

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

СВИЩЕНКО СВЕТЛАНА ИГОРЕВНА

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМИ И ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА С
УЧЕТОМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

14.01.10 - кожные и венерические болезни

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

А.А. Кубанов

Москва - 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1. Современные представления о патогенезе псориаза.....	10
1.1. Роль цитокинов при псориазе.....	11
1.2. Методы системной терапии больных псориазом.....	19
1.3. Антицитокиновые препараты для лечения больных псориазом.....	24
1.3.1. Адалимумаб (Хумира) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом.....	24
1.3.2. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечение больных псориазом и псориатическим артритом.....	26
1.3.3. Устекинумаб (Стелара) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом.....	28
1.4. Метотрексат (Методжект) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Характеристика обследованных групп пациентов.....	33
2.2. Лабораторные методы исследования.....	51
2.2.1. Метод xMAP – исследование содержания циркулирующих цитокинов с использованием моноклональных антител.....	51
2.3. Статистические методы.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	
3.1. Клинические результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновыми (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) и цитостатическим (метотрексат) препаратами.....	53
3.1.1. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Адалимумаб.....	54
3.1.2. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Инфликсимаб.....	62

3.1.3. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Устекинумаб.....	69
3.1.4. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Метотрексат.....	74
3.2. Сравнительная оценка клинической эффективности антицитокиновых (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) и цитостатического (метотрексат) препаратов.....	78
ГЛАВА 4. Динамика уровня цитокинов в процессе лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновыми и цитостатическим препаратами.	
4.1. Результаты сравнительного изучения уровня цитокинов у больных псориазом и здоровых добровольцев.....	86
4.2. Результаты изучения уровня цитокинов у больных псориазом в зависимости от степени заболевания и наличия поражения суставов.....	89
4.3. Анализ динамики экспрессии цитокинов в сыворотке крови больных псориазом.....	92
4.4. Анализ динамики экспрессии цитокинов в сыворотке крови больных псориазом, с учетом тяжести заболевания и поражения суставов.....	101
4.4.1. Динамика уровня экспрессии цитокинов с учетом тяжести заболевания.....	101
4.4.2. Динамика уровня экспрессии цитокинов с учетом поражения суставов.....	108
4.5. Определение критериев персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больных псориазом.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- IL** - интерлейкин
- IFN- γ** - интерферон гамма
- TNF- α** – фактор некроза опухоли альфа
- ICAM-1** - молекула межклеточной адгезии
- VEGF** - фактор роста эндотелия сосудов
- ИФА** - иммуноферментный анализ
- Th1** - Т-лимфоцит-хелпер первого типа
- Th17** - Т-лимфоцит-хелпер 17 типа
- VCAM-1** - Vascular cell adhesion protein 1(молекула межклеточной адгезии)
- Индекс PASI** – индекс степени тяжести и распространенности псориаза
- хМАР-технология** (Multiple Analytes Profiling) – метод одновременного определения нескольких аналитов в биообразцах, основанный на лазерной проточной флуориметрии с использованием микросфер

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи (Lebwohl, 2003).

В настоящее время признана важная роль иммунных механизмов в патогенезе псориаза (Gottlieb A. et al., 2008, Liu Y. et al., 2008).

Ключевая роль в развитии псориаза отводится цитокинам, которые представляют собой низкомолекулярные гликопротеины, биологические эффекты которых опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы. К свойствам, объединяющим цитокины в самостоятельную систему регуляции, относятся взаимозаменяемость биологического действия, плейотропизм, отсутствие антигенной специфичности действия, саморегуляция и формирование цитокиновой сети. (Симбирцев А.С., 2002).

В результате многочисленных исследований, показано наличие в псориазных очагах поражения различных хемокинов и факторов роста, а также избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , и TNF- α , как в коже, так и в сыворотке крови больных псориазом (Zaba LC. et al., 2007; Boniface K. et al., 2007; Lowes MA. et al., 2008; Pietrzak et al., 2008; Harper EG. et al., 2009; Johansen C. et al., 2009). Отмечена значительная роль в патогенезе псориаза ряда новых молекулярных факторов цитокиновой природы. К числу таких молекул относятся, в частности IL -15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 и другие (Heidenreich R., Sken M., Ghoreschi K., 2009; Henno A., et al., 2009).

Таким образом, в настоящее время патогенетически обоснованными методами лечения псориаза - являются препараты, представляющие собой высокоспецифичные моноклональные антитела, блокирующие провоспалительные цитокины.

Наиболее широкое применение в практике врачей-дерматологов нашли средства, блокирующие TNF- α (адалимумаб, инфликсимаб), а также блокаторы IL -12 и IL -23 (устекинумаб).

Однако, несмотря на высокую эффективность вышеперечисленных препаратов, неоднократно подтвержденную многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями (Короткий Н.Г., 2003, Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al., 2005; Soegaard-Madsen L., Johansen C., Iversen L., Kragballe K., 2010, Матушевская Ю.И. и соавт., 2008), имеются пациенты, у которых не удается достичь выраженного клинического эффекта при лечении антицитокиновыми препаратами (Ryan C. et al., 2010; Gedebjerg A. et al., 2012).

Данное обстоятельство вызывает необходимость поиска новых подходов к назначению антицитокиновой терапии больных псориазом. Поэтому определение предикторов, позволяющих прогнозировать эффективность назначаемого антицитокинового препарата у конкретного больного псориазом до начала терапии, позволит оптимизировать и персонализировать терапию больных.

В связи с этим **целью** настоящего исследования явилась разработка персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом иммунологических показателей.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку эффективности применения антицитокиновых препаратов (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) и метотрексата в лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

2. Определить уровень экспрессии цитокинов (IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, IL-18), молекул межклеточной адгезии и фактора роста сосудистого эндотелия (ICAM-1, VEGF) у больных

среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при наличии или отсутствии поражения суставов.

3. Изучить динамику экспрессии цитокинов, молекул межклеточной адгезии и фактора роста сосудистого эндотелия в сыворотке крови больных псориазом, получавших антицитокиновые препараты.

4. Определить критерии персонализированного подхода к антицитокиновой терапии больных псориазом.

Научная новизна работы

Впервые с использованием современного многопараметрического метода xMAP проведено сравнительное изучение широкой панели цитокинов, молекул межклеточной адгезии и фактора роста сосудистого эндотелия в процессе лечения больных псориазом антицитокиновыми препаратами – адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб. Впервые определены молекулярные критерии персонализированного подхода к антицитокиновой терапии больных псориазом биологическими препаратами адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб.

Практическая значимость работы

На основании результатов проведенных исследований впервые показано, что при лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновые препараты адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб оказывают более выраженный и быстрый клинический эффект в сравнении с цитостатическим препаратом метотрексат; при этом наиболее высокая вероятность достижения выраженного клинического результата имеется у больных, получающих биологический препарат устекинумаб.

Результаты проведенных исследований позволили впервые разработать персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом иммунологических показателей, что может быть использовано в клинической практике. Основой для прогнозирования эффективности биологической терапии и персонализации терапии

отдельными антицитокиновыми препаратами у больных псориазом может являться уровень экспрессии цитокинов, определяемый до лечения: при лечении препаратом инфликсимаб - уровень экспрессии TNF- α , IL-31, IL-4 и IL-6; при лечении препаратом устекинумаб - уровень экспрессии IL-31 и ICAM; при лечении препаратом адалимумаб - уровень экспрессии IL-31 и IL-6.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Антицитокиновые препараты (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) в лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза оказывают достоверно более выраженный клинический эффект в сравнении с метотрексатом.

2. У больных с тяжелыми формами псориаза имеется тенденция к повышению уровня экспрессии IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, IL-18, фактора роста сосудистого эндотелия VEGF, по сравнению с больными со среднетяжелыми формами заболевания.

3. У больных псориазом при наличии поражения суставов достоверно повышен уровень цитокинов IL-6 и IL-11 по сравнению с пациентами без поражения суставов.

4. Разработан персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии препаратами адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб больным среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом иммунологических показателей.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения клинической дерматологии и в учебный процесс в системе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Предложенный автором персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, основанный на

определении уровня экспрессии цитокинов до начала терапии применяется в клинической практике ГУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер», Клинике кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены на Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа (Краснодар, 2012), на Конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2012), на XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, 3 из них в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертационной работы, по результатам которого подготовлен литературный обзор. Определены критерии включения пациентов в исследование, разработан дизайн исследования.

Автором осуществлен отбор больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, лечение пациентов антицитокиновыми и цитостатическим препаратами, проведена оценка эффективности терапии на разных этапах лечения, с использованием индекса PASI. Полученные автором результаты систематизированы, проанализированы и статистически обработаны. Разработан персонализированный подход к назначению антицитокиновых препаратов на основании изучения изначального уровня цитокинов в сыворотке крови больных.

Сформулированы выводы, установлены научная новизна и практическая значимость результатов проведенных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав с описанием данных литературы и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 19 отечественных и 148 зарубежных источников. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 25 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современные представления о патогенезе псориаза

В последнее время в этиологии и патогенезе псориаза доказано участие иммунной системы, при этом ключевая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам и провоспалительным цитокинам. По данным различных авторов патологический процесс в коже больных псориазом начинается с активации кератиноцитов неизвестным стимулирующим фактором (бактериальная или вирусная инфекция, механическое повреждение, стресс, алкоголь и т.д.) (Stern A.S., et al., 1996; Nestle F., et al., 2009; Lowes M.A et al., 2007). Поврежденные кератиноциты выделяют интерлейкины TNF- α , (IL)-1 β , IL-6, которые активируют антигенпрезентирующие клетки Лангерганса (Nestle F. et al., 2009). Последние мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где активируют Т-лимфоциты с последующей презентацией им антигена, связанного с молекулой главного комплекса гистосовместимости, при взаимодействии специфических пар лигандов на их поверхности (Jariwala S.P. 2007).

Под влиянием IL-12 и IL-23 активированные Т-лимфоциты в лимфатических узлах дифференцируются в Th1 и Th17 типа (Chien A.L. et al., 2009; Jariwala S.P. 2007; Кубанова А.А. и соавт. 2010). Активированные Th1-лимфоциты мигрируют в кожу, где TNF- α , производимый кератиноцитами и активированными дендритными клетками, облегчает диапедез Т-лимфоцитов в дерму и эпидермис (Philipp S. et al., 2006).

TNF- α индуцирует инфильтрацию кожи иммунными клетками путем индукции хемокинов и увеличения молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов кожи. Th1 типа клетки, помимо TNF- α , вырабатывают ИФ- γ , а Th17 – IL-17 и IL-22 (Jariwala S.P., 2007). Синтезируемые цитокины воздействуют на поверхностные рецепторы кератиноцитов, клеток Лангерганса, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток сосудов и индуцируют, в свою очередь, продукцию IL-1 β , -2, -6, -7, -8, -15, -18, TФР- β , эндотелиального фактора роста, молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1; а также приводят к гиперпролиферации кератиноцитов, рециркуляции в кожу Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, неоангиогенезу (Chien A.L., Elder J.T., et al., 2009; Cordoro K., Feldman S., 2007; Gillitzer R. et al., 1996; Griffiths S. et al., 2009). В ответ на эту цитокиновую активацию кератиноциты и другие клетки продуцируют иммунные медиаторы, которые стимулируют и усиливают воспалительные реакции в коже (Lowes MA, et al., 2007).

1. 1. Роль цитокинов при псориазе

Цитокины представляют собой биологически активные белки, которые регулируют рост, функции и дифференциацию клеток, участвуют в процессах воспаления, апоптоза, адгезии. Цитокины осуществляют короткодистантные межклеточные и межсистемные взаимодействия и по данным различных авторов известно от 150 до 300 полипептидных веществ относящихся к цитокинам.

Отмечено, что в развитии псориаза важную роль играет подтип Т-хелперов – Th17, секретирующий IL-17 и IL-22, продукция которых связана с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза (Nakajima K., 2012).

Одними из патогенетически значимых цитокинов в развитии псориаза считаются провоспалительные цитокины IL-12 и IL-23. Секретируемые в регионарных лимфатических узлах CD11c⁺ дендритными клетками IL-12 и

IL-23 состоят из двух связанных дисульфидными связями гликозилированных белковых субъединиц. Их общая p40 субъединица гетеродимеризуется в p35 субъединицу, создавая IL-12 и в p19 субъединицу, создавая IL-23. Эти цитокины реализуют свой иммунный эффект в регионарных лимфатических узлах через взаимодействие с рецепторным комплексом, экспрессируемым на поверхности CD4⁺ Т-клеток или натуральных киллеров (NK-клетки). IL-12 и IL-23 через их общую p40 субъединицу присоединяются к β 1 цепи рецептора IL-12 (IL-12R β 1), осуществляя первичное цитокин-рецепторное взаимодействие.

В пораженной псориазом коже присутствует популяция дендритных клеток (sIa⁺DC), характеризующаяся наличием модифицированной адгезионной молекулы CD162, которая является основным лигандом селектинов. Популяция дендритных клеток sIa⁺DC в пораженной коже составляют треть от всех CD11c⁺ дендритных клеток. Именно эти дендритные клетки индуцируют дифференцировку Th1-клеток в регионарных лимфатических узлах (Gunther C., 2011).

Специфичность сигнала осуществляется путем связывания с уникальной субъединицей рецептора каждого цитокина: IL-12p35 связывается с IL-12R β 2, а IL-23p19 – с IL-23R и происходит иницирование внутриклеточного сигнального каскада, с последующей активацией несущих рецепторы клеток (Parham C., 2002; Presky DH, 1996).

Информационные РНК (иРНК) IL-12 и IL-23 определяются в пораженной псориазом коже (Lee E., 2004; Yawalkar N., 1998). В модели псориаза на мышах с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью блокирование IL-12, используя анти-p40 антитела, показало отсутствие развития псориазических очагов поражения, что позволило предположить возможную эффективность терапевтического использования этого блокирующего эффекта (Hong K., 1999).

IL-23 производится дендритными клетками и макрофагами. Он активирует Th17 клетки, стимулируя их пролиферацию и служит одним из

ключевых регуляторов цитокинов при псориазе (Blauvelt A., 2008). IL-23 также способен стимулировать экспрессию TNF- α в макрофагах. В очагах псориазического поражения отмечена значительная экспрессия IL-23 и его рецептора (Tonel G. et al., 2010). Известно, что IL-23 стимулирует синтез TNF- α и IL-22, поэтому его высокий уровень экспрессии рассматривается в качестве причинного фактора возникновения псориаза (Chan JR. et al., 2006). IL-23, как полагают, важен для привлечения в кожу увеличенной популяции активированных CD 4+клеток, характеризующихся выработкой IL-17, IL-17F, IL-6, TNF- α (Langrish CL. et al., 2005).

IL-23/Th17, как полагают, имеет решающее значение в патогенезе псориаза, а его ингибирование, по-видимому, главную роль в достижении терапевтического эффекта (Coimbra S. et al., 2010). Это также подтверждается ассоциацией полиморфизма гена IL23R с риском развития псориаза (Caron F. et al., 2007) и терапевтическим эффектом моноклональных антител, которые связываются с p40 субъединицей IL-23 и IL-12 (Luo J. et al., 2010).

Опубликованные результаты многочисленных исследований демонстрируют, что у больных псориазом увеличено количество как Th17 клеток, так и экспрессия информационных РНК цитокинов (IL-17A; IL-17F; TNF- α ; IL-21; и IL-22) и хемокинов (CCL20) (Zaba LC. et al., 2007; Harper EG. et al., 2009; Johansen C. et al., 2009; Lowes MA. et al., 2008; Boniface K. et al., 2007). При псориазе цитокин IL-17A в основном индуцирует продукцию цитокинов и хемокинов кератиноцитами (Harper EG. et al., 2009; Nograles KE. et al., 2008; Albanesi C. et al., 2000), в то время как IL-22 индуцирует пролиферацию кератиноцитов и продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами (Zheng Y. et al., 2007; Wolk K. et al., 2006; Liang SC. et al., 2006; Sa SM. et al., 2007).

IL-23 благоприятствует пролиферации Th17 клеток и, как результат, продукции IL-22 и IL-6, что в свою очередь стимулирует пролиферацию кератиноцитов (Watanabe H, et al., 2009). Основными функциями IL-6 являются участие в росте и дифференциации дермальных и эпидермальных

клеток, участие в созревании гематопоэтических стволовых клеток, а также прямая стимуляция миграции Т-клеток в эпидермис. Известно, что при псориазе IL-6 является триггером для гиперпролиферации кератиноцитов (Белова О.В. и соавт., 2008), а также способствует миграции Т-клеток в эпидермис (Зими́на И.В. и соавт., 1994).

IL-17 при участии IL-22 способствует нейтрофильной инфильтрации кожи с образованием типичных микроабсцессов Мунро участием (Watanabe H. et al., 2009).

IL-22, цитокин семейства IL-10, опосредует перекрестные взаимодействия между иммунной системой и эпителиальными клетками, индуцирующими эпидермальную гиперплазию; он индуцирует провоспалительный ответ, в виде продукции цитокинов, хемокинов и острофазных белков многими типами клеток, и регулирует выработку антимикробных белков кератиноцитами, а также дифференцировку и миграцию кератиноцитов (Wolk K. et al., 2006). IL-22 считается цитокином Th17 клеток. Однако, недавние исследования показали, что IL-22 может быть синтезирован отдельным подсемейством Т-клеток, подсемейство Th22, индуцированными клетками Лангерганса и дендритными клетками (Eyerich S. et al., 2009). Активация IL-22 не требует TGF- β и, хотя IL-6 и IL-23 стимулирует IL-22 *in vitro* (Zheng Y. et al., 2007), только IL-23 представляется необходимым в *in vivo* для активации IL-22 (Zheng Y. et al., 2008).

Образование IL-22 непосредственно индуцированное IL-23 и IL-22 может вызвать акантоз и воспаление дермы, индуцированные IL-23 (Zheng Y. et al., 2007), который предполагает наличие некой зависимости между этими цитокинами. Продукция IL-22 активируется в пораженной псориазом кожей (Boniface K. et al., 2005), а его концентрация в периферической крови повышена по сравнению со здоровыми лицами (Coimbra S. et al., 2010; Wolk K. et al., 2006). Это свидетельствует о том, что IL-22 играет важную роль в патогенезе псориаза.

В исследовании Wolk K. с соавторами продемонстрирована прямая

корреляционная зависимость между концентрацией в плазме крови IL-22 и тяжестью псориаза (Wolk K. et al., 2006). Более того, содержание IL-22 коррелирует с содержанием IL-20, что соответствует с IL-22-индуцированной продукцией IL-20 кератиноцитами (Wolk K. et al., 2009). Это позволяет предположить, что IL-22 и его нижеследующий медиатор IL-20 играют важную роль в заключительных этапах развития псориаза.

К медиаторам Th17 относятся IL-1, IL-6 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), который стимулирует дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в активированные клетки памяти Th17.

