Тухбатуллина Р.Г., Латыпова А.Ф.

Некоторые аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России»
(Россия, Казань)

doi: 10.18411/lj-04-2019-211

idsp: ljournal-04-2019-211

Аннотация

В данном обзоре отражены распространенность, заболеваемость хронических дерматозов, характеризующихся хроническими, часто рецидивирующими, ухудшающими качество жизни пациента. Среди хронических дерматозов тяжелым заболеванием является псориаз, доля которого в возрасте 18 лет и старше составляет почти 6%. Псориаз относится к хроническим иммунозависимым заболеваниям с частотой встречаемости до 2-3 % в популяциях стран мира. В статье раскрываются механизмы, лежащие в основе развития болезни и аспекты антицитокиновой терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерные биологические препараты, цитокины, биологическая терапия, эффект «ускользания», моноклональные антитела, устекинумаб (Стелара), инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт.

Abstract

This review reflects the prevalence and incidence of chronic dermatoses characterized by chronic, often recurrent, worsening the patient's quality of life. Among chronic dermatoses, psoriasis is a serious disease, the proportion of which at the age of 18 and older is almost 6%. Psoriasis is a chronic immune-related disease with a frequency of up to 2-3% in populations of countries around the world. The article reveals the mechanisms underlying the development of the disease and aspects of anticytokine therapy using genetically engineered biological preparations.

Key words: psoriasis, genetically engineered biological preparations, cytokines, biological therapy, “escape effect”, monoclonal antibodies, Ustekinumab (Stelara), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), etanercept.

Согласно Майскому Указу Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года» определены национальные цели развития России до 2024 года и в здравоохранении: снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста (до 350 случаев на 100 тыс. населения), смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения), смертности от новообразований, в том числе от злокачественных (до 185 случаев на 100 тыс. населения) и т.д., оптимизация работы медицинских организаций, внедрение инновационных медицинских технологий, а также клинических рекомендаций и протоколов лечения и их использование в целях формирования тарифов на оплату медицинской помощи.

Одним из разделов работы дерматовенерологической службы является оказание специализированной медицинской помощи больным дерматозами. Дерматозы в Российской Федерации распространены во всех возрастно-половых группах населения. Ежегодно прирост дерматозов в целом по России составляет в пределах 5-6 тысяч человек на 100 тысяч населения, из них более 4 тысяч пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом «дерматоз». В 2017 году распространенность и заболеваемость дерматозами в России составили: распространенность 5723, заболеваемость 4098 на 100 тыс. населения, что ниже аналогичных показателей 2013 года соответственно на 12,8 и 7%. Показатель заболеваемости составляет 72 % от общего показателя распространенности дерматозов в России. Заболеваемость дерматозами в настоящее время в РФ остается на

достаточно высоких цифрах. В общей структуре заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки к наиболее распространенным, сложным и тяжелым дерматозам, являющимся хроническими, часто рецидивирующими, ухудшающими качество жизни пациента, относятся атопический дерматит, различные формы экземы, псориаз и ряд других сложных дерматозов. Почти 50 % всех заболеваний, зарегистрированных во всех возрастных группах, приходится на вышеперечисленные дерматозы. С увеличением возраста процентное соотношение в структуре заболеваний постепенно изменяется и уже в возрасте 18 лет и старше доля псориаза составляет почти 6%, экзема увеличивается до 9,5%, контактный дерматит сохраняет прежний уровень -21,3%, атопический снижается до 3,3%[1].

В структуре хронических заболеваний кожи псориаз наиболее распространен и представляет актуальную проблему современной медицины. Псориаз относят к хроническим иммунозависимым широко распространенным заболеваниям, с частотой встречаемости до 2-3 % в популяциях стран мира [2]. В зависимости от течения псориаза около 20% больных бляшечным псориазом имеют среднетяжелую или тяжелую форму, снижение качества жизни, при псориазе средней степени тяжести и тяжелого течения терапевтические назначения не всегда дают желаемого эффекта. Создание новых эффективных лекарственных средств для лечения псориаза основывается на фундаментальных знаниях этиологии и патогенеза псориаза, в отношении которых до сих пор расходятся мнения ученых. Этиология псориаза многофакторная: генетические и внешние факторы, нарушения регуляции адаптивного и врожденного иммунного ответа в коже, пролиферация и дифференцировка кераноцитов. Ученые установили, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60-70%, а доля средовых факторов -30-40%[3]. При псориазе нарушено взаимодействие иммунной системы с кожей, поэтому изучение генетических детерминант позволит рассматривать это заболевание как полигенное, при котором один и тот же фенотип может определяться различными генами, с доказанным эпистазом [4].

