

На правах рукописи

**Рычкова Ирина Владимировна**

**КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ БОЛЬНЫХ  
ПСОРИАЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ  
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**14.01.10** – кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Притуло Ольга Александровна**

**Официальные оппоненты:** **Бакулев Андрей Леонидович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой дерматовенерологии  
и косметологии ФГБОУ ВО «Саратовский  
ГМУ им. В.И. Разумовского»  
**Хайрутдинов Владислав Ринатович**  
доктор медицинских наук, доцент кафедры  
и клиники кожных и венерических болезней  
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова» МО РФ

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 6 и на сайте: <http://www/cnikvi.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного  
совета, кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

Псориаз – распространенное хроническое, иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, мультифакториальной природы, ведущее значение в развитии которого играют наследственные факторы. В последнее время отмечается увеличение количества больных молодого возраста, рост тяжелых форм псориаза резистентных ко многим видам терапии, которые приводят к инвалидизации, социальной дезадаптации и снижению качества жизни (Знаменская Л.Ф. с соавт., 2012; Кунгуров Н.В. с соавт., 2012; Кубанов А.А. с соавт., 2014, 2015, 2016; Олисова О.Ю. с соавт., 2015, 2016, 2017).

Установлено, что у больных псориазом наличие коморбидных заболеваний, таких как: метаболический синдром, болезнь Крона, сердечно-сосудистая патология, цереброваскулярные заболевания и др., утяжеляют течение псориаза (Kimball et al., 2010; Armstrong et al., 2013; Strohal et al., 2013; Yeung et al., 2013). Встречаемость псориаза в популяции, по данным различных авторов, составляет 1,5% до 5% (Parisi R. et al., 2013; Takeshita J. et al., 2017), а метаболического синдрома – 20-25%, в то же время в мире метаболический синдром у больных псориазом встречается в 2-2,5 раза чаще (Родионова Т.И. с соавт., 2012; Rodriguez-Zьсига M.J.M., Garcьa-Perdomo H.A., 2017). Отмечено, что у 73% пациентов с псориазом имеется хотя бы одно из метаболических нарушений, составляющих метаболический синдром (Takeshita J. et al., 2017).

Псориаз является иммуноассоциированным заболеванием, в развитии которого основная роль отводится Т-клеткам, инициирующим иммунновоспалительный процесс посредством продукции в очагах поражения факторов роста, хемокинов, цитокинов (Fujita H. et al., 2013; Lowes M.A. et al., 2014; Luan L. et al., 2015). Согласно данным литературы, псориаз характеризуется преобладанием цитокинов Th1-клеток (Garcьa-Rodríguez S. et al., 2013; Diani M. et al., 2015; Gisondi P. et al., 2018). Выявлен подтип Т-хелперов – Th17, представляющий собой одну из центральных осей в иммунновоспалительном каскаде при псориазе (Rendon A. et al., 2019; Chiricozzi A. et al., 2019). Благодаря многочисленным исследованиям последних лет (Николашина О.Е. с соавт., 2015), в псориазных очагах выявлены популяции клеток Th1 и Th17 типа, секретирующие цитокины, различные медиаторы воспаления, путем обратной связи приводящие к формированию и персистенции воспаления в псориазных очагах (Олисова О.Ю. с соавт., 2017).

Результаты генетических исследований позволяют рассматривать псориаз как полигенное заболевание, при котором один и тот же фенотип может быть ассоциирован с различными генетическими вариантами (Довжанский С.И., 2006). Есть данные о наличии ассоциации между метаболическим синдромом и полиморфизмом некоторых генов, контролирующих процессы адипогенеза, воспаления, углеводного и липидного обменов. В последнее десятилетие получены данные о наследуемом характере развития абдоминального ожирения, сахарного

диабета, артериальной гипертензии (Кузьмина-Крутицкая С.Р., 2011; Sterry W., 2007). Основываясь на этих данных, можно предположить наличие общих генетических детерминант у псориаза и абдоминального ожирения, но в литературе материала по изучению данного вопроса недостаточно (Махрова И.А., 2011; Garsia-Rodriguez S., 2013).

Кроме того, установлено, что хроническое субклиническое воспаление играет такую же значимую роль в нарушениях обмена веществ, как и при псориазе. В основе патогенеза псориаза, атеросклероза и абдоминального ожирения, лежит дисбаланс цитокинов Th1 и Th17 типов (Monteiro-Sepulveda M. et al., 2015). Жировая ткань секретирует различные медиаторы воспаления, включающие гормоноподобные молекулы – адипокины и некоторые провоспалительные цитокины (интерлейкин IL-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) (Абдельлатиф А.М., 2015; Batya, V. et al., 2006; Lynch M. et al., 2017).

Абдоминальное ожирение является основным компонентом метаболических нарушений, которое включает инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, артериальную гипертензию и неалкогольную жировую болезнь печени, отдельно или вместе составляющих метаболический синдром (МС) (Jung U.J. et al., 2014; Upadhyay J. et al., 2018). Данные мета-анализов показали, что у больных псориазом более чем в два раза выше риск развития метаболического синдрома по сравнению с группой здоровых лиц (Machado-Pinto J et al., 2016, Sanminder S. et al., 2017, Takeshita J. et al., 2017).

Доказано, что абдоминальное ожирение утяжеляет течение псориаза и снижает эффективность системной терапии, в том числе иммуносупрессивной (Takeshita J. et al., 2017).

Изучение патогенетических механизмов ассоциированного течения псориаза и метаболического синдрома остается актуальной задачей дерматологии. В лечении больных псориазом необходим индивидуально ориентированный подход, который бы обоснованно учитывал воздействие не только на псориаз, но и на коморбидную патологию, что в конечном итоге привело бы к повышению эффективности терапии (Кочергин Н.И., 2009; Заблоцкая А.Г., 2015; Соколовский Е.В. с соавт., 2015).

### **Степень разработанности темы исследования**

Среди зарубежных специалистов изучением метаболического синдрома у больных псориазом занимались Gisondi P. et al. (2015), Gelfand J.M. (2006), Mozos I. (2017), Takeshita J. (2017), Rodriguez-Зьсига M.J.M. (2017), которые внесли значимый вклад в изучение патогенеза псориаза и метаболического синдрома, взаимного влияния на тяжесть заболеваний, разработку критериев выбора терапии с коморбидной патологией. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные вопросам коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом (Донцова Е.В. с соавт., 2019,

Хайрутдинов В.Р. с соавт., 2016, 2018; Расин М.С., 2016; Круглова Л.С. с соавт., 2017; Бакулев А.Л. с соавт., 2018 и др.). Авторы сходятся во мнении о наличии общих звеньев патогенеза псориаза и метаболического синдрома и более тяжелом, торпидном его течении. В то же время, работ по комплексной терапии больных псориазом с коморбидными заболеваниями, в том числе получающих генно-инженерную биологическую терапию, явно недостаточно. Как в зарубежных, так и в отечественных клинических рекомендациях не встречаются схемы комбинированной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом.