IL-23, еще один посредник, усиливающий пролиферацию Th17-клеток (Van den Eijnden S. et al., 2005). *In vivo* индукция Th1 клеток, вероятно, зависит от продукции IL-12, в то время как индукция клеток Th17 зависит от IL-6 и IL-23 (Langrish CL. et al., 2005).

IL-6, вероятно организует сигнальный путь “нижеследующих” цитокинов, которые совместно с TGF- β усиливают ROR γ t-зависимую дифференцировку клеток Th17 (Zhou L. et al., 2007). Орфанный ядерный рецептор ROR γ t - первый транскрипционный фактор специфично экспрессируемый Th17 клетками (Ivanov II. et al., 2006). IL-6 индуцирует экспрессию IL-21, в результате чего усиливается индукция рецепторов для IL-21 и IL-23 в наивных CD4⁺Т-клетках. Эффекты IL-6 и IL-21 зависят от STAT3- транскрипционного фактора, необходимого для дифференциации клеток Th17 *in vivo*. STAT3 также требуется для экспрессии ROR γ t (Mathur AN. et al., 2007). IL-21 и IL-23 индуцируют ROR γ t, который совместно с STAT3 усиливает экспрессию IL-17 (Zhou L. et al., 2007).

IL-11 - цитокин, обладающий противовоспалительной активностью, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, снижает наработку провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-12p40, IL-6 и TNF α , INF γ и ICAM-1, повышает уровень IL-5 и IL-4, переключая ответ с Th1 типа на Th2 тип

Показан повышенный уровень IL-11 в биоптатах кожи больных псориазом. (Asadullah K. et al., 2002).

IL-4 - противовоспалительный цитокин, который снижает выработку провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF α , стимулирует образование ICAM-1 и регулирует экспрессию VCAM-1, было показано, что при псориазе наблюдается гиперэкспрессия рецепторов IL-4 (Prens E. et al. 1996).

IL-17, продуцируется CD4⁺ клетками, получившими название Th17 клетками, является важным компонентом в формировании и поддержании воспаления, так как он индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, главным образом, эндотелиальными клетками и макрофагами. Он также стимулирует синтез IL-8 (Pietrzak AT. et al., 2008), который избыточно экспрессируется в очагах псориазического поражения кожи (Chan JR. et al., 2006). Информационная РНК IL-17 была обнаружена в коже больных псориазом (Teunissen MB. et al., 1998). Кроме того, было выявлено увеличение концентрации в крови IL-17 у больных псориазом и показана прямая корреляционная зависимость с тяжестью псориаза (Arican O. et al., 2005; Caproni M. et al., 2009).

Мобилизация и дегрануляция нейтрофилов, гистологический маркер псориазических повреждений, формируются под воздействием IL-8, который продуцируется кератиноцитами. IL-8 также мобилизует и активирует Т-лимфоциты, натуральные киллеры (NK-клетки) и базофилы. В дополнение к их хемотаксисным способностям в мигрирующих иммунных клетках, IL-8 индуцирует ангиогенез и влияет на несколько функций кератиноцитов, включая пролиферацию (Pietrzak AT. et al., 2008). Повышенные концентрации IL-8 были зарегистрированы у больных псориазом (Arican O. et al., 2005; Jacob SE. et al., 2003; Abanmi A. et al., 2005; Coimbra S. et al., 2010).

Важная роль отводится также молекулам межклеточной адгезии ICAM-1 (intracellular adhesion molecule), которые осуществляют взаимосвязь между

клетками, обеспечивают их перемещение по внеклеточному матриксу и движение навстречу друг другу, а также обеспечивают механическое взаимодействие клеток при выполнении ими своих функций (Ley K., 2007). ICAM обеспечивают миграцию клеток в очаг воспаления, в том числе в структуры кожи (Picker L.J., et al., 1990). В метаанализе публикаций, посвященных изучению маркеров системного воспаления при псориазе, показано, что уровень молекул ICAM-1 (также, как и уровень IL-6, TNF- α , E-селектина и C-реактивного белка) у больных псориазом значительно повышен в сравнении со здоровыми лицами (Dowlatshahi EA et al., 2013).

В свою очередь, фактор роста сосудистого эндотелия цитокин VEGF запускает сигнальный каскад, который стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, и их пролиферацию; отмечено достоверно более высокое содержание VEGF в сыворотке крови и пораженных участках кожи больных псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами (Canavese M., et al., 2010). Предполагается, что гиперэкспрессия VEGF при псориазе усиливает ангиогенез и способствует гиперпролиферации кератиноцитов (Коротаяев и соавторы, 2011). VEGF в настоящее время рассматривается как одна из вероятных терапевтических мишеней, позволяющих напрямую воздействовать на процессы ангиогенеза при псориазе (Li W., et al., 2014).

У больных псориазом отмечена высокая концентрация TNF- α , провоспалительного цитокина в пораженной коже. Основные источники TNF- α при псориазе – макрофаги дермы, Т-клетки и кератиноциты (Kastelan D. et al., 2006).

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) - это цитокин с плеiotропическим биологическим действием. Секретируемая форма человеческого TNF- α представляет собой негликозилированный белок, с молекулярной массой 17kD, циркулирующий в виде гомотримера с молекулярной массой 51kD, который в основном продуцируется фибробластами, моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. (Malaguarnera L. et al., 2005). Продукция TNF- α запускается под влиянием

различных стимуляторов, включая эндотоксин, суперантигены, осмотический стресс и радиация. Контроль секреции TNF- α также находится под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов; например, гамма-интерферон является важным синергическим стимулятором продукции TNF- α , тогда как IL-10 подавляет его продукцию. Продукция TNF- α регулируется на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, что предполагает необходимость защиты нерегулируемого высвобождения TNF- α (Зайко Н.Н., Быця Ю.В., 2004, Vanno T., et al., 2004). TNF- α циркулирует в виде предшественника белка с молекулярной массой 26kD, который состоит из длинного сигнального пептида. Ферментом, который расщепляет пропептид для получения зрелой формы, является специфичная металлопротеаза. Нерасщепленный TNF- α остается на мембране клетки, и становится биологически активным при контакте с соседними клетками (Schottelius A.J.G. et al., 2004; Moss M.L. et al., 1997)

TNF- α играет основную роль в иммунном ответе и реакциях воспаления. Он способен привлекать циркулирующие воспалительные клетки в очаги воспаления, усиливать продукцию провоспалительных цитокинов, индуцировать отек (капиллярное просачивание / эндотелиальное повреждение), активировать коагуляцию, индуцировать вазодилатацию через прекалликреиновую/брадикининую системы, и выступать связующим звеном при формировании гранулемы (Schottelius A.J.G. et al., 2004; Antoniu S.A. et al., 2010). TNF- α оказывает множественное действие на функцию клеток за счет связывания со специфическими трансмембранными рецепторами (pФНО). p TNF бывают 2 типов: p55 (тип I) и p75 (тип II), соответственно с молекулярной массой 55 и 75 kD (Tartaglia L.A. et al., 1993).

Каждый рецептор содержит специфическую внутриклеточную (цитоплазматическую) область (домен), что предполагает наличие различных ролей (для передачи сигнала), трансмембранный домен, и внеклеточный

домен, который делит гомологичные участки посредством наличия 4 цистеин-богатых повторов. Растворимые формы обоих рецепторов изолированы и, в исследованиях продемонстрировано, что они возникают при сбрасывании внеклеточной части молекул типа I и II с мембран клеток. Эти растворимые формы рецепторов обозначают как белок-1, связывающий TNF, и белок-2, связывающий TNF; они сохраняют способность связывать TNF (Al-Lamki R.S. et al., 2001).

Результаты предыдущих исследований действия TNF- α при псориазе не однозначны, так некоторые авторы сообщают о значительном повышении его концентрации (Arıcan O. et al., 2005; Abanmi A. et al., 2005), а другие нет (Jacob SE. et al., 2003), но после эффективного лечения псориаза его активность, как известно, уменьшается (Coimbra S. et al., 2010). Было высказано предположение, что этот цитокин в основном производится и действует локально и, следовательно, его концентрация в плазме крови может быть ниже, чем в зоне воспаления. Нейтрализация TNF- α , как это применяется в некоторых видах терапии псориаза (Pora C. et al., 2005; Lowes MA. et al., 2005) подтверждает идею, что этот цитокин играет важную роль в развитии заболевания и косвенно свидетельствует о влиянии на пролиферацию кератиноцитов.

Sabat R. и Wolk K., в 2011 году опубликовали результаты исследования, доказывающие наличие синергического эффекта некоторых провоспалительных цитокинов типа TNF- α , IFN- γ и IL-17. Отдельно взятый TNF- α не имеет столь выраженного эффекта на конечную дифференцировку кератиноцитов, как при сочетании с IL-22. Аналогичный ко-стимулирующий эффект TNF- α и IL-22 отмечен и при анализе экспрессии CXCL8 и IL-20 в кератиноцитах. Объяснением этого феномена может быть гипотеза, высказанная Wolk K. с соавторами в 2009 году, о том, что TNF- α повышает экспрессию рецепторного комплекса IL-22 и влияет на сигнальный путь IL-22. Таким образом, IL-22 и IL-20, но не IFN- γ или IL-17, являются ключевыми медиаторами в пролиферации эпидермиса. Действие IL-22

осуществляется через гетеродимерный рецепторный комплекс IL-22R1 и IL-10R2 (Kotenko SV. et al., 2001). Цепь IL-10R2 экспрессируется во всех клетках и является важным компонентом рецепторного комплекса для IL-22, IL-10, IL-26, IL-28 и IL-29, а экспрессия цепи IL-22R1 присутствует только в эпителиальных клетках и гепатоцитах (Savan R. et al., 2011). Присоединение IL-22 происходит сначала к субъединице IL-22R1 высоко-афинной части рецептора, затем к IL-22R2, низко-афинной части рецептора (Jones BC. et al., 2008). IL-22 действует через различные сигнальные пути, в основном через STAT-3 и митоген-активированную протеинкиназу (Lejeune D. et al., 2002). Этот заключительный аккорд приводит к пролиферации и воспалению в коже - гиперпролиферативному фенотипу при псориазе.

Кроме того в настоящее время отмечена значительная роль в патогенезе псориаза ряда новых молекулярных факторов цитокиновой природы. К числу таких цитокинов относятся IL -15, 18, 19, 20, 21, 31 и другие (Heidenreich R., Sken M., Ghoreschi K., 2009; Henno A., et al., 2009).

Установлено, что выраженным провоспалительным эффектом обладает IL-20, который запускает пролиферацию кератиноцитов и посредством своего рецептора вызывает воспалительную реакцию в коже (Conti P., et al., 2003; Rich BE., 2003). В работе Wei СС. с соавторами было установлено наличие повышенного содержания IL-20 и экспрессии его рецепторов в коже, пораженной псориазом (Wei С.С., et al. 2005). По мнению Sabat R. и соавторов IL-22 и IL-20 воздействуют непосредственно на кератиноциты, ингибируя терминальную стадию их дифференцировки. Высокий уровень данных цитокинов определяется как в пораженной коже, так и в крови больных псориазом. Данные цитокины рассматриваются, как вероятные молекулярные мишени и могут быть использованы при разработке инновационных методов патогенетической терапии псориаза (Sabat R., et al., 2011).

Выявлено, что IL-31 играет важную роль в патогенезе аллергических и неаллергических дерматитов, а также псориаза. Под влиянием IL-31 в

кератиноцитах происходит экспрессия генов хемокинов различных семейств, рецепторы к которым экспрессируют многие клетки, в связи с чем этот интерлейкин рассматривается как хемоаттрактант нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов, способствует развитию воспалительной реакции. Отмечен достоверно повышенный уровень экспрессии IL-31 у больных псориазом и достоверное снижение его уровня у больных под влиянием ультрафиолетовой терапии. [Dillon S.R., et al., 2004; Diveu C., et al., 2004; Narbutt J.: et al., 2013).

Таким образом, в настоящее время изучено большое количество различных цитокинов, хемокинов и факторов роста играющих важную роль в развитии псориаза. На сегодняшний день, наиболее важными фактами, подтверждающими патогенетическую роль цитокинов в патогенезе псориаза, является хороший терапевтический эффект от терапии антицитокиновыми препаратами.

1.2. Методы системной терапии больных псориазом

Лечение больных псориазом направлено на уменьшение клинических проявлений заболевания, увеличения периода ремиссий и улучшения качества жизни пациентов. Выбор метода зависит от данных анамнеза, клинической формы заболевания, тяжести течения процесса, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии (клинические рекомендации 2010).

В настоящее время существует широкий выбор средств для лечения больных псориазом, включая фототерапию, иммуносупрессивные, цитостатические препараты и системные ретиноиды (Знаменская Л.Ф. 2012) Одним из распространенных методов лечения больных псориазом является фототерапия, включающая в себя методы средневолновой УФВ терапии и ПУВА-терапию. Окончательно не доказана безопасность многокурсовой фототерапии. Так, УФВ-терапия может вызывать преждевременное старение кожи, а при длительной многокурсовой ПУВА-терапии увеличивается риск развития плоскоклеточного рака кожи, меланомы (Agar N.S. et al., 2004;

Rigel D.S. 2008). Таким образом, у больных псориазом установлена высокая клиническая эффективность фототерапии разными диапазонами (как ПУВА-терапии, так и узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм), характеризующаяся уменьшением тяжести патологического процесса или полным регрессом высыпаний (Жилова М.Б., А.А. Кубанов и соавт. 2010).

Синтетический ретиноид (Ацитретин) является активный метаболитом этретината. В 1986 году этретинат был одобрен для лечения больных псориазом, но проблемы связанные с длительным депонированием в жировой ткани привели к замене в 1998 году данного препарата на ацитретин. Благодаря более благоприятной фармакокинетике ацитретин, был признан для системной терапии больных тяжелыми формами псориаза (Nguyen EH. Wolverton S., 2007).

Ацитретин быстро распределяется по всему организму и связывается с белками плазмы без накопления в тканях (Wiegand UW., Chou RC., 1998; Pilkington T., Brogden RN., 1992). Начальная доза препарата составляет 0,3-0,5 мг/кг массы тела в сутки. В общей сложности, семь исследований, показали частичную ремиссию (PASI 75) у 25-75% пациентов, в дозах 30-40 мг в сутки (Kragballe K. et al., 1989; Caca-Biljanovska NG. et al., 2002)

В исследовании Гупта и соавторов принимали участие 24 пациента, в результате ежедневной терапии ацитретином в дозе 10 или 25 мг не приводили к какому-либо улучшению кожных поражений, в то время как суточные дозы 50 и 75 мг привели к улучшению PASI 75% у 25% пациентов (Gupta AK. et al., 1989).

Ацитретин используется для лечения больных тяжелыми распространенными формами псориаза, пустулезного псориаза, как в монотерапии, так и в сочетании с ультрафиолетовой терапией. Главное преимущество комбинации ацитретин – ПУВА (ре-ПУВА) заключается в снижении риска возникновения злокачественных новообразований на фоне применения фототерапии, особенно плоскоклеточного рака (Rashmi Sarkar et

al., 2013). Проводилось несколько клинических исследований сравнения эффективности лечения в сочетании ацитретина и ПУВА-терапии (ре-ПУВА) с ПУВА-терапией. В результате чего был показан более выраженный клинический эффект от комбинации ацитретин-ПУВА, чем ПУВА-терапия. В тоже время, показано, что ре-ПУВА терапия позволяет уменьшить количество процедур и суммарную дозу облучения УФА (Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ, 2010; Кубанова А.А., Жилова М.Б. 2000).

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании 48 пациентов с тяжелыми распространенными формами псориаза проводилось лечение фотохимиотерапией (ПУВА) или совместно с ацитретином, в результате чего было показано частичное или полное очищение кожи от высыпаний у 80% пациентов (20 из 25) без ацитретина и у 96% пациентов (22 из 23) в сочетании с ацитретином. Среднее накопление дозы УФА у пациентов, получавших ре-ПУВА терапию оказалось на 42% меньше, чем в группе ПУВА (Ozdemir M. et al., 2008; Ormerod AD. et al., 2013).

Однако, недостатками ацитретина является гипервитаминоз А, повышение уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и тератогенный эффект (клинические рекомендации 2010).

Еще одним широко известным препаратом для лечения больных псориазом является циклоспорин. Циклоспорин один из наиболее эффективных системных препаратов, доступных для лечения больных псориазом, о чем свидетельствуют результаты нескольких рандомизированных исследований и длительный опыт применения в практике дерматолога. Препарат является селективным иммунодепрессантом, ингибирующим кальцийневрин лимфоцитов в фазе G0 и G1 клеточного цикла (Корсакова Ю.Л. 2010)

При лечении циклоспорином начальная доза препарата составляет 2,5-3 мг/кг в сутки в 2 приема, при отсутствии эффекта спустя 4 недели терапии

возможно увеличение дозы до 5 мг/кг в сутки (клинические рекомендации 2010).

Со времен первых наблюдений клинической эффективности циклоспорина при псориазе прошло уже более 30 лет (W. Mueller and B. Herrmann, 1979). Значительное количество клинических данных было накоплено в пользу эффективности и безопасности препарата при многих иммуноопосредованных заболеваниях кожи и особенно при псориазе и атопическом дерматите. В свете современных знаний и опыта, накопленного в клинической практике, циклоспорин часто используется в качестве первой линии терапии больных тяжелыми формами псориаза, в том числе псориатической эритродермией, генерализованным пустулезным псориазом и артропатическим псориазом (N. Cassano, D. Colombo, and G. A. Vena, 2001). Из побочных эффектов следует отметить повышение уровня креатинина, мочевины крови, артериальную гипертензию, панкреатит, риск развития лимфопролиферативных заболеваний (клинические рекомендации 2010).

Наряду с иммуносупрессивными препаратами в терапии больных псориазом и псориатической артритом широко используется цитостатический препарат метотрексат, который относится к группе антиметаболических препаратов и является антагонистом фолиевой кислоты (Матушевская Е.В. и соавт. 2012).

В лечении псориаза цитостатический препарат метотрексат используется более 40 лет. Многочисленными исследованиями доказана его эффективность и в настоящее время он остается препаратом выбора при лечении больных тяжелыми распространенными формами псориаза, и «золотым стандартом» для лечения больных псориатической и ревматоидным артритом (Машкиллейсон, А.Л. 1973; Архангельская, Е.И. 1979; Гончар, С.Н. 2003; Корсакова, Ю.Л. 2004; Бадюкин, В.В. 2004, 2006). Начальная доза препарата при парентеральном применении составляет 10-20 мг/нед, при приеме внутрь 5-7,5-10-15 мг/нед. однократно. Благодаря длительному опыту применения препарата метотрексат в различных

областях медицины, к настоящему времени хорошо изучены побочные эффекты препарата. Метотрексат обладает рядом побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, лейкопения, тромбоцитопения, панкреатит, эрозивно-язвенные поражения, нефропатия, нарушение овогенеза и сперматогенеза и другие (клинические рекомендации 2010). Однако, побочные эффекты терапии препаратом метотрексат, возможность развития серьезных осложнений, требующих срочной отмены препарата, могут быть компенсированы постоянным контролем за их возникновением, а также профилактическими мероприятиями и своевременным лечением нежелательных явлений (Коротаяева Т.В. и соавт., 2013).

