира[®], Далибра[®], Эксэмптия[®]);
- этанерцепт (Энбрел[®], Этанерцепт ПСК[®], Эрелзи[®]);
- голимумаб (Симпони[®]);
- цертолизумаба пэгол (Симзия[®]).

2. ГИБП – ингибиторы отдельных интерлейкинов:

- устекинумаб (Стелара[®]), ингибитор ИЛ-12, -23/p40;
- секукинумаб (Козэнтикс[®]), ингибитор ИЛ-17A;
- иксекизумаб (Талс[®]), ингибитор ИЛ-17A;
- нетакимаб (Эфлейра[®]), ингибитор ИЛ-17A;
- гуселькумаб (Тремфея[®]), ингибитор ИЛ-23/p19;
- рисанкизумаб (Скайризи[®]), ингибитор ИЛ-23/p19.

3. Ингибиторы киназ:

- тофацитиниб (Яквинус[®], Тофара[®]) – ингибитор янус-киназ 1, 2, 3 и тирозин-киназы 2;
- упадацитиниб (РАНВЭК[®]) – ингибитор янус-киназы 1.

4. Ингибитор фосфодиэстеразы:

- апремиласт (Отесла[®]) – ингибитор фосфодиэстеразы 4.

Типичный профиль пациента с псориазом, псориатическим артритом, которому показана терапия ГИБП:

- возраст ≥ 18 лет, кроме: этанерцепта (с 6 лет), адалимумаба (с 4 лет), устекинумаба (с 6 лет), секукинумаба (с 6 лет), иксекизумаба (с 12 лет);
- среднетяжелая или тяжелая форма псориаза (BSA $>10\%$, PASI >10), при неэффективности предшествующей системной иммуносупрессивной небиологической терапии; подразумевается отсутствие улучшения кожного процесса на 50% и более от исходного состояния (т.е. не достигнут PASI 50) или уменьшение индекса качества жизни (DLQI) менее чем на 5 баллов после проведения лечения как минимум одним из следующих методов и средств:

- системная фотохимиотерапия псораленами и длинноволновым ультрафиолетовым излучением А (ПУВА) продолжительностью не менее 4–6 нед;
- метотрексат (доза не менее 15 мг в неделю, продолжительность не менее 6–8 нед);
- циклоспорин (доза не менее 5 мг/кг массы тела в сутки, продолжительность не менее 6–8 нед);
- ацитретин (доза не менее 0,3–0,5 мг/кг массы тела в сутки, продолжительность не менее 6–8 нед);
- апремиласт (доза 60 мг в сутки, продолжительность не менее 6–8 нед);
- тофацитиниб (доза 20 мг в сутки, продолжительность не менее 6–8 нед);
- наличие коморбидных, сопутствующих заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной иммуносупрессивной терапии;
- наличие активного прогрессирующего псориатического артрита с факторами неблагоприятного прогноза: спондилит высокой активности в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом в терапевтических дозах; полиартрит с эрозиями суставов, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии; рефрактерные к стандартной терапии множественные энтезиты или дактилиты с функциональными нарушениями;
- наличие определенных («проблемных») локализаций псориатических элементов (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы; выраженная псориатическая ониходистрофия) и значительное снижение качества жизни (индекс DLQI >15).

Абсолютными противопоказаниями для применения ГИБП следует считать:

- реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- тяжелый инфекционный процесс [сепсис, абсцесс, туберкулез (в том числе, латентный для ингибиторов ФНО- α), или иные оппортунистические инфекции];
- хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV классов по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (The New York Heart Association, NYHA) (для ингибиторов ФНО- α);
- злокачественные новообразования;