**Цель исследования:** повышение эффективности терапии больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза с учетом коррекции метаболических нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Определить на основе клинико-лабораторного обследования больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с метаболическим синдромом особенности клинической картины дерматоза.

2. Оценить эффективность генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб у больных псориазом с метаболическим синдромом, установить критерии, влияющие на тяжесть заболевания и снижающие терапевтический ответ на лечение.

3. Исследовать полиморфизм генов лептина G(-2548)A, адипонектина G(276)T и рецептора адипонектина A(+219)T у больных псориазом с абдоминальным ожирением.

4. Разработать, научно обосновать и оценить комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, получающих генно-инженерный биологический препарат, с включением сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита (метформин и сибутрамин).

**Научная новизна исследования**

Выявлены особенности клинической картины и течения псориаза у больных с метаболическим синдромом: поздняя манифестация заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, торпидность к системной иммуносупрессивной терапии, приверженность высыпаний к крупным складкам, гениталиям, редкое поражение ногтевых пластин, более высокая частота коморбидных заболеваний.

Определены критерии, влияющие на степень тяжести псориаза и снижающие эффективность терапии: индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (при диастолическом АД выше 90 мм рт. ст и/или систолическом АД выше 140 мм рт. ст.), инсулинорезистентность, дислипидемия.

Впервые выявлена ассоциация между риском развития абдоминального ожирения у пациентов с псориазом и носительством генотипа АА, аллеля А полиморфизма G(-2548)А гена лептина, а также генотипа АА и аллеля А гена рецептора адипонектина-2 А(+219)Т. Генетическое исследование изучаемых полиморфизмов у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать развитие абдоминального ожирения, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения таких пациентов.

На основании выявленных клинико-биохимических показателей научно обоснован и предложен метод комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, повышающий эффективность терапии больных со среднетяжелым, тяжелым течением псориаза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В сравнении с пациентами без метаболического синдрома показано негативное влияние избыточной массы тела на тяжесть псориаза у пациентов, находящихся на терапии препаратом устекинумаб.

Выявлены прогностические факторы – однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные в генах лептина G(-2548)А, рецептора адипонектина-2 А(+219)Т, позволяющие прогнозировать развитие абдоминального ожирения у больных псориазом.

Учитывая клинические, биохимические показатели разработан и внедрен в клиническую практику патогенетически обоснованный алгоритм обследования, комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, заключающийся в использовании метформина и сибутрамина, повышающий эффективность терапии у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования с использованием клинических, лабораторных, молекулярно-генетических, статистических методов.

Диссертационное исследование выполнено с соблюдением всех требований национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Особенности клинической картины псориаза у больных с метаболическим синдромом явились: позднее начало заболевания, отсутствие сезонности обострений, приверженность локализации в области крупных складок и кожи гениталий, более редкое поражение ногтевых пластин, наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, эндокринной систем, частые нарушения пуринового обмена.

2. Установлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом, и носительством генотипа AA, а также аллеля А полиморфизма G(-2548)A гена лептина, аллеля А и генотипа AA гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T.

3. Комплексная терапия больных псориазом с метаболическим синдромом, включающая метформин и сибутрамин, в отличие от монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом, повышает терапевтическую эффективность лечения.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практику ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края, лечебный и учебный процессы кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно проведен скрининг пациентов с псориазом, разделение на группы согласно дизайна исследования, обследование больных, назначение терапии и оценка эффективности проводимого лечения. На основании полученных результатов диссертант сформировал базу данных, выполнил статистический анализ, сформулировал основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертации**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, объемом проанализированного материала. Определение биохимических показателей и изучение полиморфизма молекулярно-генетических маркеров проводилось на сертифицированном оборудовании. Полученные данные обработаны с помощью адекватных методов статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях: «Первые всероссийские дебаты по псориазу и псориатическому артриту» (Калининград, 2016); III Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма (Севастополь, 2017); VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа» (Казань, 2017); V Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма» (Алушта, 2019).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 10 печатных работ в журналах, из них 7 в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации

основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», собственных результатов исследования, отраженных в двух главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 34 таблицами. Список литературы содержит 283 источника, в том числе 90 работ отечественных и 193 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 68 пациентов с распространенным вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, получавших терапию генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб. Определение полиморфизма молекулярно-генетических маркеров было проведено у 227 больных псориазом, находящихся в регистре больных псориазом и 100 здоровых лиц. Проводилось исследование однонуклеотидного полиморфизма промоторной области лептина, с целью выявления встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина, адипонектина и рецептора адипонектина-2 у больных псориазом с абдоминальным ожирением и без него.

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование на базе ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», структурное подразделение Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедры дерматовенерологии и косметологии г.Симферополь, ГБУЗ РК «Клинического кожно-венерологического диспансера», г.Симферополь.

Исследование состояло из двух этапов: периода терапии в течение 24 месяцев и периода последующего наблюдения продолжительностью не менее 2-х лет, (Рисунок 1). Клинический мониторинг проводился 1 раз в 3 месяца.

Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом обследовании и лечении, давал информированное согласие на участие в исследовании.