Таким образом, имеющиеся системные методы лечения псориаза не всегда являются эффективными, нередко повышена частота побочных действий, не приемлемы для длительного использования, в ряде случаев не возможны к применению в виду наличия сопутствующей патологии у пациентов, а также способны лишь облегчить симптомы заболевания (Кубанова А.А., Сура М.В. и соавт. 2011, Menter A. et al., 2008).

В результате дальнейшего детального изучения этиопатогенеза псориаза сложилась концепция биологической терапии. Биологические препараты менее токсичны для организма и более эффективны, чем традиционные методы лечения. Таким образом, они должны улучшить качество жизни больных псориазом. Тем не менее, их эффективность и долгосрочные побочные эффекты также нуждаются в дальнейшем изучении (Курдина М.И. 2004).

1.3. Антицитокиновые препараты в лечении больных псориазом

В последние десятилетия в лечении больных псориазом и псориатическим артритом произошли существенные изменения, связанные с внедрением в практику врача-дерматовенеролога препаратов генной инженерии.

Новые виды лечения эволюционировали от интеграции познания взаимодействий между клетками кожи и иммунной системы, продуцируемых ими цитокинов, инициирующих патологические процессы и в конечном итоге приводящие к развитию клинических проявлений псориаза.

В настоящее время, антицитокиновые препараты являются патогенетически обоснованными для лечения больных псориазом и представляют собой высокоспецифичные моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью и обладающие высокой избирательной активностью на звенья патогенеза псориаза и развития иммунного воспаления (Знаменская Л.Ф. 2012).

Для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и псориатическим артритом наиболее широко применяют такие биологические препараты, как адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб.

1.3.1. Адалимумаб (Хумира) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом

Адалимумаб является рекомбинантным моноклональным антителом, который селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа и нейтрализует его биологическую функцию. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ADEPT (ADalimumab Effectiveness in Psoriatic ArthriTis) изучалась эффективность применения адалимумаба у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориатического артрита. Пациенты были разделены на две группы, при этом первые 24 недели проводилось двойное слепое исследование, а в последующие 24 недели – открытое контролируемое исследование. Основную группу составили 151 пациент, получавший адалимумаб в дозе 40 мг п/к каждые 2 недели, а контрольную группу составили 162 пациента. На 24-й неделе терапии значительное улучшение (ACR 50 и ACR 70) отмечалось у 39 и 23 % больных в группе адалимумаба и 6 и 1 % в группе сравнения, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте препарата, и в первую очередь

влияние на пораженные суставы. Также отмечалось достоверное улучшение со стороны кожного процесса, так уже на 12-й неделе терапии PASI 75 и PASI 90 были отмечены у 49 и 30 % больных при лечении адалимумабом и у 4 и 0 % в группе плацебо. К 24-й неделе терапии, PASI 50 наблюдался у 75 % больных в основной группе и 12 % – в группе сравнения, а PASI 90 – у 42 % больных группы адалимумаба, в группе плацебо с таким показателем PASI не было ни одного пациента. К концу 48-й недели терапии PASI 90 и PASI 100 наблюдались у 46 и 33 % больных, что свидетельствует о выраженном эффекте препарата со стороны кожного процесса, значимым было влияние адалимумаба и на суставной синдром. Также на 24-й и особенно на 48-й неделе терапии отмечалось выраженное улучшение качества жизни больных по сравнению с исходным уровнем (Gladman DD, Mease PJ et al., 2007; Mease PJ, Ory P. et al., 2009).

Проведено еще два полномасштабных плацебо-контролируемых исследования эффективности и безопасности применения адалимумаба. В одном приняли участие 147 больных с бляшечным псориазом в стабильной хронической фазе средней и тяжелой степени ($BSA \geq 5\%$). Пациенты получали адалимумаб в нагрузочной дозе 80 мг в неделю подкожно (однократно или двухкратно) с последующим введением препарата в дозе 40 мг один раз в неделю или 1 раз в две недели. Через 12 недель лечения 53,3% больных, получавших препарат в дозе 40 мг через неделю, и 80% больных, получавших препарат в дозе 40 мг еженедельно, достигли ответа PASI75, в группе плацебо 3,8% ($p < 0,001$). При оценке качества жизни было отмечено существенное улучшение качества жизни в группах пациентов, получавших адалимумаб в сравнении с группой плацебо. Другое исследование имело целью изучение долгосрочной эффективности и безопасности применения адалимумаба в дозовом режиме – нагрузочная доза 80 мг, далее 40 мг через неделю. Терапевтическая группа - 814 больных, и группа плацебо – 398 больных. PASI75 был достигнут на 16 неделе лечения у 580 больных лечебной группы и 26 больных группы плацебо. На 33 неделе лечения 580

ответивших больных вновь рандомизированы на две группы – одна продолжила прием препарата, другая стала получать плацебо. Потеря эффекта была отмечена в 28% случаев после прекращения введения адалимумаба на 52 неделе исследования и в 5% случаев, продолживших терапию адалимумабом. (Gordon KB, Langley RG, Leonardi C. et al., 2006; Menter A, Tying SK, Gordon K. et al. 2008).

В многоцентровом проспективном исследовании оценивали лечебный эффект адалимумаба у 921 больных с активным прогрессирующим псориатическим артритом. Терапия больным проводилась в течение 2 лет. 63% больных в течение периода наблюдения получали адалимумаб в сочетании с традиционными базисными противовоспалительными препаратами, в большинстве случаев метотрексат. Через 12 месяцев терапии DAS28 снизился с 4, 6 до 2, 6, количество воспаленных суставов уменьшилось с 11 до 2, 7, а болезненных – с 15 до 6, 7. (Manger B. et al., 2008).

1.3.2. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом

Инфликсимаб представляет собой моноклональные химерные антитела, которые со специфичностью связываются с человеческим фактором некроза опухоли альфа (Gottlieb A.B. 2003). Исследованию эффективности и безопасности препарата инфликсимаб посвящено наибольшее количество исследований. В многоцентровом двойном слепом исследовании EXPRESS длительностью 50 недель оценивали эффективность и безопасность инфликсимаба в дозе 5 мг/кг массы тела. Пациенты были разделены на две группы: 1- больные получавшие инфликсимаб, 2- группа плацебо, больных данной группы спустя 24 недели исследования переводили в группу получавших инфликсимаб. Через 10 недель терапии PASI 90 достигли 57%

больных в группе инфликсимаб, и 1% в группе плацебо, а ответ на лечение сохранялся даже спустя 24 недели. (Griffiths C.L.M. , 2005).

В исследовании SPIRIT изучалась эффективность индукционной терапии (0, 2, 6 неделя). Пациенты были разделены на 3 группы: 2 группы больных получали инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела и 5 мг/кг массы тела, третью группу составила группа плацебо. В результате исследования отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса в группе пациентов, получавших инфликсимаб по сравнению с группой плацебо.

В ходе ранее проведенных многоцентровых, двойных слепых контролируемых исследований изучения инфликсимаба IMPACT при псориатическом артрите была показана высокая эффективность инфликсимаба при псориатическом артрите (Antoni C., et. al., 2002; Kavanaugh A et al., 2004)

Еще одно наблюдение клинической эффективности Ремикейда у 4 больных с псориатической эритродермией приводят Castro L.G.M. с соавт. В ходе трех начальных введений препарата в дозе 5 мг/кг массы тела уже через неделю от начала терапии у всех пациентов наблюдалось 50% улучшение, а через три недели отмечался полный регресс высыпаний.

Среди российских исследователей также имеются многочисленные публикации о высокой эффективности препарата Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела в терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза (Кочергин Н.Г. 2005; Кубанов А.А, Матушевская Ю.И. 2008; Кубанова А.А., Знаменская Л.Ф. и соавт., 2012; Короткий Н. Г., Полякова А. А., 2005).

1.3.3. Устекинумаб (Стелара) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом

Устекинумаб – полностью человеческое анти-IL-12/23 антитело, продемонстрировало свою эффективность и безопасность в 3-й фазе

клинических исследований с участием 2899 больных. Два других плацебо-контролируемых исследования, PHOENIX 1 и PHOENIX 2, устекинумаба также показали высокую эффективность в терапии больных бляшечным псориазом и псориазическими поражениями ногтей пластин (Leonardi CL et al. 2008; Papp KA et al. 2008; Yeilding N, et al. 2011). В исследованиях 3-й фазы устекинумаба PHOENIX 1 и PHOENIX 2 проводилась оценка эффективности 2-х режимов дозирования препарата у больных с псориазом средней и тяжелой степени тяжести: 45 мг или 90 мг подкожно еженедельно в течение первых 4 недель, далее 1 раз в 12 недель. Введение препарата привело к достоверному и быстрому появлению терапевтического ответа. У большего числа пациентов (66,4% и 75,7%) на 12 неделе лечения улучшение индекса площади тяжести псориазических поражений по отношению к исходному значению составило более 75% (PASI 75). При продолжении лечения частота случаев терапевтического ответа продолжала увеличиваться в обеих группах вплоть до 28 недели. Эффект зависел от концентрации препарата в крови, т.е. при фиксированной дозе эффект зависел от массы тела больного. Был сделан вывод, что эффективная доза должна быть 45 мг при массе тела менее 100 кг и 90 мг при массе тела более 100 кг. При анализе продолжительности ремиссии псориаза после 40 недель лечения было отмечено, что у больных, продолжавших получать препарат каждые 12 недель ремиссия сохранялась в 100% случаев, а у больных, прекративших лечение была зафиксирована потеря эффективности в некоторых случаях. При сравнении эффективности и безопасности устекинумаба и этанерцепта (исследование АССЕРТ) было показано, что при сходном профиле безопасности, большая эффективность отмечена при использовании устекинумаба (на 12 неделе терапии PASI 75 в группах устекинумаба 45 мг и 90 мг составило 67,5% и 73,8%, соответственно, а в группе этанерцепта – 56,8%) (Melodie S Young, Elizabeth J Horn and Jennifer C Cather, 2011).

Вместе с тем, в ряде случаев при назначении антицитокиновых препаратов больным псориазом, не всегда удается достичь выраженный

клинический эффект (Ryan C., Menter A., Warren R.B., 2010; Gedebjerg A. et al., 2012). Принимая во внимание разнообразие имеющихся биологических препаратов, а также фармакоэкономические затраты связанные с применением данных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в России, поиск предикторов, позволяющих с учетом данных доказательной медицины оценить эффективность назначаемого препарата у конкретного пациента позволит оптимизировать и персонализировать терапию больных псориазом.

1.4. Метотрексат (Методжект) в лечении больных псориазом и псориатическим артритом

Метотрексат относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминающий фолиевую (птероилглутаминовую) кислоту (Kremer J, et.al., 2004). Известно, что метотрексат ингибирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию ФНО- α , ИЛ8, ИЛ12, усиливает секрецию ИЛ6 и ИЛ10 путем воздействия на A2-связывающий рецептор (Kavanaugh A., et.al., 2006). Метотрексат для лечения псориаза применяется с 1958 года, в связи с чем накоплен многолетний опыт эффективности и безопасности препарата.

В 2000 г. U. Haustein и M. Rytter были опубликованы результаты 26-летнего ретроспективного исследования эффективности метотрексата у больных псориазом. В исследование было включено 157 пациентов, получавших метотрексат, длительность исследования 237 недель. В результате исследования у 76% больных была зарегистрирована высокая эффективность препарата, умеренная у 18%, а у 6% больных метотрексат оказался неэффективным.

В 2008 году Helliwell P.S и Taylor W. провели рандомизированное контролируемое исследование больных псориазом средней и высокой степени тяжести. В исследование было включено 88 пациентов, которые были разделены на две группы. 44 пациента получали метотрексат в дозе (15–22,5 мг/нед) и 44 пациента получали циклоспорин в дозе 3-5 мг/кг массы

тела. Оценка эффективности проводилась через 12 недель по достижению, в результате которого PASI75 достигли 60 % больных, получавших метотрексат и 71% получавших циклоспорин. PASI90 достигли 40% больных получавших метотрексат в сравнении с 33% пациентов получавших циклоспорин.

В 2008 году Flytstrom I. и соавт. сравнивали эффективность метотрексата и циклоспорина в рамках исследования с участием 68 пациентов с диагнозом псориаз. 37 пациентов получала метотрексат в дозе 15 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой в дозе 5 мг в сутки за исключением дней приема метотрексата. Через 12 нед наблюдалось уменьшение индекса PASI на 58% по сравнению с исходным, а в группе больных, получавших циклоспорин составил 72% (Flytstrom I., et.al., 2008).

В исследовании CHAMPION (Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients) в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проводилось сравнение эффективности метотрексата, адалимумаба и) плацебо [39]. В группу адалимумаб было включено 108 пациентов, получивших начальную дозу препарата 80 мг подкожно на 0 неделе, а затем в дозе 40 мг каждую 2-ю неделю. В группу метотрексат было включено 110 пациентов получавших исходно 7,5 мг/нед с постепенным повышением дозы до 25 мг в неделю. Через 16 нед PASI75 было достигнуто у 36% пациентов в группе метотрексат, у 80% в группе адалимумаб и у 19% в группе плацебо. При этом ответ на терапию препаратом метотрексат продолжал нарастать и через 16 нед, однако был сделан вывод, что максимальная эффективность в течение исследуемого периода наблюдения не была достигнута.

В 2006 году В.В. Бадокин и Ю.Л. Корсакова сообщили о высокой эффективности метотрексата в лечении больных псориазом с псориатическим артритом. В исследование было включено 100 пациентов, длительность составила 12 месяцев. Первоначальная доза препарата составляла 10–15 мг/нед, в дальнейшем доза могла быть увеличена до 30 мг/нед. Метотрексат

назначали как в таблетированной форме, так и парентерально. После достижения терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшали до поддерживающей, обычно не превышавшей 10 мг/нед. Выраженный положительный эффект был отмечен уже через 3–4 нед после начала терапии. К концу 2-го месяца лечения все показатели активности псориатического артрита (число болезненных и число пораженных суставов, выраженность боли в суставах, индекс Ричи) и функциональный индекс качества жизни HAQ снизились в 2–3 раза, а утренняя скованность – в 16 раз.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных групп пациентов

Под наблюдением находилось 53 пациента с диагнозом псориаз обыкновенный при наличии поражения суставов и без поражения суставов, с указаниями в анамнезе на отсутствие положительной динамики на фоне проводимой ранее системной терапии, включая фототерапию, цитостатические и иммуносупрессивные методы, а также продолжительных ремиссий после ранее проведенного лечения.

У больных с диагнозом псориаз обыкновенный, при осмотре наблюдались высыпания, представленные папулами и бляшками от розового до ярко-красного цвета, с умеренной и выраженной инфильтрацией и шелушением различной интенсивности на поверхности высыпаний. Высыпания наблюдались на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей.

У пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный с поражением суставов наряду с кожными проявлениями, отмечались поражения суставов в виде гиперемии в области суставов, болезненности при движении и пальпации, утренней скованности суставов, ограничения подвижности суставов, отечности и в ряде случаев деформации суставов.

Пациенты были разделены на 4 группы: I, II и III группы составили больные, получавшие антицитокиновые препараты по 14 пациентов в каждой группе, в IV группу вошли 11 пациентов, получавших цитостатическую терапию препаратом Метотрексат.

В каждой из 4 групп присутствовали пациенты с псориазом обыкновенным как с поражением суставов, так и без поражения суставов.

Так, в I группе наблюдались 5 (36%) пациентов с псориазом обыкновенным с поражением суставов и 9 (64%) пациентов с псориазом обыкновенным без поражения суставов. Во II группу вошли 2 (14,3%) пациента с псориазом обыкновенным без поражения суставов и 12 (85,7%) пациентов с псориазом обыкновенным при наличии поражения суставов. В III группе наблюдались 5 (36%) пациентов с псориазом обыкновенным без поражения суставов и 9 (64%) пациентов с псориазом обыкновенным в сочетании с поражением суставов. IV группу составили 6 (54,5%) пациентов с псориазом обыкновенным без поражения суставов, 5 (45,4%) пациентов с псориазом обыкновенным в сочетании с поражением суставов (табл.1).

Таким образом, больные с псориазом обыкновенным как при наличии, так и при отсутствии поражения суставов наблюдались во всех исследуемых группах, однако наибольшее количество больных с поражением суставов наблюдалось в группе пациентов, получавших терапию препаратом Инфликсимаб.

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 74 лет, средний возраст составил 43 года, из них 6 мужчин и 4 женщины.

Таблица 1. Распределение больных псориазом с поражением суставов и без поражения суставов

Клиническая форма заболевания	Название препарата			
		Адалимумаб (n=14)	Инфликсимаб	Устекинумаб

		(n=14)	(n=14)	(n=11)
Псориаз обыкновенный без поражения суставов	9 (64%)	2 (14,3%)	5(36%)	6 (54,5%)
Псориаз обыкновенный с поражением суставов	5 (36%)	12 (85,7%)	9 (64%)	5 (45,4%)

В исследование были включены пациенты со среднетяжелыми (с индексом PASI от 10 до 30) и тяжелыми формами псориаза (с индексом PASI \geq 30). В общей группе пациентов наблюдались 42 (79%) пациента со среднетяжелыми формами и 11 (21%) пациентов с тяжелыми формами псориаза. При этом, в I группе наблюдалось 13 (93%) пациентов со среднетяжелыми формами и 1 (7%) пациент с тяжелой формой. Во II группе присутствовало 9 (64,3%) больных со среднетяжелым течением и 5 (35,7%) с тяжелым течением. В III группу вошли 11 (78,6%) пациентов со среднетяжелым течением и 3 (21,4%) пациента с тяжелым течением. В IV группе наблюдались 9 (81,8%) пациентов со среднетяжелым течением псориаза и 2 (18,2%) пациентов с тяжелым течением (табл. 2).

Таким образом, во всех группах наблюдались пациенты как со среднетяжелым течением псориаза, так и с тяжелым течением. Однако, наибольшее количество пациентов с тяжелым течением псориаза присутствовало в группе пациентов, получавших терапию препаратом Инфликсимаб.

Таблица 2. Распределение больных псориазом по степени тяжести

Степень тяжести заболевания	I	II	III	IV	Суммарно

Средняя степень тяжести PASI от 10 до 30	13 (93%)	9 (64,3%)	11 (78,6%)	9 (81,8%)	42 (79%)
Тяжелая степень PASI \geq 30	1 (7%)	5 (35,7%)	3 (21,4%)	2 (18,2%)	11 (21%)
p=0,3255					

Определялся критерий Краскела-Уоллиса. Между группами достоверных различий не обнаружено.