Геномный анализ позволил идентифицировать генные локусы на 8 различных хромосомах, ассоциированных с развитием псориаза, названные «генами предрасположенности к псориазу». Основным генетическим детерминантом является PSORS1, который ответственен за 35-50 % всего наследственного компонента в развитии псориаза и находится в области главного комплекса гистосовместимости, управляющего важнейшими иммунными функциями [4,5]. Дополнительно к этому гену при исследовании генетического сцепления были идентифицированы еще 18 потенциальных локусов предрасположенности к псориазу. Многие из них включены в сигнальные пути, а определенные аллели или нарушения их регуляции обнаруживаются у больных псориазом[6]. В настоящее время изучены гены, связанные с барьерной функцией кожи или эпидермальный комплекс дифференциации, адаптационные эпидермальные гены, гены врожденного иммунитета и гены, связанные с иммунным ответом. Однако, ученые до сих пор не могут установить как эти пути взаимодействуют между собой, и разработка препаратов идет в направлении синтеза блокаторов сигнальных путей. При псориазе затрагиваются «гены риска», ответственные, в частности, за продукцию первичных («проксимальных») медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-23, IL-12 [7,8]. В последние годы проводится изучение полиморфизма гена, кодирующего ФНО α , который может быть полезным прогностическим маркером и использоваться в дифференцированном подходе к лечению тяжелых форм псориаза.

Исследователи отмечают роль противовоспалительных цитокинов IL-17, IL-22, IL-23 в формировании псориаза [9,10,11], а также ряд мутаций генов, кодирующих белки кожного барьера, адаптивного и врожденного иммунного ответа [12,13]. Значительная роль в патогенезе псориаза отводится исследованию роли стресса как пускового фактора псориаза [14,15].

Принятие теории аутоиммунной природы псориаза дало толчок бурному развитию генно-инженерных биотехнологий. Прорывом в лечении псориаза является

«биологическая стратегия», опирающаяся на принципы целенаправленного блокирования противовоспалительных цитокинов или иммунокомпетентных клеток с помощью их специфических ингибиторов. Антицитокиновая терапия при псориазе включает следующие аспекты:

- элиминацию патологических Т-клеток;
- блок активации Т-клеток или миграция их в ткани;
- иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2- цитокинов для нормализации дисбаланса Th1/Th2\$
- связывание воспалительных цитокинов.

В настоящее время, начиная с середины 90-х годов XX века, на мировом фармацевтическом рынке одобрено более 30 лекарственных средств на основе моноклональных антител (МАТ). Подобный класс лекарственных средств используется в терапии онкологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний, воспалительных реакций различного генеза, дерматологических заболеваний и др. [16]. Биологические препараты созданы с помощью генно-инженерных методов и представляют собой моноклональные антитела (МАТ), применяемые с терапевтической целью. Существует несколько видов МАТ. Их названия оканчиваются на «-mab» (от англ. monoclonal antibodies): инфликсимаб, адалимумаб и т.д. Различить источник получения таких антител позволяют дополнительные буквы в окончаниях названий препаратов:

- МАТ грызунов оканчиваются на «-омаб»- (-omab);
- химерные -на «-ксимаб»-(ximab);
- гуманизированные –«-зумаб»-(-zumab);
- рекомбинантные человеческие – «-умаб»-(-umab)[16]

Терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) рассматривают в случае, если предварительное базисное лечение было неэффективным в течение планируемого срока приема лекарственного средства (обычно 3-6 мес.) и не была достигнута расчетная минимальная активность заболевания [17].

В отечественной медицинской практике для лечения псориаза разрешены к медицинскому применению следующие биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт [17].

Инфликсимаб — селективный антагонист ФНО- α , представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG, которые на 75% состоят из человеческого и на 25% из мышинового белка. Инфликсимаб показан для лечения взрослых больных псориазом с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению, а также для лечения активного прогрессирующего псориатического артрита.

Адалимумаб -селективное иммуносупрессивное средство — это полностью идентичные человеческим моноклональные антитела, блокирующие активность ФНО- α провоспалительного цитокина, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза. При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы. Препарат вводят подкожно в область бедра или живота.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Устекинумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом[17].

Этанерцепт-первый ингибитор TNF- α , одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в 2002 году для лечения псориаза и псориатического артрита. Он обладает способностью связываться с

растворимыми и трансмембранными молекулами TNF- α и нейтрализовать их. Кроме того препарат нарушает миграцию нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, уменьшая тем самым системную продукцию провоспалительных цитокинов и их последующие эффекты[18,19].

В 2016 году в России был зарегистрирован первый биологический препарат, направленный на блокаду ИЛ -17- секукинумаб, представляющий собой полностью человеческое антитело. По некоторым данным этот препарат превосходит этанерцепт и устекинумаба при лечении пациентов со средне тяжелым и тяжелым вульгарным псориазом[20,21].