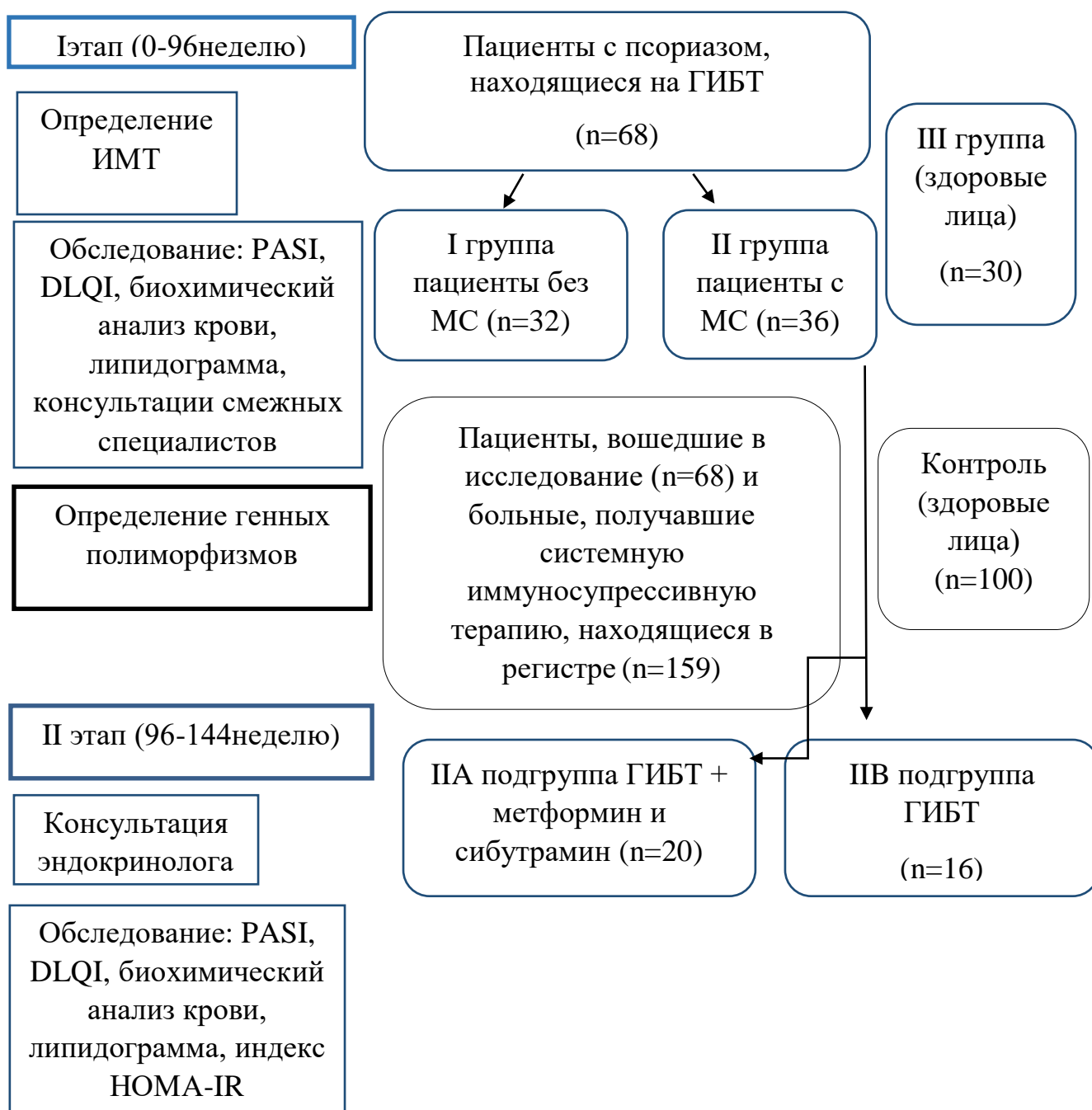


Рис.1 – Дизайн исследования

Для исследования на первом этапе с 0 по 96 неделю терапии были сформированы две группы больных:

– группа I – больные псориазом без метаболического синдрома, получавшие 45 мг препарата устекинумаб для подкожного введения (n=32);

– группа II – больные псориазом с метаболическими нарушениями (масса тела >100 кг), получавшие 90 мг препарата устекинумаб для подкожного введения (n=36);

– контрольную группу составили 30 здоровых доноров, сопоставимые по возрасту и гендерным признакам.

Проводилось динамическое наблюдение клинической эффективности терапии, изменений биохимических показателей в ходе лечения.

II этап – наблюдение с 96 по 144 неделю терапии, где больные псориазом с метаболическим синдромом разделены на 2 подгруппы:

– ПА подгруппа – больные псориазом с метаболическим синдромом после консультации эндокринолога, находящиеся на ГИБТ (устекинумаб) получали сахароснижающие препараты и регуляторы аппетита (метформин и сибутрамин) (n=20);

– ПВ подгруппа – больные псориазом с метаболическим синдромом, получавшие монотерапию устекинумабом (n=16). Всем пациентам проводилось динамическое наблюдение клинической эффективности и изменений биохимических показателей в ходе терапии.

Пациентам II группы была назначена низкокалорийная диета, рекомендованы умеренные физические нагрузки.

Оценка эффективности терапии проводилась на 0, 24, 48, 72, 96, 120, 132, 144 неделях терапии.

Генно-инженерная биологическая терапия препаратом устекинумаб проводилась по схеме: 0 неделя, через 4 недели, 1 раз в 12 недель п/к.

**Для диагностики метаболического синдрома** вычисляли индекс массы тела (ИМТ) и использовали следующие критерии: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин; артериальная гипертензия при диастолическом АД выше 90 мм рт.ст и/или систолическом АД выше 140 мм рт.ст; дислипидемию диагностировали, если уровень общего холестерина был выше 5,2 ммоль/л, триглицеридов – выше 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – менее 1,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л, определяли индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR).

**Оценка степени тяжести и эффективности терапии** проводилась по индексу PASI: лёгкая степень до 9,9 баллов PASI, средняя степень – от 10 до 19,9 баллов, тяжёлая – 20-72 баллов; дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – анкета заполнялась самим пациентом до и после терапии. Пациенты оценивали свое состояние от 0 до 30 баллов (анкета состояла из 10 вопросов), общее количество баллов суммировалось.

**Методы исследования:** сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования, определение молекулярно-генетического полиморфизма исследуемых генов.

**Лабораторные методы исследования:** в динамике проводилось исследование белкового, липидного и пуринового обменов, определение инсулинорезистентности. Для оценки инсулинорезистентности использован

индекс НОМА-IR. Исследование проведено путём фотодиметрических (ХС, ХС-ЛПВП, ТГ) и турбидиметрических (ХС-ЛПНП, СРБ, индекс атерогенности) методов; для определения нарушения пуринового обмена определяли показатели мочевой кислоты – на анализаторе биохимическом модульном Stat Fax 3300 (Awareness Technology, Inc., США) на реагентах той же фирмы.

**Определение молекулярно-генетического полиморфизма исследуемых генов:** ДНК выделяли с помощью фенол-хлороформной методики. Однонуклеотидные полиморфизмы исследуемых маркеров определяли, используя методику аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентными зондами в реальном времени на приборе «CFX-96» фирмы «BioRad Laboratories» (Соединенные Штаты Америки). Реакция проводилась в объеме 25 мкл, режим амплификации:  $1 \times 95^\circ/5$  мин,  $45 \times (95^\circ/15$  с –  $58^\circ/50$  с). Синтез праймеров и зондов осуществлен в научно-производственной компании «Синтол» (Москва).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакетов программы Microsoft Excel XP, программного обеспечения STATISTICA 7.0, MedCalc. Анализ данных на нормальное распределение был произведён при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Д. Агостина-Пирсона. Параметрические данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Непараметрические данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Стьюдента, двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями по Фишеру. При сравнении групп друг с другом по количественным признакам использовали U-тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## **Результаты исследования и их обсуждение**

**Клиническая характеристика обследуемых больных.** Под наблюдением находилось 68 пациентов среднетяжелым, тяжелым псориазом, в возрасте от 18 до 68 лет. Соотношение по полу: 22 женщины (32,0%) и 46 мужчин (68,0%). Исследуемые группы (группа I и группа II) были сопоставимы по возрасту, клиническим характеристикам заболевания. Средний показатель индекса PASI больных I группы составил  $29,7 \pm 9,33$ , II группы –  $32,1 \pm 11,2$ ; индекс массы тела больных I группы –  $25,05 \pm 2,7$ , II группы –  $33,9 \pm 4,8$

Проведенный анализ показал, что начало заболевания у больных I-й группы приходилось преимущественно на юношеский и молодой возраст от 9 до 35 лет. Наибольшее количество больных II-й группы указывало на начало заболевания в зрелом возрасте от 41 до 59 лет (Рисунок 2).