Критерии включения больных в группу I, II и III группы были следующие:

- Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в том числе при наличии поражения суставов
- индекс PASI \geq 10
- площадь поражения кожного покрова (BCA) \geq 10 %
- наличие непереносимости или неэффективности лечения хотя бы одним из методов системной терапии (метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, фототерапия, биологические препараты)
- желание и возможность соответствовать всем требованиям, предъявляемым в данном исследовании и рекомендациям

лечащего врача, а также подписание информированного согласия перед проведением каких либо процедур

- пациенты должны были быть согласны не вакцинироваться живой вирусной или живой бактериальной вакциной, даже ослабленной, во время исследования
- у женщин, способных к деторождению, перед назначением антицитокиновых препаратов, необходимым условием являлось наличие отрицательного результата теста на беременность, а также получение подтверждения об использовании адекватных методов контрацепции
- отсутствие симптомов латентного или активного туберкулеза
- отсутствие тяжелого инфекционного процесса, сердечной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести, лимфопролиферативного заболевания, злокачественных новообразований
- отсутствие серопозитивности в тестах на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В, С и сифилис
- отсутствие реакций повышенной чувствительности к активному веществу препарата или на любое из вспомогательных веществ, входящих в состав

IV группу составили больные, получавшие цитостатический препарат (метотрексат).

Критерии включения больных в данную группу были следующие:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в том числе при наличии поражения суставов
- индекс PASI ≥ 10
- больные, давшие информированное письменное согласие на участие в исследовании
- отсутствие длительных ремиссий, неэффективность проводимого лечения
- наличие противопоказаний для проведения фототерапии или назначения препаратов группы синтетических ретиноидов
- отсутствие тяжелых острых или хронических инфекционных заболеваний, включая туберкулез и ВИЧ-инфекцию
- отсутствие язвенной болезни в активной фазе, выраженного нарушения функции печени, почечной недостаточности, нарушения кроветворения
- отсутствие беременности у женщин детородного возраста
- предупреждение пациентов о противопоказаниях к одновременной вакцинации живыми вакцинами

До назначения пациентам лечения лекарственными средствами группы антицитокиновых препаратов, проводилось тщательное обследование больных, включая подробное изучение анамнеза заболевания, ранее проведенное лечение и его эффективность, сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, а также лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ИФА для выявления антител к бледной трепонеме, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию. Обязательным условием включения больных в исследование было проведение теста на беременность у женщин детородного возраста, а также реакции Манту, рентгенографии легких в двух проекциях с

последующей консультацией фтизиатра и выдачей им заключения об отсутствии данных за туберкулез у всех больных до назначения антицитокиновой терапии.

В группе больных, получавших терапию препаратом метотрексат также подробно изучался анамнез заболевания, оценивалось наличие сопутствующих заболеваний, проводились лабораторные исследования, такие как клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ИФА на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию. С учетом данных лабораторных показателей, а также учитывая сопутствующую патологию, принималось решение о наличии или отсутствии противопоказаний для назначения цитостатической терапии.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто во всех исследуемых группах отмечались: гипертоническая болезнь у 19 (36 %), хронический гастрит - 18 (34%), ожирение - 13 (25%), железодефицитная анемия у 8 (15%), ишемическая болезнь сердца у 7 (13%) пациентов, сахарный диабет у 4 (8%), нарушение толерантности к глюкозе у 3 (6%) и надпочечниковая недостаточность ятрогенного генеза у 2 пациентов (4%) (табл.3).

Таблица 3. Распределение больных по наличию сопутствующей патологии

Наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология	Группа больных				
	I	II	III	IV	Суммарно во всех группах
Гипертоническая болезнь	7 (50%)	3 (21,4%)	6 (42,8%)	3 (27,2%)	19 (36%)
Хронический гастрит	4 (28,5%)	8 (57,1%)	2 (14,2%)	4 (36,3%)	18 (34%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (21,4%)	-	3 (21,4%)	1 (9%)	7 (13%)
Сахарный диабет	1 (7,1%)	-	2 (14,2%)	1 (9%)	4 (8%)
Железодефицитная анемия	1 (7,1%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	3 (27,2%)	8 (15%)
Ожирение	2 (14,2%)	2 (14,2%)	4 (28,5%)	5 (45,4%)	13 (25%)

Нарушение толерантности к глюкозе	2 (14,2%)	1 (7,1%)	-	-	3 (6%)
Надпочечная недостаточность ятрогенного генеза	-	2 (14,2%)	-	-	2 (4%)

I группу составили 14 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения псориаза. Из них 7 (50%) женщин и 7 (50%) мужчин в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст $54,14 \pm 12,25$) (табл. 4, рис.1, рис.2). Длительность заболевания псориазом составляла от 1 года до 50 лет (среднее значение $21,86 \pm 16,02$) (табл. 5, рис.3). Длительность поражения суставов от 7 до 34 лет (среднее значение 17,2 года).

Во II группу были включены 14 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения псориаза, в возрасте от 21 до 48 лет (средний возраст $36 \pm 10,86$) (рис.1). Из них 4 (28,5%) женщины и 10 (71,4%) мужчин (табл. 4, рис.2). Длительность заболевания псориазом варьировала от 3 до 39 лет (среднее значение $18,07 \pm 11,32$) (табл. 5, рис.3). Длительность поражения суставов от 3 до 32 лет (среднее значение 11,8).

В III группу вошли 14 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения псориаза, из них 2 (14,2%) женщины и 12 (85,7%) мужчин в возрасте от 22 до 76 лет (средний возраст $51,43 \pm 16,14$) (табл.4, рис.1, рис.2). С длительностью заболевания от 2 до 41 года (среднее значение $17,57 \pm 11,24$) (табл. 5, рис.3). Длительность поражения суставов варьировала от 3 до 34 лет (среднее значение 16,6).

В группу пациентов, получавших препарат Метотрексат, были включены 11 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, из них 6 мужчин (54,5%) и 5 женщин (45,4%), в возрасте от 26 до 62 лет, (средний возраст $49 \pm 8,955$) (табл. 4, рис.1, рис.2). Длительность заболевания псориазом варьировала от 4 до 30 лет ($17,09 \pm 8,654$) (табл. 5, рис.3). Длительность поражения суставов от 3 до 13 лет (среднее значение 8).

Таблица 4. Распределение больных по полу и возрасту в группах, получавших антицитокиновую и цитостатическую терапию.

Группа больных	Мужчины	Женщины	Возраст		
			Min	Max	Mean±SD
I (адалimumаб)	7 (50%)	7 (50%)	32	76	54,14±12,25
II (инфликсимаб)	4 (28,5%)	10 (71,4%)	22	54	36±10,86
III (устекинумаб)	2 (14,2%)	12 (85,7%)	32	76	51,43±16,14
IV (n=11) (Метотрексат)	6 (54,5%)	5 (45,4%)	26	62	49±8,955
p	0,1151		0,0045		

Mean- среднее значение, SD- стандартное отклонение.

Определялся критерий Краскела-Уоллиса.

Рисунок 1. Распределения больных в группах I-IV по половому признаку.

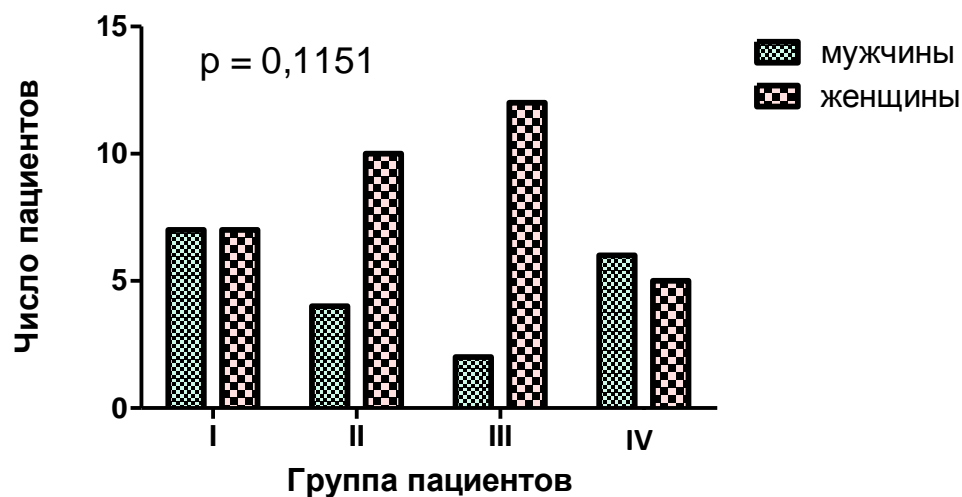
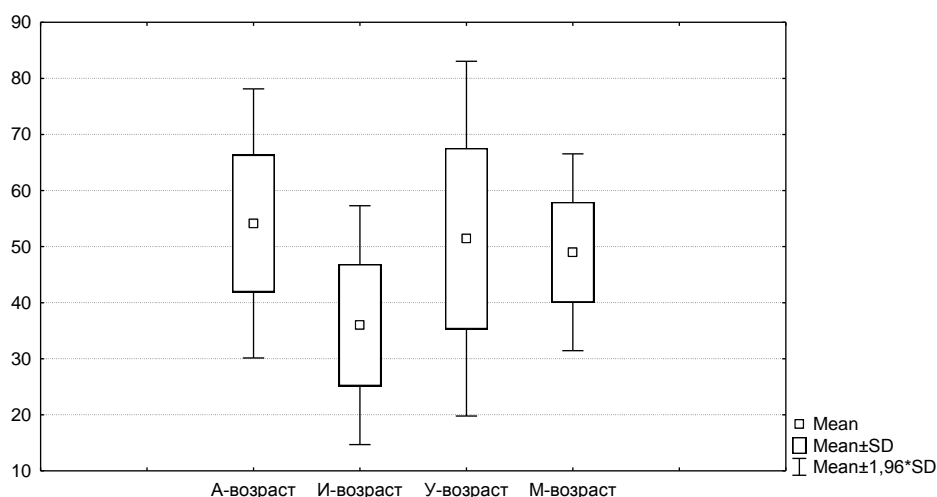


Рисунок 2. Средние значения возраста пациентов в группах I-IV.



А-адалимумаб, И-ифликсимаб, У-устекинумаб, М-метотрексат.

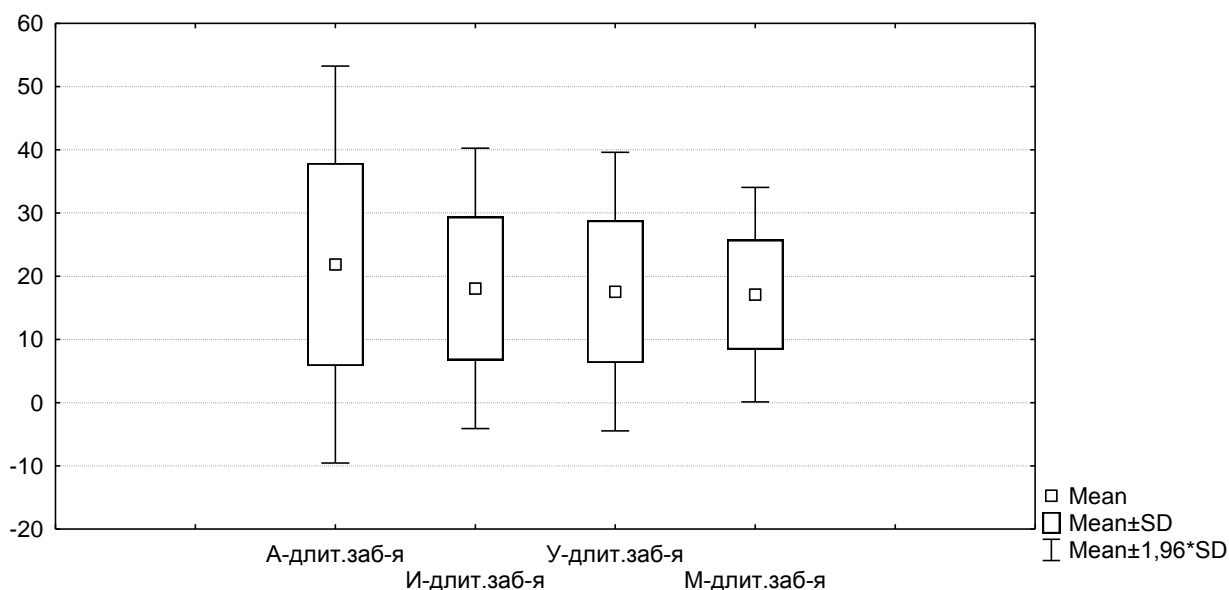
Таблица 5. Распределение больных по длительности заболевания в группах I-IV.

Группа больных	Длительность заболевания (годы)		
	Min	Max	Mean±SD
I (адалимумаб)	1	50	21,86±16,02
II (инфликсимаб)	3	39	18,07±11,32
III (устекинумаб)	2	41	17,57±11,24
IV (n=11) (Метотрексат)	4	30	17,09±8,654
p	0,8851		

Mean- среднее значение, SD- стандартное отклонение.

Определялся критерий Краскела-Уоллиса.

Рисунок 3. Средние значения длительности заболевания пациентов в группах I-IV.



А-адалимумаб, И-инфликсимаб, У-устекинумаб, М-метотрексат.

Все группы больных, получавших антицитокиновые препараты и цитостатическую терапию, были сходны по полу, возрасту и длительности заболевания.

Пациенты I группы получали терапию препаратом Адалимумаб в дозе 40 мг подкожно в область бедра или живота в места свободные от псориазных высыпаний на 0,1,3,5,7,9 и 11 неделях, причем на 0 неделе препарат вводили в дозе 80 мг п/к (по 40 мг в разные места введения). До инъекции пациентам проводилось измерение уровня артериального давления, пульса, температуры тела. В течение 1 часа пациенты находились под наблюдением медицинского персонала для контроля общего состояния, уровня артериального давления, пульса и температуры тела каждые 30 минут после проведенной инъекции. Перед 1-й инъекцией и после 7 инъекции (12 неделя терапии) после подписания информированного согласия пациентам выполнялся забор биоматериала (сыворотка крови) (табл.6).

Во II группе наблюдались пациенты, получавшие лечение препаратом Устекинумаб, в дозе 45 мг подкожно на 0, 4, 16-й и 28-й неделях. Вес

пациентов в группе не превышал 90 кг, в связи с чем доза препарата составляла 45 мг подкожно. Препарат вводился подкожно в область живота, верхней части бедра или плеча в места, свободные от псориатических высыпаний. Как и пациентам I группы проводилось измерение уровня артериального давления, пульса и температуры тела до инъекции, а также каждые 30 минут после инъекции в течение 1 часа. Перед 1-й инъекцией и после 4 инъекции (28 неделя терапии) после подписания информированного согласия пациентам выполнялся забор биоматериала (сыворотка крови) (табл.6).

Пациенты III группы получали терапию препаратом Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела на 0, 2, 6 и 14 неделях в виде внутривенных инфузий, продолжительностью не менее 2 часов под наблюдением медицинского персонала с учетом уровня артериального давления, пульса, температуры тела. Перед 1-й инфузией и после 4 инфузии (14 неделя терапии) после подписания информированного согласия пациентам выполнялся забор биоматериала (сыворотка крови) (табл.6).

Пациенты IV группы получали Метотрексат (Методжект) в начальной дозе 7,5 мг в сутки подкожно, в область плеча, в места свободные от высыпаний, далее в дозе 10-15 мг в сутки 1 раз в неделю. Взятие биоматериала осуществлялось до начала терапии, а также на 12 неделе терапии.

Таблица 6. Методика введения препаратов

Препарат	Методика введения	Контрольное взятие биоматериала (кровь, биоптат)
Адалимумаб (Хумира)	<u>Рекомендуемая методика</u> : 0-1-далее каждая 2 неделя в дозе 40 мг п/к, за исключение 0 недели – в дозе 80 мг	12 неделя терапии (после 7 инъекции)

	п/к	
Инфликсимаб (Ремикейд)	<u>Рекомендуемая методика:</u> 5 мг /кг массы тела на 0-2-6 далее каждые 8 недель	14 неделя терапии (после 4-ой инфузии)
Устекинумаб (Стелара)	<u>Рекомендуемая методика:</u> при массе тела до 100 кг 45 мг п/к , при массе тела более 100 кг 90 мг п/к на 0-4- далее каждые 12 недель.	28 неделя терапии (после 4 инъекции)
Методжект (метотрексат)	<u>Рекомендуемая методика:</u> Начальная доза 7,5 мг п/к 1 раз в неделю, далее 10-15 мг 1 раз в неделю.	12 неделя терапии (после 12 инъекций)

Для оценки динамики кожного процесса у больных до и после лечения использовали индекс PASI (индекс тяжести и распространенности кожных высыпаний).

Индекс PASI рассчитывался следующим образом: четыре анатомические области (голова, верхние конечности, туловище и нижние конечности) оцениваются по следующим показателям – эритема, инфильтрация, шелушение. Тяжесть кожных проявлений оценивается по 5-бальной шкале.

Оценка симптомов в баллах:

0- нет

1- легкие

2- средние

3- тяжелые

4- очень тяжелые

Площадь поражения кожи псориазом отдельной анатомической области определяется, как процент от общей площади данной анатомической области и ей присваивается числовое значение в соответствии со степенью псориазического поражения:

0-0%

1-1-9%

2-10-29%

3-30-49%

4-50-69%

5-70-89%

6-90-100%

Балл PASI для каждого участка тела рассчитывается путем умножения суммы баллов тяжести на балл площади поражения, затем полученный результат умножается на коэффициент, соответствующий данной анатомической области (голова-0,1, туловище -0,3, верхние конечности – 0,2, нижние конечности – 0,4).

Для оценки динамики изменения индекса PASI между инъекциями, а также между до и после лечения, использовался показатель Δ PASI. Расчет Δ PASI проводился по следующей формуле:

$$\frac{\text{PASI до- PASI после}}{\text{PASI до лечения}} \times 100\%$$

(в общей группе больных, получавших антицитокиновые препараты) составлял от 10 до 46 (среднее значение $21,54 \pm 10,09$), PASI после лечения (в общей группе больных, получавших антицитокиновые препараты) - от 0 до 26 (среднее значение $4,667 \pm 5,162$) (таб.7, рис.4).

PASI больных I группы до лечения составлял от 10,2 до 33,6 (среднее значение $18,11 \pm 7,964$), PASI после лечения – от 0 до 17,4 (среднее значение $5,579 \pm 4,137$) (табл.7, рис.5).

PASI до лечения II группы больных составлял от 10,1 до 46 (среднее значение $25,46 \pm 12,12$), PASI после лечения – от 0 до 26 (среднее значение $5,014 \pm 7,716$) (табл.8, рис.5).

В III группе пациентов PASI до лечения составлял от 10 до 35,4 (среднее значение $21,04 \pm 9,017$), PASI после лечения – от 1 до 7,2 (среднее значение $3,407 \pm 2,159$) (табл.8, рис.5).