При использовании генно-инженерных биологических препаратов выделяют два этапа: 1. индукции, целью которой является определение эффективности и решение вопроса о целесообразности длительного назначения; 2. поддерживающей терапии, цель которой поддержание стойкой и длительной ремиссии. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в Российской Федерации, что позволило ученым получить данные по развитию побочных эффектов, безопасности применения, перехода от одного препарата на другой. Развитие первичной неэффективности, обусловленной генетическими особенностями реципиента, преодолеваются с помощью изменения дозы или режима дозирования ГИБП, комбинации с низкими дозами метотрексата, смены одного ГИБП на другой. Ученые отмечают, что возможно развитие «вторичной неэффективности» или эффекта ускользания, главной причиной которого является выработка организмом реципиента нейтрализующих антител к препарату, что в большей степени касается ингибиторов TNF- α , особенно в долгосрочной перспективе. Однако тяжелые формы псориаза требуют комплексного подхода к терапии, а также персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании клинико-иммунологических показателей [22].

Научные работы ученых демонстрируют большое разнообразие применяемых методов лечения и назначения лекарственных средств при псориазе, однако, в основе лечения при любом заболевании должны лежать принципы доказательной медицины (Evidence Based Medicine). В литературе имеются данные исследований клинико-экономического анализа эффективности применения биологических препаратов для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Проведена оценка эффективности затрат на биологические препараты устекинумаб (Стелара), инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира) для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Назначение устекинумаба (Стелара) является доминирующей схемой лечения данных форм псориаза, будучи одновременно более эффективным и экономичным режимом терапии [23]. Другими авторами проведено фармакоэкономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза, среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии и рекомендуется препарат секукинумаб с клинико-экономической точки зрения в условиях российского здравоохранения [24].

Таким образом, целями и задачами терапии псориаза и псориатического артрита на сегодняшний день являются: чистая или почти чистая кожа, достижение стойкой ремиссии или минимальной активности, предупреждение деструкции костной ткани, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов с применением эффективных лекарственных средств и медицинских технологий.

1. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А. Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению РФ на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению РФ в 2017 году.//Вестник дерматологии и венерологии.-2018:94(5): с.9-25
2. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N.Engl. J. Med. 2009; 361 (12): 496-509
3. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Пониц Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе// Российский журнал кожных и венерических болезней.-2016.-№6.-с.33-38
4. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A., Abdeev R., Moshkovskii S., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. BMC Syst. Biol. 2010;4:41. doi: 10.1186/1752-0509-4-41

5. Duffin K.C., Chandran V., Gladman D.D., Krueger G.G., Elder J.T., Rahman R. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: Update and future direction. *J.Rheumatol.* 2008; 35(7): 1449-1453
6. Pastores., Mascia T., Mariani V., Girolomoni G. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(6): 1365-1374
7. Фролов Е.П. Современные представления об этиологии и патогенезе псориаза // «Кожа»/ под ред. А.М.Чернуха и Е.П.Фролова.-М.: Медицина.-1982.-С.76-139
8. Перламутров Ю.Н., Борденштейн Л.М., Таумин М.Р. Роль эмоционально-вегетативных расстройств в патогенезе псориаза//Псориаз.-М., 1980.-С.39-43
9. Бельтюкова А.С., Хобейш М.М., Соколовский Е.В. Уровень основных цитокинов в крови больных псориазом//Вестник дерматологии и венерологии.-2015.-№5.-С.66-72
10. Cyclosporine in psoriasis: comparison of a 25-year real world Italian experience to current European guidelines /Altomare G., Ayala F., Bardazzi F. / *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2015.
11. Gommans J.M., Van den Hurk J.J., Bergers M. Studies on the plasma membrane of normal and psoriatic keratinocytes. 5 Lectin binding / *Br. J. Dermatol.* 1982. P.317.
12. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003-20016 г.г. //Вестник дерматологии и венерологии.-2017.-N .- с.22-33
13. Юсупова Л. А., Филатова М.А. Современное состояние проблемы псориатического артрита// Практическая медицина.-2013.-N3.-с.24-28
14. Бельтюкова А.С., Хобейш М.М., Соколовский Е.В.Уровень основных цитокинов в крови больных псориазом// Вестник дерматологии и венерологии.-2015.-№5.-С.66-72
15. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015. P.66-73.
16. Боткина А.С., Н.Г.Короткий, В.Н.Короткий. Таргетная терапия псориатической болезни// Клиническая дерматология и венерология.-2018.-Т.17.-№4.-С.18-29
17. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М., 2015.
18. Kivelevitch D., Mansouri B., Menter A. Long-term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics* . 2014; 8: 169-182. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030775>
19. Enbrel(Etanercept) prescribing information.Immunex Corporation , thousand oaks, calif.-2003.
20. 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; 371(4): 326-338
21. Reszke P., Szepietowski J. C. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis, an Update. *Immunotherapy*.-2017: 9(3): 229-238
22. Кубанов А.А., С.И.Свищенко. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом// Вестник дерматологии и венерологии.-№1.-2015.-С.54-61
23. Круглова Л.С. Поливалентные бактериофаги: перспективы применения в дерматологии// Клиническая дерматология и венерология.-№1.-2015.-С.79-84
24. Зырянов С.К. Фармакоэкономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии // Клиническая фармакология и терапия. -2018.-№4.-С.91-97