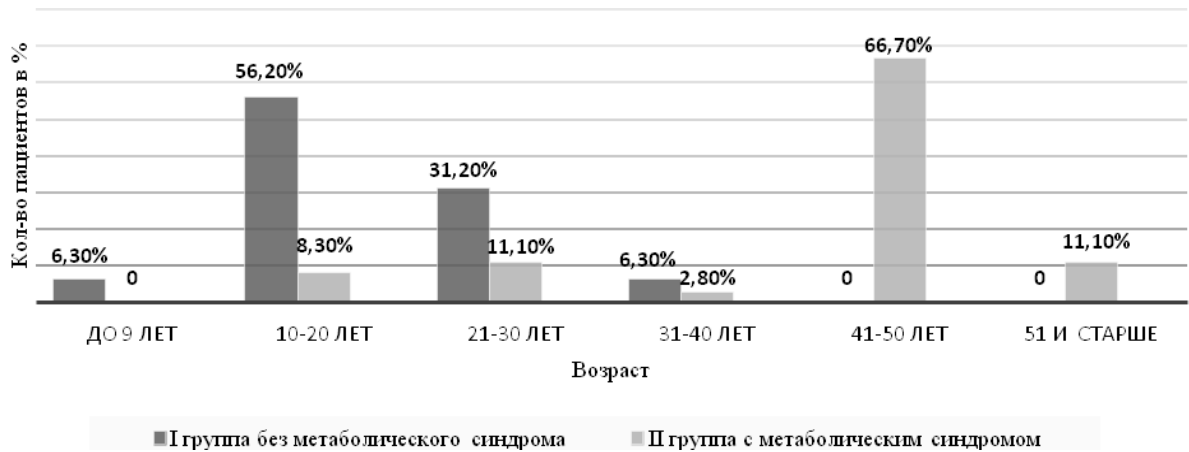


Рисунок 2 – Дебют заболевания у больных псориазом с и без метаболического синдрома

Неэффективность системной иммуносупрессивной терапии (метотрексат, циклоспорин) регистрировалась у 20 (62,5%) больных I группы и у 31 (86,1%) пациента II группы, кроме того на фоне лечения, у больных II группы дерматоз характеризовался торпидностью к проводимой терапии и быстрым рецидивированием.

Анализ преимущественной локализации высыпаний показал особенности клинических проявлений у больных псориазом с метаболическим синдромом. Как видно из представленных данных на рисунке 3, для больных с метаболическим синдромом характерна приверженность высыпаний в области крупных складок (88,9%) и кожи гениталий (16,6%), более редкое поражение ногтевых пластинок (47,2%) в сравнении с больными без метаболического синдрома.



Рисунок 3 – Локализация высыпаний у больных псориазом в обеих группах

Из коморбидной патологии у больных псориазом с метаболическим синдромом наиболее часто встречались заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов регистрировались в два раза чаще, чем у больных псориазом без метаболического синдрома (32 (88,9%) и 14 (43,7%) соответственно), (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Коморбидная патология, выявленная у больных в обеих группах

У больных II-й группы частота калькулезного холецистита, дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза печени регистрировалась в 1,5 раза чаще, чем у больных псориазом без метаболического синдрома (23 (64,0%) и 13 (40,6%), соответственно) ( $p < 0,01$ ). Частота инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа превышала в два с половиной раза во II-й группе больных по сравнению с пациентами I-й группы (29 (80,5%) и 11 (34,3%) соответственно) ( $p < 0,001$ ).

При исследовании уровня мочевой кислоты у 16 (44,4%) пациентов II-й группы отмечено повышение ее концентрации, что позволило выделить подагру как сопутствующую патологию у больных с метаболическим синдромом, тогда как у больных I-й группы подагра выявлена всего у 3 (9,3%) больных ( $p < 0,01$ ).

При изучении однонуклеотидного полиморфизма гена лептина G(-2548)A выявлено, что частота аллеля A промоторной области полиморфизма G(-2548)A гена лептина у 100/226 (44,2%) пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> была выше, чем у 68/228 (29,8%) пациентов с индексом массы тела  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (OR=1,87, 95% CI: 1,27–2,75, Se=0,88, Sp=0,66;  $p < 0,05$ ). Анализ распределения генотипов полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов, страдающих псориазом с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> в сравнении с больными псориазом с

ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> 42/113 (37,2%) и 15/114 (13,2%) соответственно (OR=3,9, 95% CI: 2,01–7,58, Se=0,74, Sp=0,68; p<0,05). При этом частота аллеля А полиморфизма А(+219)Т гена рецептора адипонектина у 127/226 (56,2%) пациентов с индексом массы тела≥30,0 кг/м<sup>2</sup> была выше, чем у 66/228 (28,9%) пациентов с индексом массы тела<30 кг/м<sup>2</sup> (OR=3,15, 95% CI: 2,13–4,64, Se=0,66, Sp=0,62; p<0,05). Таким образом, полученные данные показывают, что полиморфные гены липидного обмена вовлечены в развитие абдоминального ожирения у больных псориазом. Выявление аллеля А в промоторной области (-2548) гена лептина и аллельного сочетания АА в экзоне гена рецептора адипонектина-2 у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать развитие абдоминального ожирения, что необходимо учитывать при индивидуальном подборе терапии и определении тактики ведения больного.

Проведенный анализ показал, что терапевтическая эффективность препарата устекинумаб в ходе лечения была выше у пациентов псориазом без метаболического синдрома. Индекс PASI у пациентов I группы с 0 по 96 неделю терапии уменьшился с 29,7±9,33 до 2,5±0,85, в 11,8 раз, у пациентов II группы с 32,1±11,2 до 8,4±1,08, в 3,8 раза, что послужило основанием для рекомендации пациентам с метаболическим синдромом после консультации эндокринолога низкокалорийной диеты и коррекции образа жизни.

На 24 неделе терапии PASI75 в первой группе регистрировался у 31 (96,8%), во второй – 33 (91,7%) (p<0,05), на 72 неделе терапии PASI75 в первой группе отмечался у 31 (96,8%), во второй – 30 (83,3%) (p<0,01), на 96 неделе терапии PASI75 в первой группе – 30 (93,7%), во второй – 26 (72,2%) (p<0,01). На 120 неделе терапии PASI75 в первой группе отмечалось у 31 (96,8%), во второй группе – 28 (77,7%). На 144 неделе терапии PASI75 – у 32 (100%) пациентов I группы и у – 31 (86,1%) пациента II группы, (Рисунок 5, б).

На 24 неделе терапии PASI90 в первой группе достигнут у 26 (81,2%), во второй – 15 (41,6%) (p<0,001). На 48 неделе терапии у пациентов I группы PASI90 – 24 (75%), во II – 20 (55,5%) (p<0,01), на 72 неделе терапии PASI90 в первой группе – 23 (71,8%), во второй – 5 (13,9%) (p<0,001). На 96 неделе терапии PASI90 в первой группе отмечался у 21 (65,6%), во второй – 4 (11,1%) (p<0,001), на 120 неделе терапии PASI90 в первой группе – 21 (65,6%), во второй – 7 (19,4%) (p<0,001), на 144 неделе PASI90 в первой группе регистрировался у 25 (78,1%), во второй – 19 (52,7%) (p<0,05), (Рисунок 5).