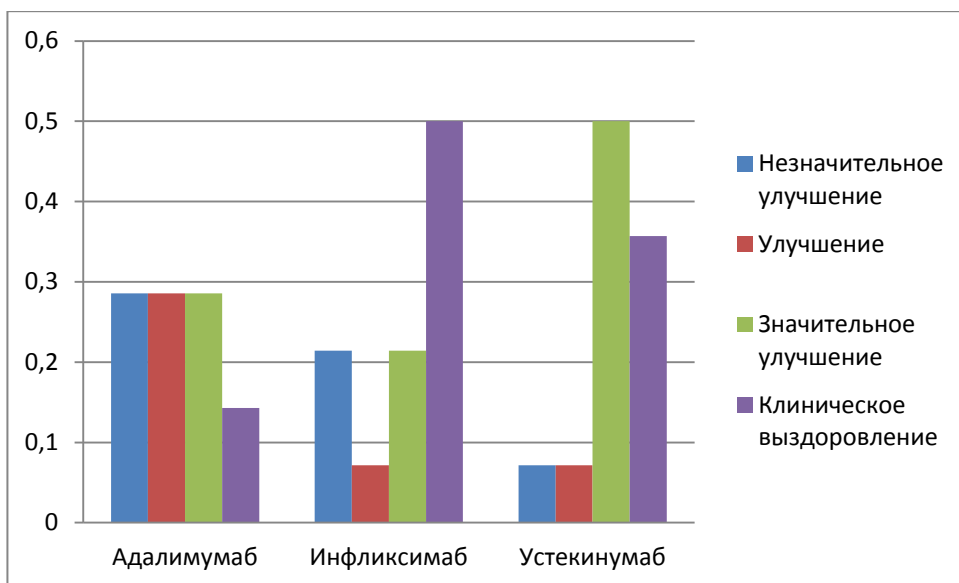
PASI до лечения IV группы больных составлял от 14,8 до 39,2 (среднее значение $24,5 \pm 7,362$), PASI после лечения от 0 до 9,6 (среднее значение $5,336 \pm 3,787$) (табл.8, рис.5).

Таблица 7. Значение индекса PASI в общей группе больных, получавших антицитокиновые препараты

	Значение PASI в общей группе (I, II, III)		
	Min	Max	Mean \pm SD
PASI до лечения	10	46	21,54 \pm 10,09
PASI после лечения	0	26	4,667 \pm 5,162
p	<0,0001		

Использован критерий Вилкоксона

Рисунок 4. Распределение пациентов в группах I-III по эффекту от проводимой терапии.



Достоверного различия между группами I-III по терапевтическому эффекту не наблюдается, но есть тренд, то есть тенденция к наличию этой разницы, которая возможна при увеличении выборки.

Рисунок 5. Средние значения индекса PASI до и после лечения в объединенной группе I-III.

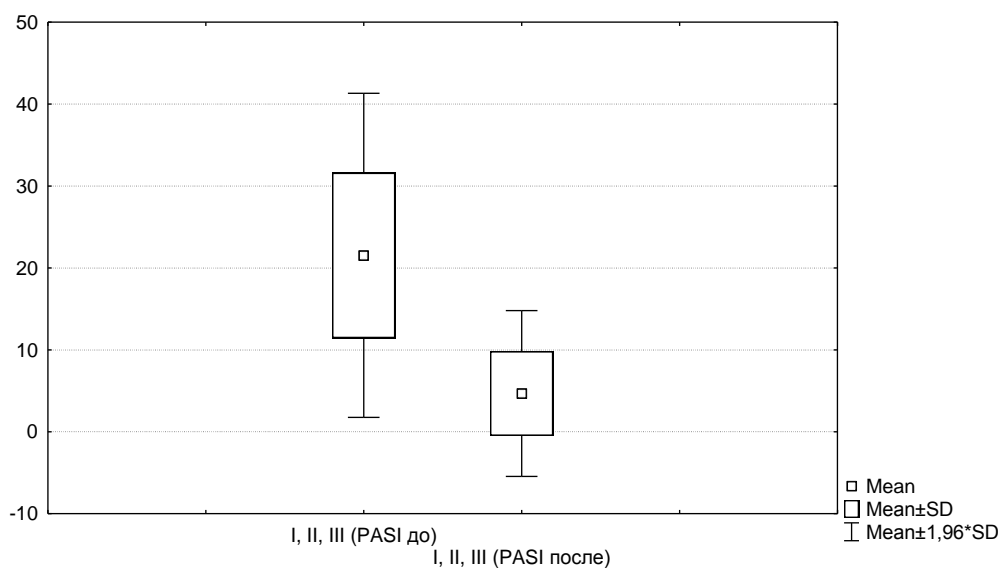


Таблица 8. Значение индекса PASI до лечения в группах I-IV.

Группа больных	PASI до лечения		
	Min	Max	Mean±SD
I	10,2	33,6	18,11±7,964
II	10,1	46	25,46±12,12
III	10	35,4	21,04±9,017
IV	14,8	39,2	24,5±7,362
p	0,199		

Использован критерий Краскела-Уоллиса.

Рисунок 6. Средние значения индекса PASI до лечения в группах I-IV.

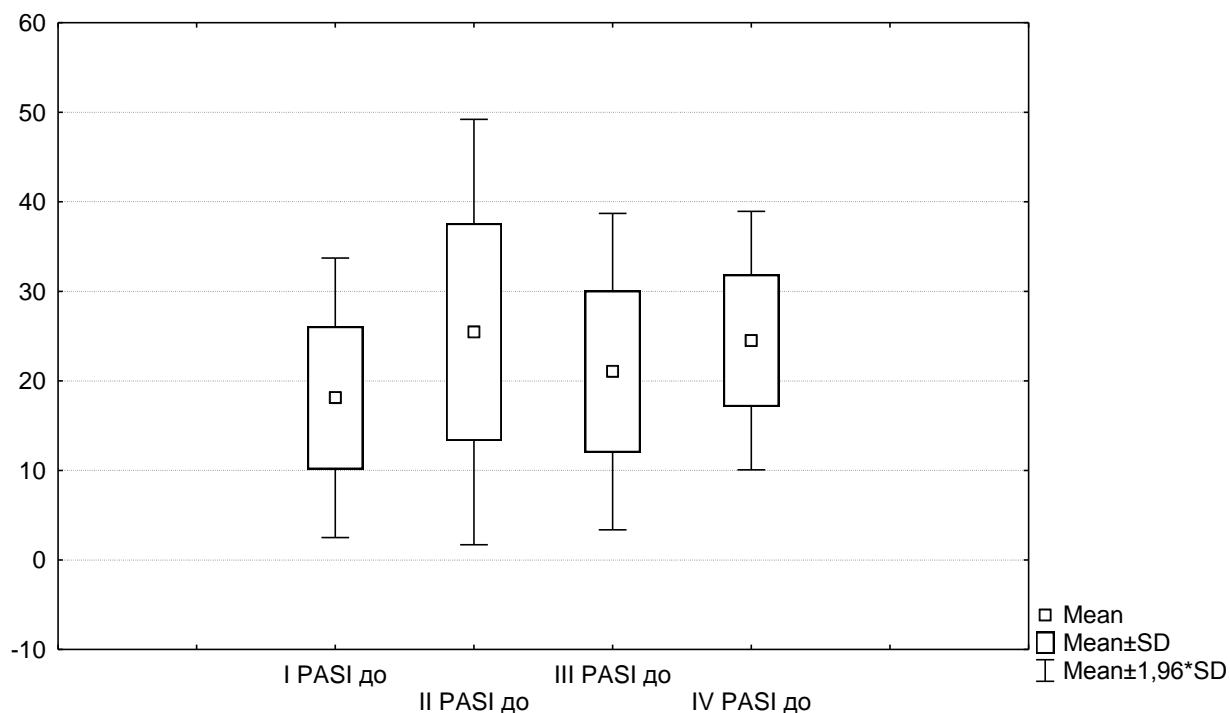
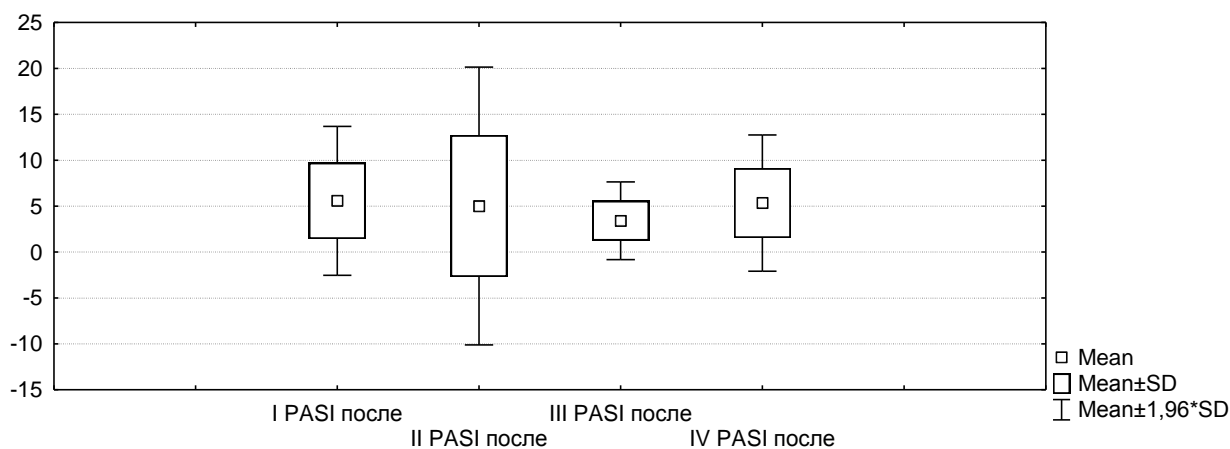


Таблица 9. Значение индекса PASI после лечения группами I-IV.

Группа больных	PASI после лечения		
	Min	Max	Mean±SD
I	0	17,4	5,579±4,137
II	0	26	5,014±7,716
III	1	7,2	3,407±2,159
IV	0	9,6	5,336±3,787
p	0,311		

Использован критерий Краскела-Уоллиса

Рисунок 7. Средние значения индекса PASI после лечения в группах I-IV.



Анализируя полученные в ходе описания исследуемых групп пациентов данные, выявлены следующие особенности: значимых различий между группами I, II, III и IV по исходному индексу PASI не определялось, больные с самым высоким уровнем PASI (46) были выявлены во II группе, минимальное значение индекса PASI (10) зарегистрировано во II группе.

2.2. Лабораторные методы исследования

В настоящее время разработан широкий спектр различных методов для оценки состояния цитокиновой сети. Выбор обуславливается видом биобразца и целью исследования. Оценивать цитокины в различных биологических средах можно по специфической биологической активности. Количественный анализ можно проводить с помощью ряда методов иммуноанализа, использующих детекцию цитокинов при помощи поли- и моноклональных антител.

2.2.1. Метод X-MAP

В последние годы активно разрабатываются и выпускаются наборы для определения концентрации цитокинов в биологических образцах с помощью

технологии проточной флуориметрии с суспензией кодируемых микросфер – технологии xMAP, разработанная фирмой Luminex (xMAP – Multiple Analytes Profiling). Данная технология относится к иммунологическим методам, так как для детекции цитокинов используются высокоспецифические моноклональные антитела. В тоже время, основное отличие от «классических» методик состоит в реализации принципа мультиплексности – возможности одновременного определения до 100 аналитов в небольшом (25-100 мкл) объеме биообразца.

В технологии xMAP используются наборы полистирольных гранул диаметром 5.6 мкм, так называемых микросфер, уникальных по спектральным характеристикам, что позволяет проводить мультиплексный анализ. Для определения белков образец смешивают с суспензией микросфер, несущих на поверхности захватывающие антитела. После добавления детектирующих антител и конъюгата белка с флуорофором (стрептавидин-фикоэритрин) проводят детекцию сигнала. Только в случае появления в пробе детектируемого объекта образуется комплекс: кодированная микросфера/определяемый аналит/конъюгат с фикоэритрином, считывание уникального спектрального адреса микросферы определяет тип аналита, а интенсивность сигнала флуорофора отражает количество аналита в образце.

Так как реакция «узнавания» антителами аналитов проходит в гомогенной фазе и равновесное состояние достигается быстрее, то время анализа значительно сокращается (можно провести определение до 100 аналитов за 30-60 мин). Также отмечается значительное повышение чувствительности – для мультиплексного анализа нижняя граница определения цитокинов составляет 1 пкг/мл.

Таким образом, выбор для исследования технологии xMAP обусловлен высокой аналитической чувствительностью, специфичностью метода, возможностью одновременного определения нескольких цитокинов в одной

пробе биологического материала, возможностью количественного определения концентраций цитокинов в широком диапазоне.

2.3 Статистические методы

Статистическая обработка лабораторных данных проводилась с помощью программ STATISTICA 10, GraphPad Prism 6. Для анализа результатов использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики.

При описании групп пациентов использовались такие характеристики выборки, как среднее значение и дисперсия для количественных и доля для качественных параметров и корреляционный анализ. Проверка статистических гипотез для количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и критерия Краскела-Уоллиса (при сравнении более чем двух групп). При сравнении групп по количественным параметрам до и после лечения был использован критерий Вилкоксона. Для качественных показателей использовался критерий хи-квадрат для параметрических и критерий Краскела-Уоллиса для непараметрических данных. Выбранный критический уровень значимости $p=0,05$.

Глава 3. Результаты лечения больных псориазом .

3.1. Клинические результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновыми препаратами (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) .

Была проведена оценка эффективности лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновыми препаратами (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб). Клинические результаты лечения больных псориазом антицитокиновыми препаратами оценивали по изменению кожной симптоматики, включая изменение

эритемы, инфильтрации, шелушения высыпания, а также площади поражения кожного покрова.

Для объективной оценки эффективности проводимой терапии использовался индекс PASI до начала терапии, а также перед каждым введением препарата, эффективность терапии оценивалась по числу больных достигших клинического выздоровления, значительного улучшения, улучшения или не достигших эффекта от терапии.

Достижение пациентами улучшения по индексу PASI 90% и более свидетельствовало о клиническом выздоровлении, 75-89% - значительное улучшение, 50-74% - улучшение, 25-49% свидетельствовали о незначительном улучшении, а 25% и меньше – об отсутствии эффекта.

Пациенты, получавшие антицитокиновую терапию, распределялись на группы с учетом анамнеза заболевания и клинической картины.

Пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, а также при наличии поражения суставов, с данными анамнеза о неэффективности проводимой ранее стандартной системной терапии включались как в I (адалимумаб), так и в III (устекинумаб) группы.

Пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, включая состояния эритродермии, с выраженным поражением суставов (в виде отечности, болезненности при пальпации, гиперемии и повышения температуры в проекции болезненных суставов), нарушением общего состояния (подъем температуры тела), с указанием в анамнезе на отсутствие выраженного эффекта от проводимой терапии, в том числе цитостатической, в большинстве случаев включались во II группу пациентов, получавших препарат Инфликсимаб.

3 пациента с диагнозом псориаз обыкновенный без поражения суставов неоднократно находились на лечении в круглосуточном стационаре отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. За время госпитализаций пациенты получали фототерпию, иммуносупрессивные препараты (циклоспорин), синтетические ретиноиды,

без положительного эффекта. В связи с чем, пациентам была назначена антицитокиновая терапия препаратом Инфликсимаб.

Таким образом, в I,II,III группы пациентов, получавших антицитокиновую терапию, вошли больные со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, как с поражением суставов, так и без суставной симптоматики, с данными в анамнезе о неэффективности проводимой ранее системной терапии, в том числе цитостатической.

3.1.1. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Адалимумаб.

Группу больных, получавших терапию препаратом адалимумаб составили 14 пациентов, из них 9 пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный без поражения суставов (64,2%) и 5 пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный с поражением суставов (35,7%).

До начала терапии кожный процесс у пациентов исследуемой группы носил распространенный характер. Высыпания располагались на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей и были представлены папулами и бляшками от розового до ярко-красного цвета, с умеренной, средневыраженной и выраженной инфильтрацией, с шелушением от мелкопластинчатого до плотноприлегающих чешуйко-корок.

У одного пациента наблюдалось состояние эритродермии. Имелись распространенные высыпания ярко-красного цвета, сливающиеся между собой в крупные очаги поражения, занимающие более 90% кожного покрова, с выраженной инфильтрацией и шелушением на поверхности.

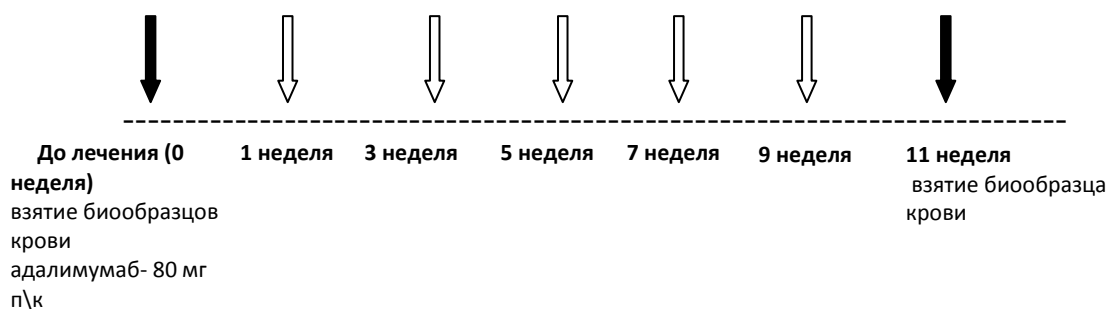
Наряду с кожными проявлениями обыкновенного псориаза, у 5-ти пациентов имелось поражение как крупных, так и мелких суставов, наблюдалась отечность, болезненность при пальпации пораженных суставов, а у 1-го пациента деформация мелких суставов кистей.

Пациентам назначался препарат Адалимумаб (Хумира) в дозе 40 мг подкожно в область бедра или живота в места свободные от псориазических высыпаний на 0, 1, 3, 5, 7,9 и 11 неделях. На 0 неделе пациентам вводился

препарат в дозе 80 мг подкожно (по 40 мг в разные места введения). В условиях ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России пациенты получили 7 инъекций препарата Адалимумаб (рис.8)

Пациенты I группы получали препарат адалимумаб в виде монотерапии, допускался прием нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с поражением суставов при выраженной болезненности, а также препараты по сопутствующей терапии, увлажняющие и смягчающие кожу средства.

Рисунок 8. Методика лечения препаратом Адалимумаб



Препарат всеми пациентами, составившими исследуемую группу, переносился хорошо. Жалоб или изменений общего состояния, включая подъем температуры тела, изменение уровня артериального давления во время введения препарата, а также в течение 1 часа после не регистрировалось.

Из нежелательных явлений за весь период терапии следует отметить рецидив лабиального герпеса у 2-х пациенток (14,3%) после 2-й инъекции препарата, и обострение хронического цистита у одной пациентки (7%). В связи с чем, пациенты получали необходимую терапию и после окончания курса лечения возникшей сопутствующей патологии возобновляли инъекции препарата адалимумаб.

Индекс PASI у пациентов данной группы оценивался до начала терапии, на 1, 3,5, 7,9 и 11 неделях терапии.