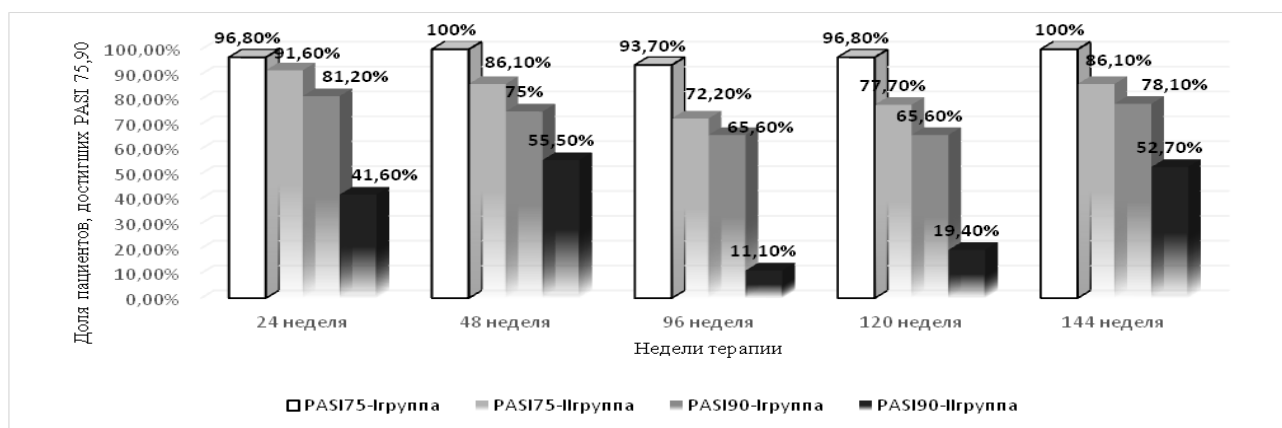


Рисунок 5 – Доля пациентов в процентах, достигших PASI75, 90 в I и во II группах

Таким образом у больных псориазом с метаболическим синдромом показатели PASI75 и PASI90 не достигали значений таких как у больных без МС, очевидно, что метаболический синдром поддерживает системное субклиническое воспаление, достижение необходимых показателей возможно только при коррекции метаболических нарушений.

Основной целью лечения псориаза наряду с достижением клинической эффективности терапии является и повышение качества жизни пациентов.

В ходе терапии в обеих группах регистрировалось достоверное снижение индекса DLQI к 144 неделе в первой группе –  $0 \pm 0,4$ , во второй –  $1 \pm 0,79$  ( $p < 0,01$ ), (Рисунок 6). В отношении влияния проводимой терапии на качество жизни пациентов было установлено, что наиболее выраженное улучшение качества жизни больных псориазом с МС по индексу DLQI имело место при совместном применении генно-инженерного биологического препарата, сахароснижающего средства и регулятора аппетита.

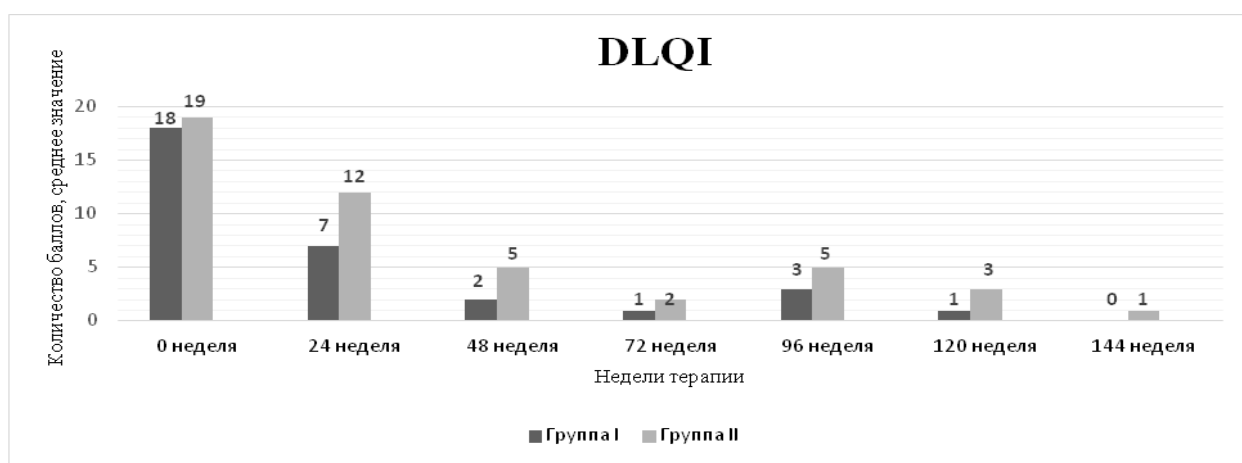


Рисунок 6 – Динамика индекса DLQI (баллы) у больных псориазом в обеих группах

При сравнении маркеров воспаления (СРБ и СОЭ) в обеих группах отмечалось снижение показателей в ходе терапии: в I-ой группе на 0 неделе СРБ и СОЭ составили  $3,98 \pm 3,55$  и  $21,16 \pm 3,6$ , во II-ой группе  $7,49 \pm 4,83$  и  $22,81 \pm 5,22$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, на 48 неделе терапии в I группе –  $1,16 \pm 0,34$  и  $12,28 \pm 2,31$ , во II-ой группе  $3,01 \pm 0,46$  ( $p < 0,01$ ) и  $13,03 \pm 1,54$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, на 96 неделе терапии в I группе –  $2,3 \pm 0,03$  и  $11,84 \pm 1,75$  ( $p < 0,01$ ), во II-ой группе  $5,49 \pm 0,15$  и  $18,64 \pm 2,33$  ( $p < 0,001$ ) соответственно.

На 144 неделе терапии показатели СРБ и СОЭ в I группе –  $0,6 \pm 0,01$  и  $7,8 \pm 2,41$ , во II-ой группе  $1,4 \pm 0,21$  и  $11,4 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Выявлены статистически значимые различия по уровням холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, индексу атерогенности между пациентами I и II групп ( $p < 0,001$ ). У пациентов II группы выявлено повышение липидного спектра в сравнении с пациентами I группы.

В ходе терапии отмечалось повышение показателей мочевой кислоты у пациентов II группы на 96 неделе –  $421,36 \pm 6,22$  ( $p < 0,001$ ), I группы –  $375,41 \pm 7,95$  ( $p < 0,001$ ). Данные выявленные в ходе исследования свидетельствуют что гиперурикемия может быть ассоциирована с артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением, и, как следствие, повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии.

У пациентов II-ой группы в ходе терапии отмечались повышенные показатели глюкозы в крови на 0 неделе терапии –  $7,8 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ), на 96 неделе терапии –  $7,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), на 120 неделе –  $5,8 \pm 0,17$  ( $p < 0,001$ ), на 144 неделе учитывая диету и комбинированное лечение показатели уровня глюкозы в крови снижаются –  $5,5 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

Всем пациентам также проведено исследование по влиянию коморбидных состояний на тяжесть псориаза и терапевтическую эффективность лечения. В I-ой группе больных псориазом без метаболического синдрома не было выявлено корреляционной связи между коморбидными состояниями тяжестью псориаза и эффективностью терапии ( $p > 0,05$ ).

Во II-ой группе больных псориазом с метаболическим синдромом установлена корреляционная связь между следующими показателями: абдоминальным ожирением (ИМТ  $> 35$ ) и индексом PASI ( $r = 0,61$ ) ( $p < 0,001$ ), индексом атерогенности  $> 5$  и индексом PASI ( $r = 0,49$ ) ( $p < 0,001$ ), инсулинорезистентностью (индекс НОМА-IR  $> 3$ ) и индексом PASI ( $r = 0,63$ ) ( $p < 0,001$ ), артериальной гипертензией ( $> 90$  и  $140$  мм рт. ст.) и индексом PASI ( $r = 0,50$ ) ( $p < 0,001$ ).

Лечение метаболического синдрома, в частности абдоминального ожирения, вероятно уменьшает тяжесть псориаза и повышает эффективность долгосрочной терапии. В связи с этим: пациентам с метаболическим



синдромом совместно с эндокринологом назначалась низкокалорийная диета, сахароснижающий препарат и регулятор аппетита (метформин и сибутрамин), коррекция образа жизни.

Больным выдавали методические рекомендации по изменению образа жизни и питания. В зависимости от индекса массы тела после консультации эндокринолога проводилась медикаментозная терапия метаболического синдрома ПА подгруппы, (Таблица 1).

Таблица 1 – Медикаментозная терапия метаболического синдрома ПА подгруппы после консультации эндокринолога

Препараты	ИМТ >30≥34,9	ИМТ≥35
Метформин	1000 мг вечером	1500 мг вечером
Сибутрамин	10 мг утром	15 мг утром

При комбинированном лечении эффективность терапии достоверно выше у пациентов в ПА подгруппе: на 120 неделе терапии индекс PASI75 в ПА подгруппе достигли 19 (95%) пациентов, в ПВ подгруппе – 9 (56,25%) ( $p<0,01$ ), на 132 неделе терапии PASI75 в ПА подгруппе – 20 (100%), в ПВ подгруппе – 10 (62,5%) ( $p<0,05$ ), на 144 неделе PASI75 в ПА подгруппе – 20 (100%), в ПВ подгруппе PASI75 – 11 (69%) ( $p<0,05$ ), (Рисунок 7).

На 120 неделе терапии индекс PASI90 в ПА подгруппе – 5 (25%), в ПВ подгруппе – 2 (12,5%) ( $p<0,05$ ), на 132 неделе терапии PASI90 в ПА подгруппе – 12 (60%), в ПВ подгруппе – 5 (31,25%) ( $p<0,01$ ), на 144 неделе PASI90 – в ПА подгруппе – 14 (70%), в ПВ подгруппе PASI90 – 5 (31,25%) ( $p<0,01$ ), (Рисунок 7).

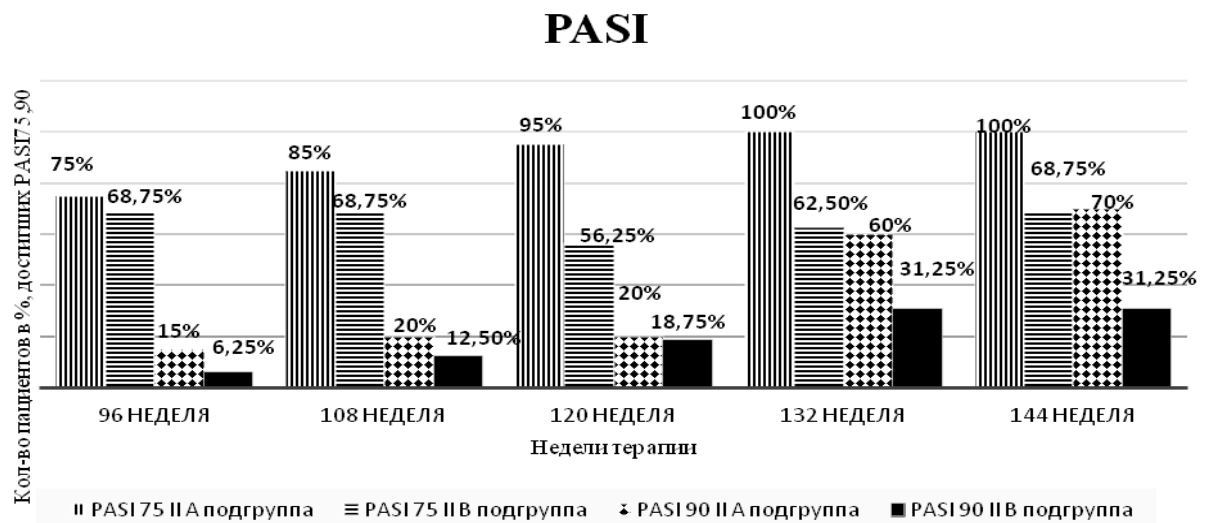


Рисунок 7 – Доля пациентов в процентах, достигших PASI75, 90 в ПА и ПВ подгруппах

Исходя из результатов анализа, видно повышенный индекс массы тела является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, утяжеляет клиническую картину псориаза

При оценке индекса массы тела на 108 неделе терапии в ПА и ПВ подгруппах статистически значимых различий не наблюдалось:  $38,92 \pm 4,56$  и  $39,28 \pm 5,21$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, на 144 неделе комплексной терапии ИМТ в ПА подгруппе –  $25,51 \pm 3,46$ , в ПВ подгруппе –  $35,79 \pm 4,86$  ( $p < 0,05$ ), (Рисунок 8).