Индекс PASI до лечения у пациентов, получавших адалимумаб варьировал от 10,2 до 33,6 (среднее $18,11 \pm 7,964$), после лечения индекс PASI составил от 0 до 17,4 ($6,367 \pm 6,156$).

После 2-й инъекции (1-я неделя терапии) у 12 пациентов (86%) отмечалось незначительное улучшение в течение кожного процесса в виде уменьшения интенсивности окраски высыпаний. У одного пациента наблюдалось появление единичных новых высыпаний, что отразилось в увеличении индекса PASI с 14,5 до 14,9. У одного пациента не регистрировалось никаких изменений кожного процесса, индекс PASI остался на прежнем уровне. Среднее значение индекса PASI в группе после 2-й инъекции составило $15,23 \pm 7,145$ (табл.11, рис.9).

У 4-х пациентов (28,5%) после 2-3-й инъекции наблюдался более выраженный положительный эффект со стороны суставов в виде уменьшения болезненности при движении и пальпации и менее выраженный эффект со стороны кожного процесса (сохранялись бляшки с выраженной инфильтрацией и шелушением).

После 3-й инъекции (3 неделя терапии) препарата адалимумаб улучшения (PASI50) достиг 1 пациент, при этом у одного больного не ответившего на терапию после 1-й инъекции отмечалось ухудшение в течение кожного процесса с увеличением индекса PASI с 17,4 до 21,1. Среднее значение индекса PASI в группе после 3-й инъекции составило $12,44 \pm 5,779$ (табл.10, рис.9).

После 4-й инъекции препарата (5-я неделя терапии) улучшение (PASI 50) регистрировался у 7 пациентов (50%), а у одного больного значительное улучшение (PASI 75). Среднее значение индекса PASI в группе после 4-й инъекции $8,657 \pm 4,759$ (табл.10, рис.9).

После 5-й инъекции (7-я неделя терапии) значительное улучшение (PASI 75) отмечалось у 3-х пациентов (25%). Среднее значение индекса PASI в группе после 5-й инъекции $7,417 \pm 4,557$ (табл.10, рис.9).

После 6-й инъекции (9 неделя терапии) клиническое выздоровление (PASI 90) регистрировалось у 1 пациента. Среднее значение индекса PASI в группе после 6-й инъекции $6,345 \pm 4,444$ (табл.10, рис.9).

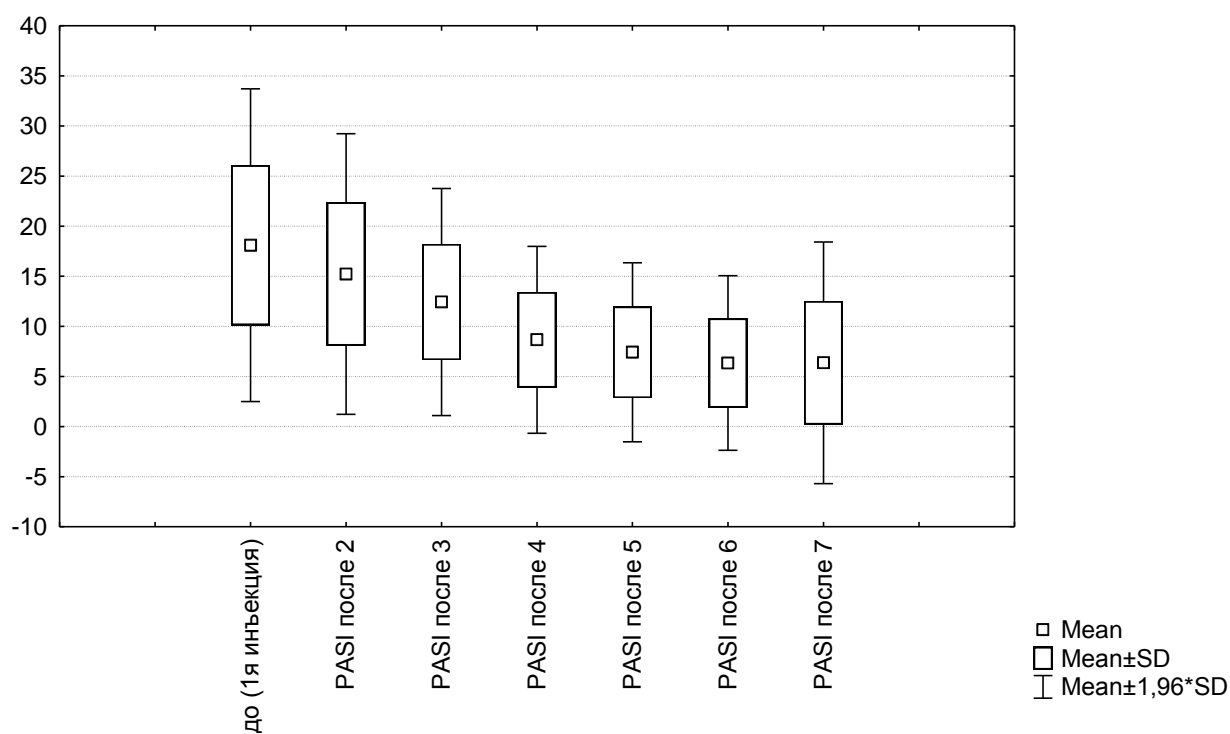
К 11 неделе терапии препаратом адалимумаб клиническое выздоровление отмечалось у 2 пациентов (14%), значительное улучшение – у 4 пациентов (28,6%), улучшение - у 4 пациентов (28,6%) и незначительное улучшение наблюдалось у 4-х пациентов (28,6%). В группе пациентов, получавших адалимумаб, отсутствие эффекта на фоне проводимой терапии не регистрировалось (табл.12. рис.11).

Таблица 10. Средние значения индекса PASI в процессе терапии препаратом Адалимумаб

Средние значения индекса PASI						
PASI до лечения	PASI после 2 инъекции	PASI после 3 инъекции	PASI после 4 инъекции	PASI после 5 инъекции	PASI после 6 инъекции	PASI после 7 инъекции
18,11±7,964	15,23±7,145	12,44±5,779	8,657±4,759	7,417±4,557	6,345±4,444	6,367±6,156
p<0,0001						

p – значение вероятности

Рисунок 9. Средние значения индекса PASI в процессе терапии препаратом Адалимумаб



Динамика кожного процесса у пациентов I группы после каждой последующей инъекции была представлена следующим образом. Между изначальными значениями индекса PASI и значениями индекса на 1-й неделе терапии препаратом адалимумаб наблюдалась следующая динамика: PASI 90 % и более, а также PASI 75-89%, PASI 50-74% зарегистрировано не было, PASI 25-49% у 3 пациентов, PASI менее 25 % у 11 пациентов.

Между 1 и 3 неделями терапии PASI 90 % и более, а также PASI 75-89% и PASI 50-74% зарегистрировано не было, PASI 25-49% у 4 пациентов, PASI менее 25 % у 10 пациентов.

Между 3 и 5 неделями терапии PASI 90 % и более, а также PASI 75-89% зарегистрировано не было, PASI 50-74% зарегистрировано у 2 пациентов, PASI 25-49% у 6 пациентов, PASI менее 25 % у 6 пациентов.

Между 5 и 7 неделями терапии PASI 90 % и более, а также PASI 75-89% зарегистрировано не было, PASI 50-74% зарегистрировано у 1 пациента, PASI 25-49% у 4 пациентов, PASI менее 25 % у 10 пациентов.

Как видно из таблицы 11, до 3 недели терапии значительных изменений показателя Δ PASI не наблюдалось, при этом между 3 и 5

неделями терапии регистрировалось значительное повышение значений индекса PASI, что соответствует улучшению кожного процесса у пациентов данной группы. Однако, между 5 и 7 неделями терапии наблюдалось снижение показателей Δ PASI.

Начиная с 7 недели и вплоть до 11 недели терапии наблюдалась тенденция к росту показателей Δ PASI, что нашло отражение в улучшении кожной симптоматики у пациентов данной группы. Таким образом, между 3 и 5 неделями регистрировалось первые случаи улучшения у пациентов, а период между 5 и 7 неделями явился критическим с выраженным снижением показателей Δ PASI (табл.11, рис.10).

Таблица 11. Значения Δ PASI по неделям в группе адалимумаб

mean±SD Δ PASI между 0 и 1, n=14	mean±SD Δ PASI между 1 и 3 неделями, n=14	mean±SD Δ PASI между 3 и 5 неделями, n=14	mean±SD Δ PASI между 5 и 7 неделями, n=12	mean±SD Δ PASI между 7 и 9 неделями, n=11	mean±SD Δ PASI между 9 и 11 неделями, n=6
16,47±11,91	16,46±15,35	28,92±17,85	19,08±24,15	21±16,03	36,83±37,64
нр	нр	нр	нр	онр	онр
p(KW)=0,5092					
$\alpha=0,05$					

нр – нормальное распределение выборки, онр – отклонение распределения выборки от нормального, n – численность группы, p – значение вероятности, α – уровень значимости, mean±SD (standard deviation) – среднее значение показателя и его среднеквадратичное отклонение.

Рисунок 10. Средние значения параметра Δ PASI по неделям в группе Адалимумаб.

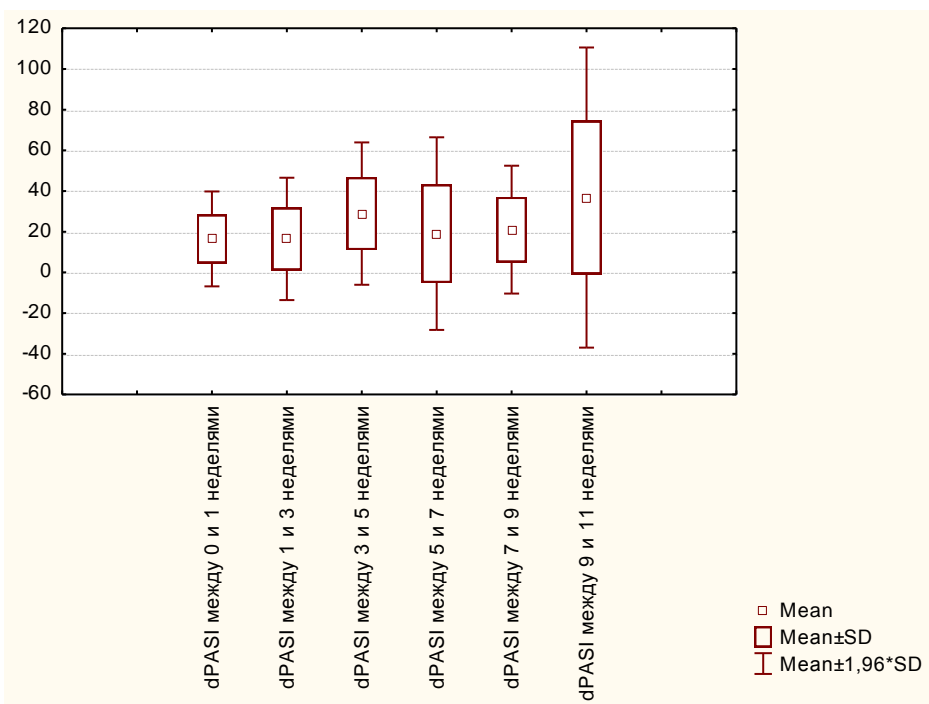
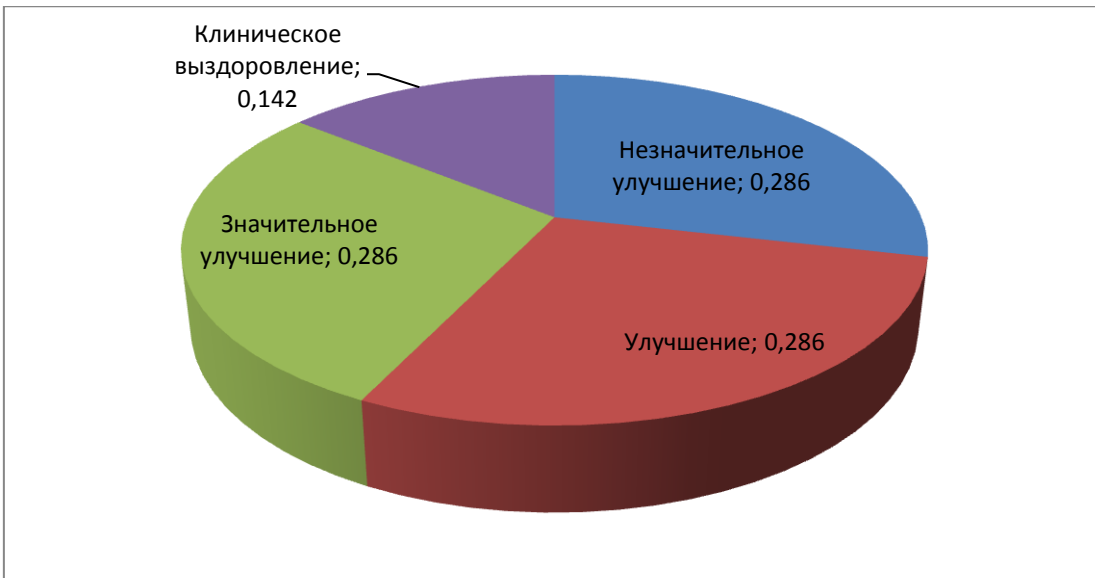


Таблица 12. Клиническая эффективность терапии в группах I-III.

Группа	Эффективность терапии			
	Незначительное улучшение	Улучшение	Значительное улучшение	Клиническое выздоровление
I	4/14 (28,6%)	4/14 (28,6%)	4/14 (28,6%)	2/14 (14,2%)
II	3/14 (21,4%)	1/14 (7,1%)	3/14 (21,4%)	7/14 (50%)
III	1/14 (7,1%)	1/14 (7,1%)	7/14 (50%)	5/14 (35,8%)
p	0,0829			

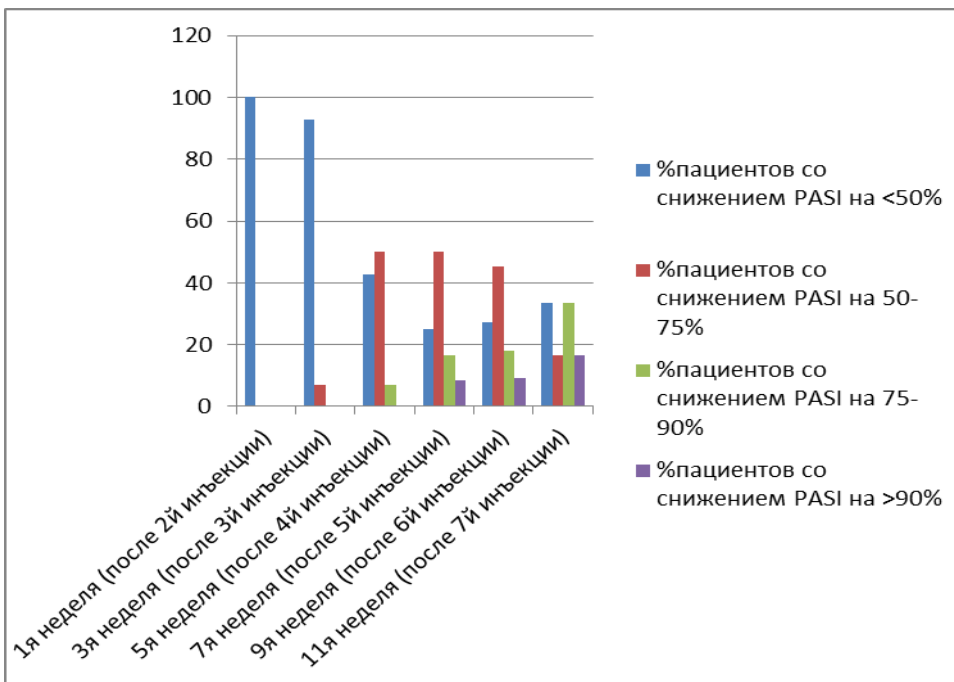
Использован критерий Краскела-Уоллиса.

Рисунок 11. Клинический эффект от проводимой терапии в группе адалимумаб (I).



На 5 неделе терапии в группе адалимумаб были зарегистрированы первые пациенты со снижением индекса PASI на 50-74%, а также 75-89%, в дальнейшем наблюдалась стабильная положительная динамика с выраженным улучшением к 11 неделе терапии (рис.12).

Рисунок 12. Динамика снижения индекса PASI по неделям в группе Адалимумаб.



Препарат адалимумаб продемонстрировал хорошую эффективность в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, значимая динамика в данной группе была зарегистрирована, начиная с 5 недели терапии.

Ухудшение в течение кожного процесса в виде появления новых высыпаний было зарегистрировано только у 1 пациента между 3 и 5 неделями, а также 5 и 7 неделями терапии, у остальных пациентов обострений во время лечения не регистрировалось.

При проведении статистической обработки данных, 4-я инъекция оказалась последняя значимая, дальнейшие инъекции вклада в улучшение состояния пациента по показателям «PASI» и « Δ PASI между до и после» не делают, Δ PASI по неделям оказалось статистически равнозначно.

3.1.2. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Инфликсимаб.

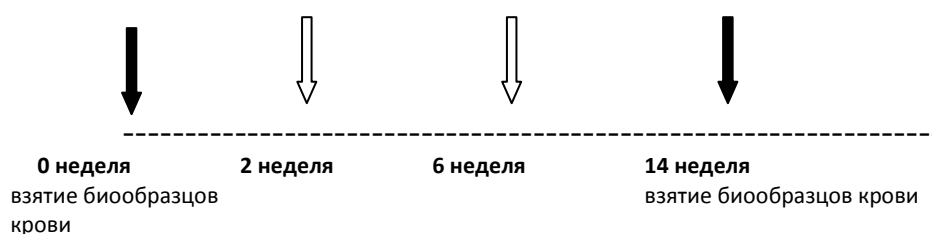
Группу пациентов, получавших препарат инфликсимаб составили 14 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, из них 2 (14%) пациента с диагнозом псориаз обыкновенный без поражения суставов, и 12 (86%) пациентов с псориазом при наличии поражения суставов.

Клиническая картина у 2-х пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный была представлена бляшками ярко-розового и красного цвета, с выраженной инфильтрацией, а также мелко и среднепластинчатым шелушением. Большую часть группы составили больные с поражением суставов, при этом у 6 пациентов имелась деформация мелких суставов кистей, а также выраженная отечность и болезненность в области пораженных суставов. У 2-х пациентов наряду с поражением суставов наблюдалось тяжелое поражение кожного покрова в виде псориазической эритродермии. Кожный процесс у данных пациентов носил распространенный характер. На коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей наблюдались бляшки ярко-красного цвета, склонные к слиянию между собой и образующие крупные очаги поражения, занимающие

практически всю поверхность туловища и конечностей. На поверхности высыпаний имелись серебристо-белые чешуйки, кожа в очаг поражения была горячая на ощупь. Наблюдалось повышение температуры тела от 37 до 37,9 С.