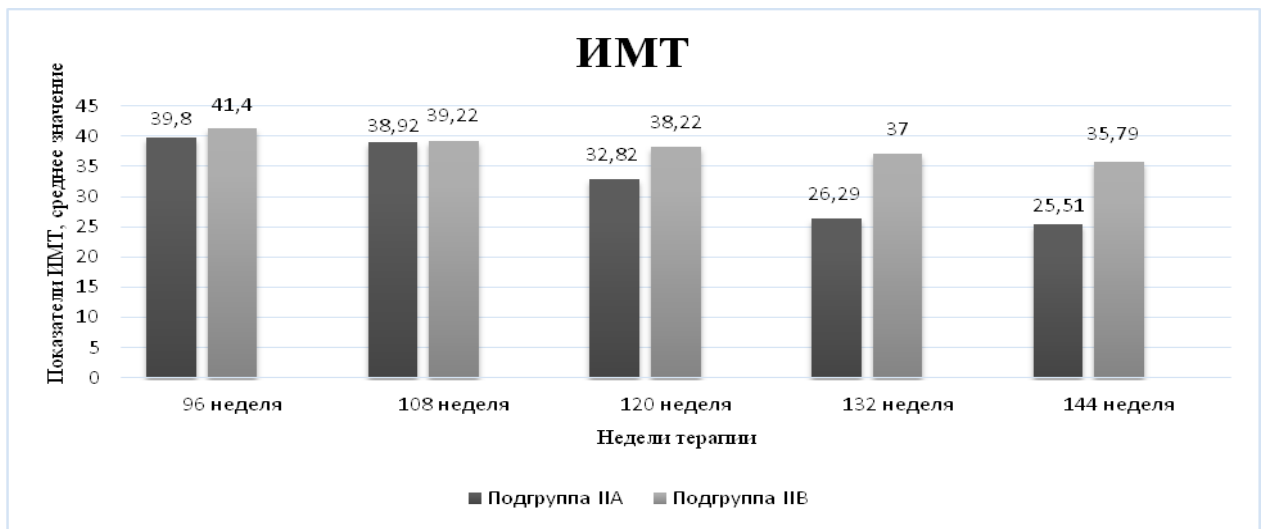


Рисунок 8 – Динамика индекса массы тела у больных псориазом в ПА и ПВ подгруппах

В зависимости от метода лечения большой интерес представляет изменение биохимических показателей метаболического синдрома. Отмечались статистически значимые различия по уровням триглицеридов и холестерина между пациентами ПА и ПВ подгрупп ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

Так уровень триглицеридов у пациентов в ПА подгруппе на 108 неделе терапии составил  $3,08 \pm 0,12$  у пациентов в ПВ подгруппе –  $3,07 \pm 0,11$  ( $p > 0,05$ ), на 144 неделе терапии –  $2,5 \pm 0,09$  и  $3,03 \pm 0,13$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Уровень холестерина у пациентов ПА подгруппы на 108 неделе терапии составил  $6,41 \pm 0,1$  у пациентов ПВ подгруппы –  $6,4 \pm 0,07$  ( $p > 0,05$ ), на 144 неделе терапии –  $5,85 \pm 0,05$  и  $6,08 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На 108 неделе терапии в ПА и ПВ подгруппах статистически значимых различий по уровню глюкозы в крови не наблюдалось:  $7,0 \pm 0,1$  и  $6,9 \pm 0,19$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, на 144 неделе терапии в ПА подгруппе –  $5,0 \pm 0,04$ , в ПВ подгруппе –  $6,1 \pm 0,06$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

В ходе терапии у больных псориазом с метаболическим синдромом, получавших комплексное лечение отмечалось снижение показателей индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), на 108 неделе комплексного лечения

индекс НОМА-IR у пациентов ПА подгруппы составил  $3,28 \pm 0,09$ , в ПВ подгруппе –  $3,58 \pm 0,07$  ( $p > 0,05$ ), на 144 неделе терапии –  $2,43 \pm 0,13$  и  $3,01 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ) соответственно, что влияет на снижение риска развития сахарного диабета у больных псориазом, (Рисунок 9).

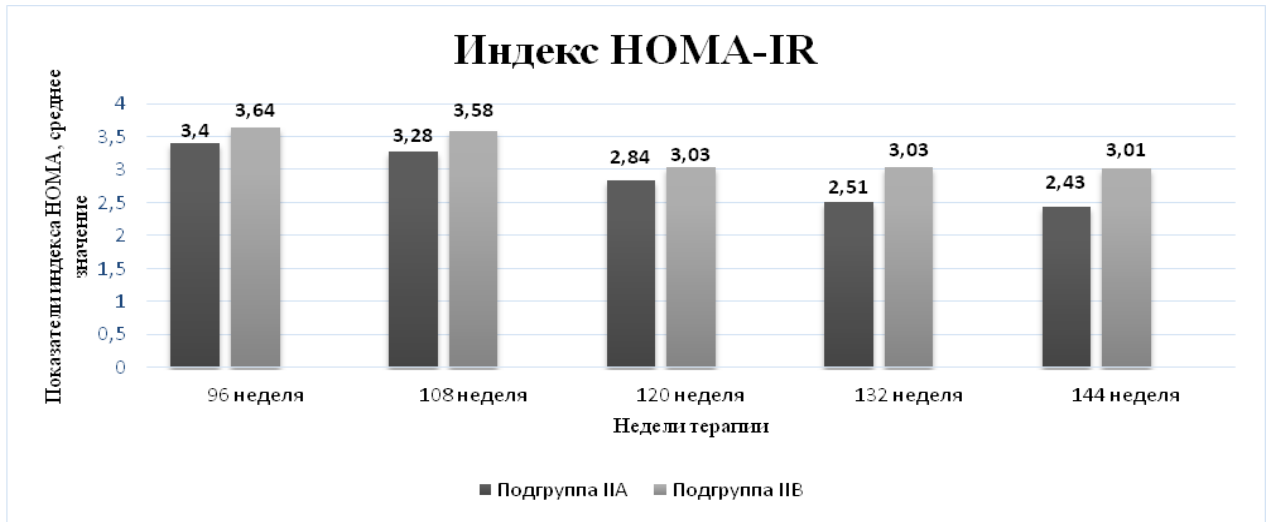


Рисунок 9 – Динамика индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) у больных псориазом в ПА и ПВ подгруппах

На основании проведенного исследования установлено, что терапевтическая эффективность устекинумаба у больных псориазом без метаболического синдрома выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом. По-видимому, избыточно развитая белая жировая ткань у пациентов с метаболическим синдромом является мощным дополнительным источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, поддерживающих воспалительный процесс в пораженной коже, что снижает эффективность терапии.

Установлена ассоциация между более низкой эффективностью терапии больных псориазом с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением ( $ИМТ > 35$ ) ( $r = 0,61$ ), индексом атерогенности  $> 5$  ( $r = 0,49$ ), индексом НОМА-IR  $> 3$  ( $r = 0,63$ ), артериальной гипертензией ( $> 90$  и  $140$  мм.рт.ст.) ( $r = 0,50$ ) ( $p < 0,001$ ).

Предложенный комплексный метод лечения, включающий метформин и сибутрамин, у больных псориазом с метаболическим синдромом на терапии препаратом устекинумаб показал достаточно убедительные данные, повышающие терапевтическую эффективность для данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. На основе анализа клинической картины больных псориазом с метаболическим синдромом выявлены следующие особенности: слабая связь с генеалогическим анамнезом, позднее начало заболевания (после 40

лет), преимущественная локализация высыпаний в области крупных складок (88,9%) и гениталий (18%), более редкое поражение ногтевых пластин (47,2%), непрерывно-рецидивирующее течение, неэффективность системной иммуносупрессивной терапии, наличие одного или нескольких коморбидных заболеваний. При анализе лабораторных показателей у больных псориазом с МС выявлены следующие особенности: дислипидемия, повышенный индекс атерогенности  $>5$ , гиперхолестеринемия, гиперурикемия, повышенный индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR  $>3$ ).

2. Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без метаболического синдрома – 30 (93,7%) пациентов достигли PASI75 к 96-ой неделе лечения, чем у больных с МС – 26 (72,2%) ( $p < 0,01$ ), соответственно. 65,6% пациентов без МС достигли PASI90 к 96-ой неделе лечения и 11,1% больных с МС ( $p < 0,001$ ). DLQI к 96 неделе терапии у пациентов без метаболического синдрома –  $3 \pm 0,22$ , у больных с МС –  $5 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ). Критериями, снижающими терапевтическую эффективность устекинумаба и влияющими на тяжесть псориаза, являются коморбидные состояния: абдоминальное ожирение (ИМТ  $>35$ ) ( $r = 0,61$ ), индекс атерогенности  $>5$  ( $r = 0,49$ ), инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR  $>3$ ) ( $r = 0,63$ ), артериальная гипертензия ( $>90$  и  $140$  мм рт. ст.) ( $r = 0,50$ ) ( $p < 0,001$ ).
3. Выявлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом и носительством аллеля А (OR=1,87, 95% CI: 1,27–2,75, Se=0,88, Sp=0,66;  $p < 0,05$ ), генотипом AA (OR=2,51, 95% CI: 1,13–5,59, Se=0,89, Sp=0,63;  $p < 0,05$ ) полиморфизма G(–2548)A гена лептина. Обнаружена ассоциация между носительством аллеля А и генотипом AA (OR=3,15, 95% CI: 2,13–4,64, Se=0,66, Sp=0,62;  $p < 0,05$ ), (OR=3,9, 95% CI: 2,01–7,58, Se=0,74, Sp=0,68;  $p < 0,05$ ) гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T и риском развития абдоминального ожирения у больных псориазом.
4. Разработан и внедрен комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, получающих генно-инженерный биологический препарат (устекинумаб), с включением метформина (у пациентов с ИМТ  $>30$  в дозе 1000мг/сут; 1500мг/сут при ИМТ  $>35$ ) и сибутрамина (у больных с ИМТ  $>30$  в дозе 10мг/сут; 15мг/сут при ИМТ  $>35$ ). Терапевтическая эффективность комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом была выше – PASI75 достигли 20/20 (100%) пациентов, чем без включения метформина и сибутрамина – PASI75 достигли 11/16 (69%) ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных вульгарным псориазом с ИМТ>30 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести на терапии генно-инженерными биологическими препаратами рекомендовано проведение комплексного биохимического исследования сыворотки крови: липопротеинового спектра (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), острофазовых белков (СОЭ, СРБ), индекса НОМА-IR с целью раннего выявления и своевременной коррекции инсулинорезистентности.

2. Исследование однонуклеотидного полиморфизма G(-2548)A гена лептина, и A(+219)T рецептора адипонектина-2 у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать вероятность развития абдоминального ожирения, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения данных пациентов.

3. Больным вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, находящихся на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, при выявлении кластера расстройств, входящих в метаболический синдром, а именно: абдоминального ожирения, гипергликемии, дисбаланса липопротеинового профиля, рекомендовано совместно с эндокринологом назначение лекарственных препаратов из группы сахароснижающих средств и регуляторов аппетита (метформина и сибутрамина) в дозе 1000 мг/сут. – при ИМТ>30; 1500 мг/сут. – при ИМТ>35 и 10 мг/сут. – при ИМТ>30; 15 мг/сут. – ИМТ>35, соответственно, до снижения до уровня целевых показателей.

4. Пациентам с вульгарным псориазом среднетяжелой/тяжелой степени тяжести, получающих генно-инженерные биологические препараты, при обнаружении нарушений липидного спектра и положительного индекса НОМА-IR целесообразно назначение диспансерного динамического наблюдения врачом-дерматовенерологом, терапевтом (кардиологом) и эндокринологом, выполнение контрольных исследований липидного статуса и индекса НОМА-IR с частотой 1 раз в 6 месяцев.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Притуло О.А. Современные представления о патогенезе псориаза / О.А. Притуло, И.В. Рычкова // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т.20, № 1. — С. 141 – 153.**
2. **Притуло О.А. Новая эра в терапии псориаза / О.А. Притуло, И.В. Рычкова // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т.20, № 2. — С. 227 – 236.**
3. Rychkova I V. Prevalence of alleles and genotypes with G(2548)A polymorphism of the leptin gene in psoriatic patients with obesity / I.V. Rychkova, O.A. Pritulo, A.S. Zhukov, V.A. Shevchenko // Abstract of 27th

- European Academy of Dermatology and Venereology Congress. — Paris, 2018. — P1836.
4. Rychkova I V. Experience of the use of ustekinumab on patients with psoriasis and metabolic syndrome / I.V. Rychkova, O.A. Pritulo // Abstract of 27th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. — Paris, 2018. — P0424.
  5. Рычкова И.В. Встречаемость аллелей и генотипов полиморфных генов лептина G(-2548)A, адипонектина G(276)T и рецептора адипонектина A(+219)T у больных псориазом, страдающих алиментарным ожирением / Рычкова, И.В., Пritуло О.А., Малый К.Д. // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2019. — Т.66, № 2. — С. 24 – 27.
  6. Рычкова И.В. Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт / И.В. Рычкова, О.А. Пritуло // Вестник дерматологии и венерологии. — 2018. — Т.94, № 5. — С. 77 – 81.
  7. Рычкова И.В. Эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом с метаболическими нарушениями / И.В. Рычкова, О.А. Пritуло // Медицинский совет. — 2019. — № 5. — С. 128 – 131.
  8. Рычкова И.В. Разрывая круг патогенеза метаболического синдрома, возможно ли повысить эффективность терапии у больных псориазом? / И.В. Рычкова, О.А. Пritуло, Э.Э. Яшлавская // Крымский терапевтический журнал. — 2019. — № 2. — С. 55 – 59.
  9. Рычкова И.В. Фенотипические признаки метаболического синдрома у больных псориазом / И.В. Рычкова, О.А. Пritуло, А.С. Веремьев // Крымский терапевтический журнал. — 2019. — № 3. — С. 36 – 40.
  10. Рычкова И.В. Возможности прерывания лечения в долгосрочной терапии препаратом устекинумаб у больных псориазом / И.В. Рычкова, О.А. Пritуло // XIII Российская научно-практическая конференция «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»: Тезисы научных работ. — СПб., 2019. — С. 110 – 112.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АД – артериальное давление  
 ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия  
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ИМТ – индекс массы тела  
 МС – метаболический синдром  
 ОТ – объем талии  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

ХС-ЛПВП – холестерин-липопротеины высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеины низкой плотности

DLQI – The Dermatology Life Quality Index

НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности)

PASI – Psoriasis Area and Severity Index

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alfa



Рисунок 10 – Алгоритм ведения больных псориазом с метаболическим синдромом на генно-инженерной биологической терапии