Пациенты данной группы получали терапию препаратом Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела на 0, 2, 6 и через 8 недель. В условиях стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России пациенты получили 4 инфузии препарата (рис. 13).

Рисунок 13. Методика лечения препаратом Инфликсимаб



Препарат переносился всеми пациентами хорошо, во время первых двух инфузий у 3-х пациентов отмечался незначительный подъем температуры тела с 36,6 С до 37С, а у 2-х пациентов подъем уровня артериального давления с 120/80 мм. рт.ст. до 130/80 мм.рт.ст. Субъективных ощущений при этом пациенты не испытывали, температура тела и уровень артериального давления самостоятельно нормализовались после окончания введения препарата.

Оценка эффективности терапии с использованием индекса PASI проводилась до начала терапии, перед 2, 3 и 4 инъекцией, что соответствовало 2, 6 и 14 неделям терапии.

Индекс PASI до лечения у пациентов, получавших инфликсимаб варьировал от 10,1 до 46 (среднее $25,46 \pm 12,12$), после лечения индекс PASI составил от 0 до 26 (среднее 5,0).

После 1-й инфузии у одного пациента через сутки после введения препарата наблюдалась положительная динамика как со стороны кожного процесса (в виде значительного уменьшения интенсивности окраски высыпаний), так и суставного процесса (в виде уменьшения утренней скованности и болезненности пораженных суставов в покое). Также выраженное улучшение со стороны суставного процесса, в виде уменьшения утренней скованности суставов и болезненности в покое регистрировалось у 4 пациентов (29%), однако улучшения со стороны кожи не на данном этапе лечения не наблюдалось.

После второй инфузии препарата инфликсимаб (2 неделя терапии) у 2-х пациентов исследуемой группы наблюдалось улучшение кожного процесса в виде уменьшения эритемы, инфильтрации и шелушения высыпаний, что нашло отражение в снижении индекса PASI на 50%. Среднее значение индекса PASI составило $16,13 \pm 10,51$ (табл.13, рис.14).

К 6-й неделе терапии (3-я инфузия) было зарегистрировано значительное улучшение в виде достижения PASI 75 у 6 пациентов (42,8%), в свою очередь клинического выздоровления (PASI 90) достигли 5 пациентов (35,7%). Среднее значение индекса PASI составило $5,079 \pm 7,447$ (табл.13, рис.14).

Также, 6-й неделе терапии у 10 (71%) пациентов наблюдалось выраженное улучшение суставного процесса, в виде уменьшения отечности и болезненности пораженных суставов. При этом у пациентов, отметивших улучшение суставного процесса после 1-й инфузии препарата, наблюдалось дальнейшее улучшение в виде регресса отечности, гиперемии пораженных суставов, а также уменьшения болезненности в покое, при движении и пальпации.

К 14 неделе терапии (4-я инфузия) у 6 пациентов (42,8%) наблюдалось дальнейшее улучшение кожного процесса, а у 6-ти пациентов отмечалось появление новых высыпаний, в связи с чем у одного пациента Δ PASI с 75% снизилось до 43%, у одного – с 74,1% до 66%, с 83% до 49%, а у 2-х

пациентов незначительное обострение кожного процесса существенно не отразилось на изменении индекса PASI. Среднее значение индекса PASI составило $5,014 \pm 7,716$ (табл.13, рис.14).

Таким образом, на 14 неделе терапии значительного улучшения (PASI 75) достигли 3 пациента (21,4%), а клинического выздоровления (PASI 90) 7 пациентов (50%) (табл.13, рис. 14).

Учитывая вышеизложенное, следует констатировать, что наиболее тяжелые пациенты с поражением суставов и тяжелыми формами псориаза составили группу, получавшую препарат Инфликсимаб. При этом у 50% больных в данной группе на фоне проводимой терапии отмечалось клиническое выздоровление, в 21 % случаев регистрировалось значительное улучшение, улучшение наблюдалось в 7% случаев и 21 % составило незначительное улучшение. В группе инфликсимаб не отмечалось отсутствие эффекта от проводимой терапии (табл.12, рис.15).

Таблица 13. Динамика индекса PASI в группе Инфликсимаб

mean±SD PASI до лечения, n=14	mean±SD PASI 2-я инъекция, n=14	mean±SD PASI 3-я инъекция, n=14	mean±SD PASI 4-я инъекция, n=14
25,46±12,12	16,13±10,51	5,079±7,447	5,014±7,716
<i>p<0,0001</i>			

Рисунок 14. Средние значения индекса PASI на различных этапах лечения в группе Инфликсимаб.

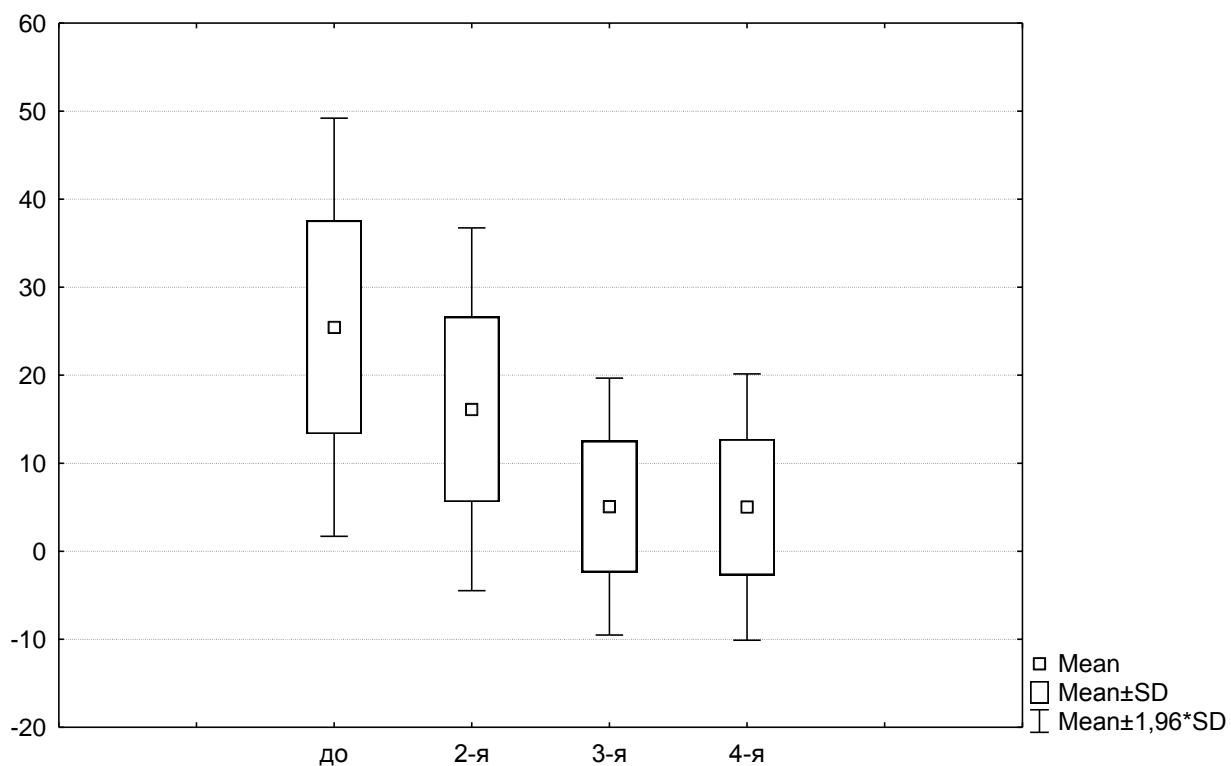


Рисунок 15. Клинический эффект от проводимой терапии в группе Инфликсимаб



Между изначальными значениями индекса PASI и значениями индекса на 2-й неделе терапии препаратом Инфликсимаб наблюдалась следующая динамика: PASI 90 % и более, а также PASI 75-89% зарегистрировано не было, PASI 50-74% зарегистрировано у 1 пациентов, PASI 25-49% у 8 пациентов, PASI менее 25 % у 3 пациентов (табл.14, рис.16).

Между 2 и 6 неделями терапии PASI 90 % и более зарегистрировано у 4 пациентов, PASI 75-89% у 1 пациента, PASI 50-74% зарегистрировано у 7 пациентов, PASI 25-49% у 1 пациента, PASI менее 25 % у 1 пациента (табл.14, рис.16).

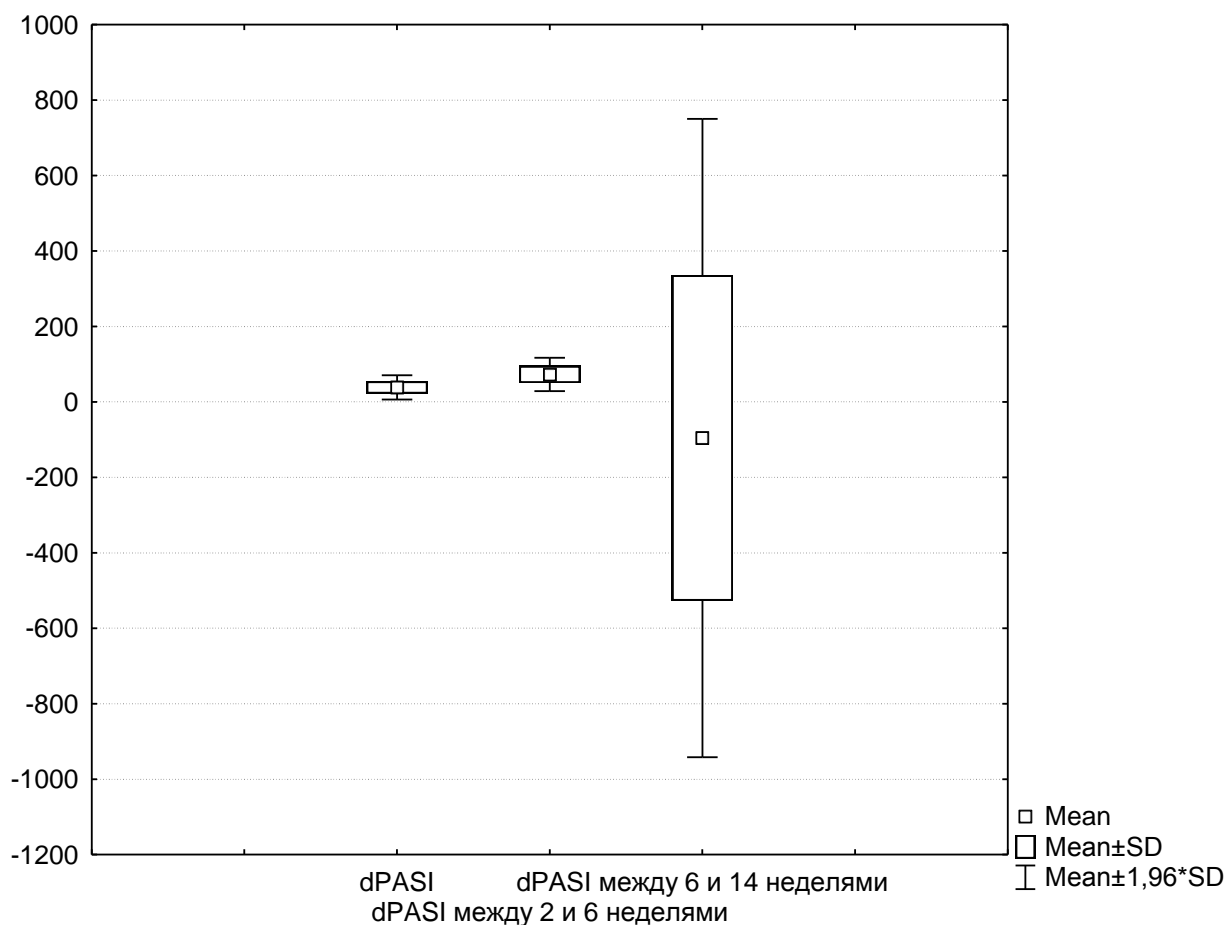
Между 6 и 14 неделями терапии PASI 90 % и более зарегистрировано у 4 пациентов, PASI 75-89% у 1 пациента, PASI 50-74% не зарегистрировано, PASI 25-49% у 1 пациента, PASI менее 25 % у 6 пациентов, что связано с появлением новых высыпаний (табл.14, рис.16).

Таблица 14. Значение Δ PASI по неделям в группе Инфликсимаб.

mean±SD Δ PASI между до и 2 недель n=14	mean±SD Δ PASI между 2 и 6 неделями, n=14	mean±SD Δ PASI между 6 и 14 неделями, n=12
38,51±16,44	72,75±22,56	-95,64±431,7
нр	нр	онр
p(KW)= 0,0115		
$\alpha=0,016$		

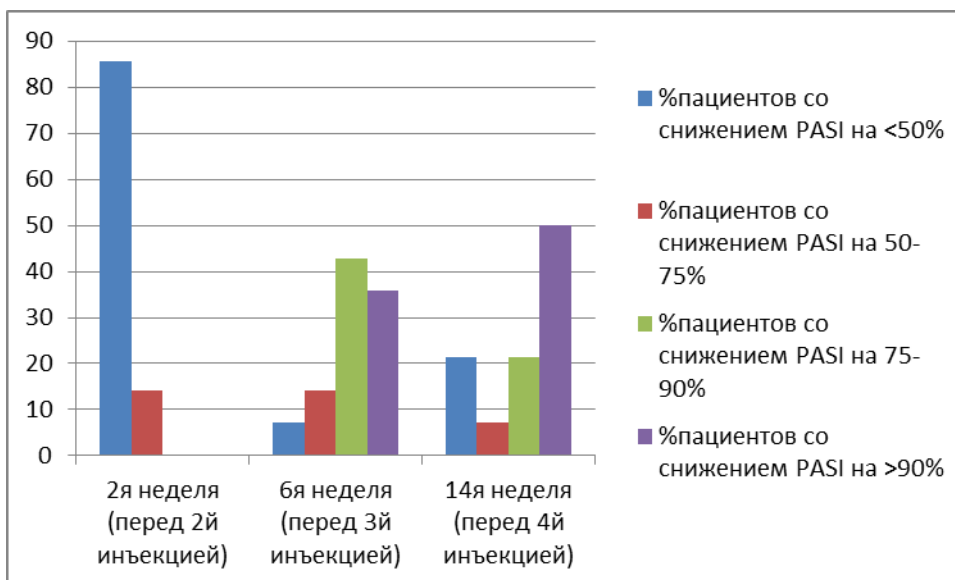
нр – нормальное распределение выборки, онр – отклонение распределения выборки от нормального, n – численность группы, p – значение вероятности, α – уровень значимости, mean±SD (standard deviation) – среднее значение показателя и его среднеквадратичное отклонение.

Рисунок 16. Средние значения параметра Δ PASI по неделям в группе Инфликсимаб.



Динамика индекса PASI в процессе терапии препаратом Инфликсимаб свидетельствует об улучшении кожного процесса у большинства пациентов к 6-й недели терапии. Между 6 и 14 неделями терапии у 4 пациентов наблюдалось ухудшение в виде появления новых высыпаний, что отразилось на увеличении показателей индекса PASI, однако на динамику в целом не повлияло (рис.17).

Рисунок 17. Динамика снижения индекса PASI по неделям в группе Инфликсимаб.



Препарат инфликсимаб показал высокую эффективность в терапии как среднетяжелых, так и тяжелых форм псориаза, особенностью явилось возникновение обострений кожного процесса у части пациентов между 6 и 14 неделями, что отразилось на показателях Δ PASI, но не отразилось на динамике в целом. Статистическая обработка данных показала, что 2-я инъекция являлась последней значимой, дальнейшие инъекции вклада в улучшение состояния пациента по рассматриваемым показателям не делают.

3.1.3. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Устекинумаб.

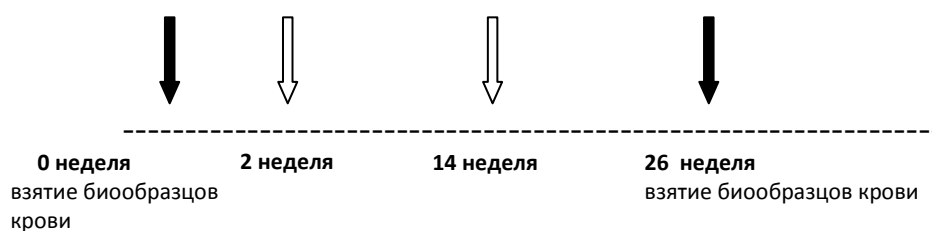
В группу пациентов, получавших устекинумаб вошли 14 пациентов, из них 6 (43%) пациентов с псориазом обыкновенным без поражения суставов, 8 (57%) пациентов с псориазом и поражением суставов.

Кожный процесс у пациентов данной группы носил распространенный характер, с локализацией высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Наблюдались папулы розового цвета, а также бляшки от розового до красного цвета с умеренной и выраженной инфильтрацией и шелушением на поверхности. У пациентов с поражением суставов отмечалась отечность и болезненность при движении и

пальпации крупных и мелких суставов, у одного пациента имелась выраженная деформация межфаланговых суставов кистей.

Пациенты данной группы получали лечение препаратом Устекинумаб в дозе 45 мг подкожно (вес у пациентов исследуемой группы составлял от 68 до 91 кг) на 0, 2, 14 и 26 неделях. В условиях стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России пациенты получили 4 инфузии препарата (рис. 18).

Рисунок 18. Методика лечения препаратом Устекинумаб.



Всеми пациентами препарат переносился хорошо, у одного пациента в исследуемой группе в течение 2 недель после первой инъекции отмечался незначительный подъем уровня артериального давления, сопровождающийся головной болью.

Из нежелательных явлений следует отметить появление у одной пациентки стрептодермии в области молочных желез, а также чувства онемения в месте введения препарата после 3 инъекции.

Оценка эффективности терапии с применением индекса PASI проводилась до начала терапии, а также на 2, 14 и 26 неделях.

Индекс PASI до лечения у пациентов, получавших устекинумаб, варьировал от 10 до 35,4 (среднее 21,2), после лечения индекс PASI составил от 1 до 7,2 (среднее 3,5).

На 2-й недели терапии препаратом устекинумаб наблюдалось улучшение в течение кожного процесса в виде уменьшения интенсивности окраски высыпаний, а также уменьшения инфильтрации и шелушения псориатических высыпаний, в результате у 5 пациентов (35,75%)

наблюдалось улучшение (PASI 50), а у одного пациента регистрировалось клиническое выздоровление (PASI 90). Среднее значение индекса PASI составило $12,31 \pm 7,18$ (табл.15, рис.19).

Однако, к 14 недели терапии у пациента достигшего клинического выздоровления (PASI 90) на 2-й недели лечения, наблюдалось ухудшение в виде появления новых высыпаний, что отразилось на увеличении индекса PASI с 1,4 (на 2-й неделе терапии) до 7,4 к 14 неделе лечения.

К 14-й неделе терапии значительного улучшения (PASI 75) достигли 5 пациентов (35,7%), клинического выздоровления (PASI 90) 3 пациента (21,4%). Среднее значение индекса PASI составило $4,229 \pm 3,733$ (табл.15, рис.19). При этом у двух пациентов, достигших полного клинического выздоровления с регрессом всех высыпаний к 26 недели терапии отмечалось появление новых высыпаний, однако это не повлияло на общую картину в динамике.

У 2-х пациентов (14,3%) наблюдалась слабовыраженная динамика со стороны суставного процесса на протяжении всего периода лечения в виде сохраняющейся отечности и болезненности при движении и пальпации пораженных суставов, а также незначительный эффект со стороны кожного процесса в виде уменьшения интенсивности окраски высыпаний, регресса высыпаний не отмечалось.

К 26 неделе терапии значительное улучшение (PASI 75) зарегистрировано у 6 больных (42,8%), клиническое выздоровление (PASI 90) у 5 больных (35,7%). Среднее значение индекса PASI составило $3,464 \pm 2,183$ (табл.15, рис.19). При этом у двух пациентов не за долго до 4-й инъекции препарата (26 неделя лечения) отмечалось появление новых высыпаний в виде папул и бляшек с умеренной инфильтрацией и шелушением, в связи с чем у одного из пациентов регистрировалось изменение индекса PASI в сторону его увеличения от 2,2 до 7,2 .

Таким образом, по окончанию периода наблюдения, клинического выздоровления достигли – 5 пациентов (36 %), значительного улучшения – 7

пациентов (50%), улучшения –1 пациент (7%), незначительного улучшения – 1(7%) пациентов (табл. 12, рис.20).

Таблица 15. Динамика индекса PASI в группе устекинумаб.

mean±SD PASI до лечения n=14	mean±SD PASI перед 2-й инъекцией n=14	mean±SD PASI перед 3-й инъекцией n=14	mean±SD PASI перед 4-й инъекцией n=14
21,04±9,017	12,31±7,18	4,229±3,733	3,464±2,183
нр	нр	нр	нр
p<0,0001			

нр – нормальное распределение выборки (параметрическое), **онр** – отклонение распределения выборки от нормального (непараметрическое распределение), **n** – численность группы, **p** – значение вероятности, **mean±SD** (standard deviation) – среднее значение показателя и его среднеквадратичное отклонение.

Рисунок 19. Средние значения индекса PASI на различных этапах лечения в группе Устекинумаб.

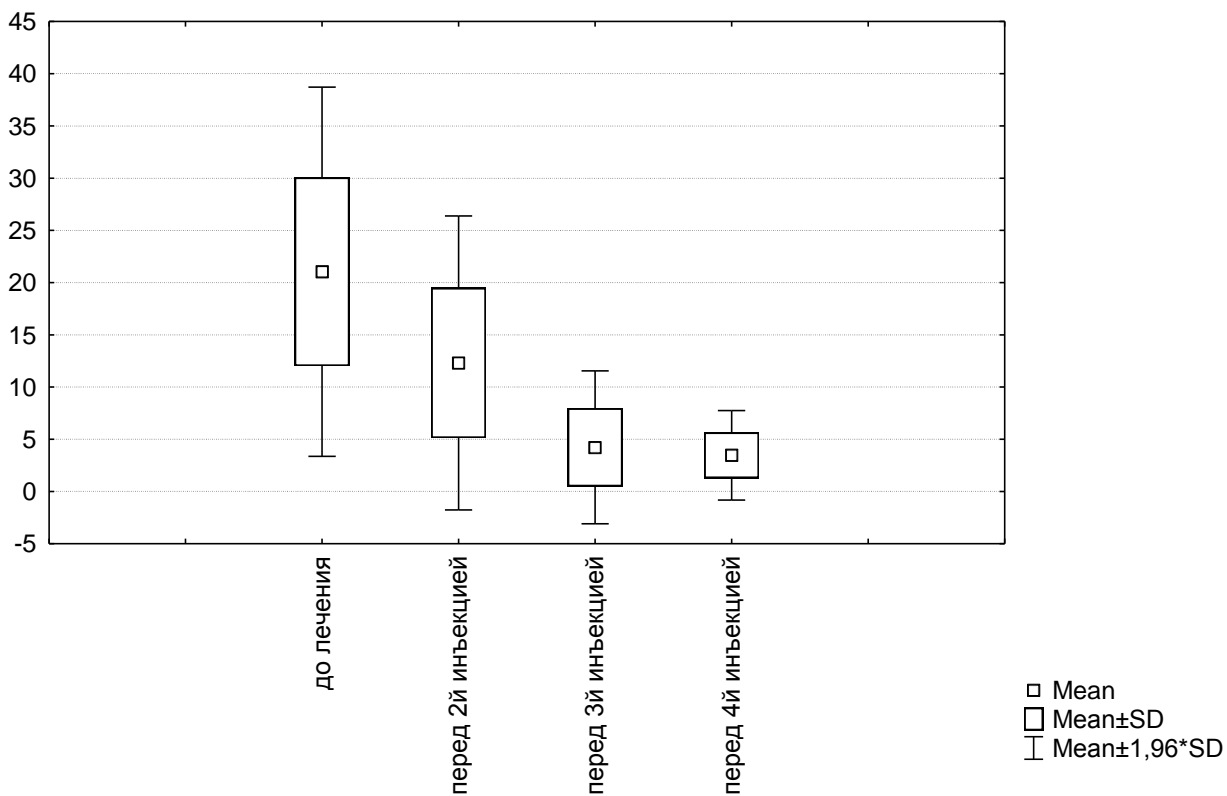
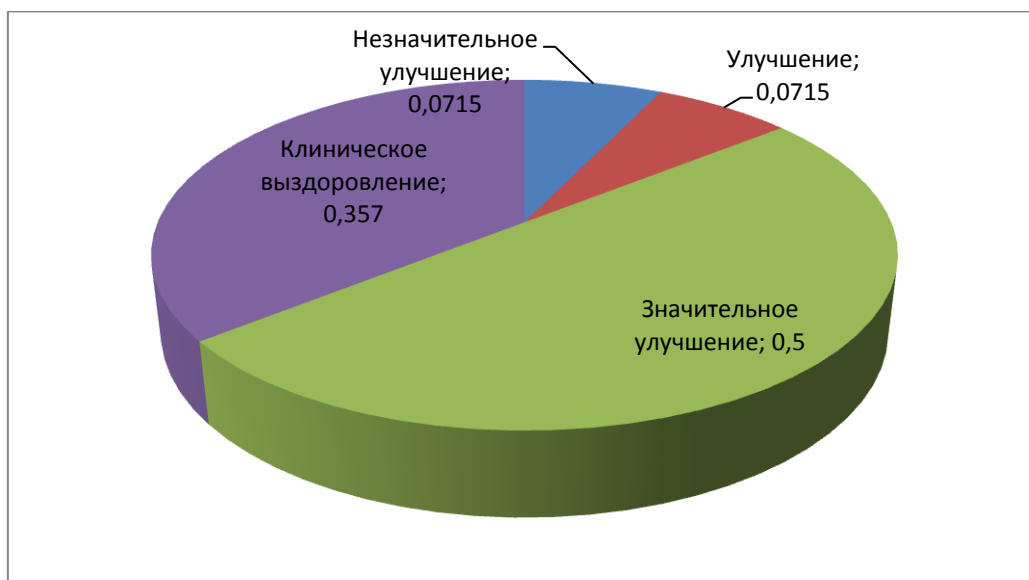


Рисунок 20. Клинический эффект от проводимой терапии в группе Устекинумаб



Препарат устекинумаб показал высокую эффективность в терапии как среднетяжелых, так и тяжелых форм псориаза, особенностью явился быстрый эффект начиная со 2-й недели терапии, а также возникновение

обострений кожного процесса у части пациентов между 14 и 26 неделями, что отразилось на показателях Δ PASI, но не отразилось на динамике в целом. Статистическая обработка данных показала, что 2-я инъекция являлась последней значимой, дальнейшие инъекции вклада в улучшение состояния пациента по рассматриваемым показателям не делают, Δ PASI между 2 и 14 неделями значимо выше, чем Δ PASI между 14 и 26 .

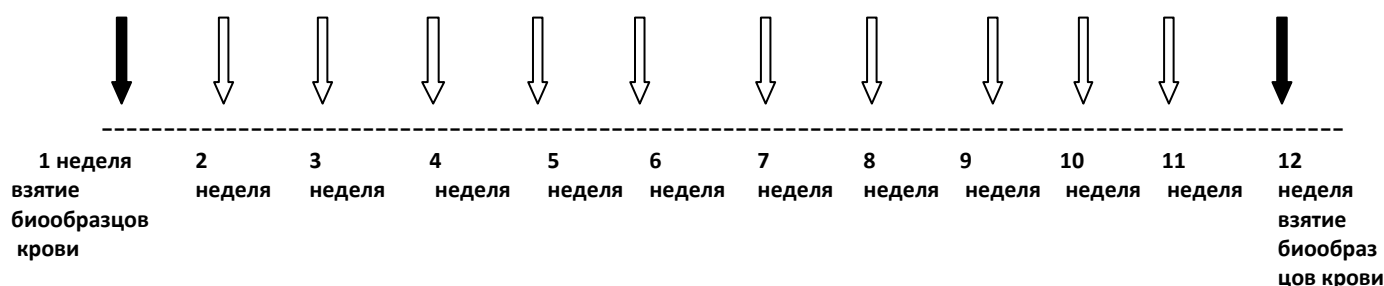
3.1.4. Результаты лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом Метотрексат

В группу пациентов, получавших препарат Метотрексат было включено 11 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, из них 5 (45%) пациентов с псориазом при наличии поражения суставов и 6 (55%) пациентов без поражения суставов.

В данную группу были включены пациенты, имеющие противопоказания для проведения фототерапии, отсутствие показаний для назначения препаратов группы синтетических ретиноидов и иммунодепрессантов, а также при наличии тяжелых форм псориаза и суставного процесса.

Пациенты получали препарат метотрексат в изначальной дозе 7,5 мг подкожно 1 раз в неделю, с последующим увеличением дозы до 10-15 мг подкожно 1 раз в неделю. В условиях стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России пациенты получили 2-3 инъекции препарата. После выписки из стационара пациенты продолжали получать препарат метотрексат в рекомендуемой дозировке до 12 недели, после чего проводился контрольный осмотр пациентов. Все пациенты данной группы получили 2-е инъекции, 8 из 11 пациентов – 3 инъекции, 3 из 11 пациентов – 4-и инъекции (рис.21).

Рисунок 21. Методика лечения препаратом Метотрексат.



Препарат метотрексат переносился всеми пациентами хорошо, однако в день инъекции препарата у 3 пациентов (27%) отмечалась тошнота. Из нежелательных явлений наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз не превышающее 2-х норм у 4 пациентов (36%), в связи с чем пациенты получали гепатопротекторные препараты.

Наряду с препаратом метотрексат пациенты данной группы получали, дезинтоксикационную терапию, гипосенсибилизирующую, антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты и наружную терапию в виде кератолитических средств, увлажняющих и разрешающих мазей.

Оценка эффективности проводилась на 2, 3, 4 и 12 неделях.

Индекс PASI до лечения у пациентов, получавших метотрексат, варьировал от 14,8 до 39,2 (среднее 25), после лечения индекс PASI составил от 0 до 9,6 (среднее 5,2).

После 1-й инъекции препарата 2 пациента отмечали незначительное уменьшение болезненности в покое в области пораженных суставов, однако сохранялась отечность, утренняя скованность и болезненность при пальпации и движении суставов. Со стороны кожного процесса у 9 (81%) пациентов наблюдалось незначительное уменьшение интенсивности окраски и шелушения высыпаний. Среднее значение индекса PASI составило $22,96 \pm 7,019$ (табл. 15, рис.22).

После 2-й инъекции (2-я неделя терапии) незначительного улучшения достигли 4 пациента (36%), у остальных пациентов наблюдались незначительные изменения в кожном процессе, что отразилось на слабой динамике индекса PASI. Среднее значение индекса PASI составило $22,96 \pm 7,019$ (табл.15, рис.22).

К 4 неделе терапии под нашим наблюдением находилось 3 пациента из группы. У данных пациентов наблюдалось дальнейшее улучшение, однако это не нашло значительного отражения в динамике индекса PASI, таким образом у этих пациентов сохранялось незначительное улучшение по результатам PASI.

Остальные пациенты были выписаны из стационара с учетом установленных сроков пребывания в стационаре и последующие инъекции проводили самостоятельно, согласно рекомендациям. На 5 неделе терапии все пациенты группы проводили инъекции самостоятельно до 12 недели включительно, после чего проводилась контрольная оценка результатов.

В результате, к 12 неделе терапии у 54% пациентов регистрировалось улучшение (PASI50), а у 18% пациентов значительное улучшение (PASI 75), клинического выздоровления (PASI 90) наблюдалось у 27% пациентов (табл. 16, рис.23).

Со стороны суставного процесса к 12 неделе терапии у 3(27%) пациентов наблюдалось улучшение в виде уменьшения отечности и болезненности суставов, у 2 (18%) пациентов незначительно уменьшилась болезненность при пальпации и движении, сохранялась отечность единичных суставов.

Таблица 15. Динамика PASI в группе Метотрексат.

mean±SD PASI до лечения, n=11	mean±SD PASI 1-я инъекция, n=11	mean±SD PASI 2-я инъекция, n=11	mean±SD PASI 12-я инъекция, n=11
24,5±7,362	22,96±7,019	18,53±5,262	5,336±3,787

нр	нр	нр	нр
p<0,0001			

нр – нормальное распределение выборки (параметрическое), **онр** – отклонение распределения выборки от нормального (непараметрическое распределение), **n** – численность группы, **p** – значение вероятности, **mean±SD** (standard deviation) – среднее значение показателя и его среднеквадратичное отклонение.

Рисунок 22. Средние значения индекса PASI на различных этапах лечения в группе метотрексат.

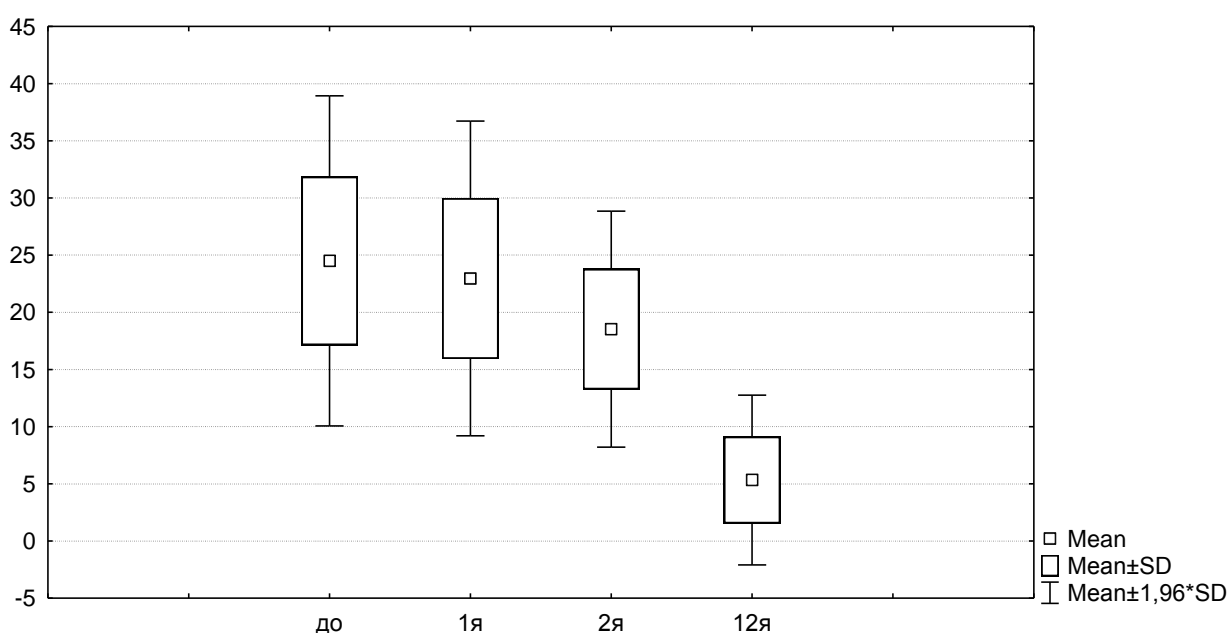
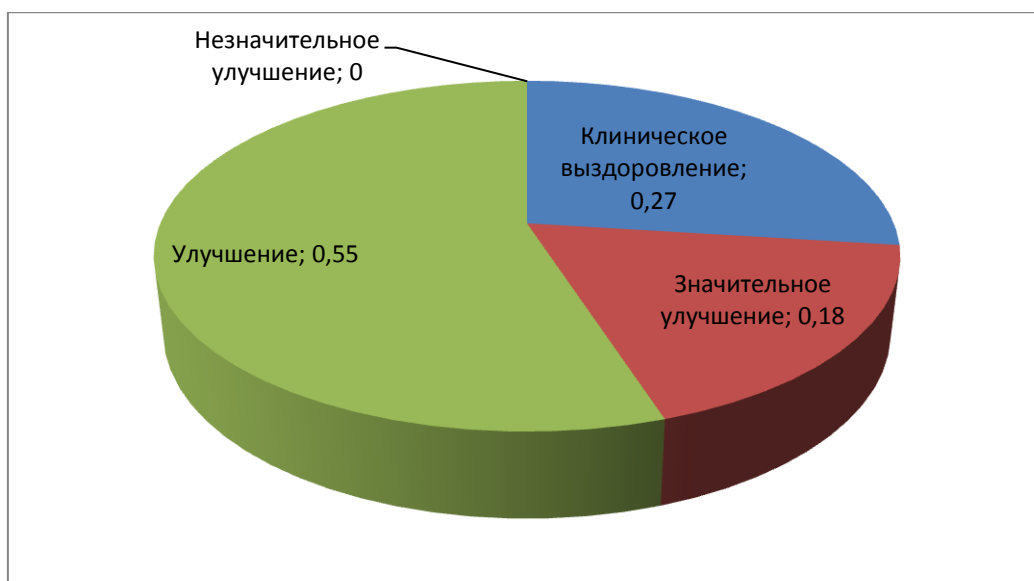


Таблица 16. Клиническая эффективность терапии в группе IV.

Группа	Эффективность терапии			
	Незначительное улучшение	Улучшение	Значительное улучшение	Клиническое выздоровление
IV	-	6/11(28,6%)	2/11 (28,6%)	3/11 (14,2%)

Рисунок 23. Клинический эффект от проводимой терапии в группе Метотрексат



Учитывая вышеизложенное следует отметить, что наиболее выраженный эффект от терапии препаратом метотрексат наблюдался к 12 неделе терапии, динамика кожного процесса после 1,2,3 и 4 инъекции препарата была незначительной. При проведении статистической обработки данных следует, что между 2-ой и 12-ой неделями терапии наблюдается достоверное отличие в показателях PASI, 1-ая и 2-ая неделя значимых улучшений в состоянии пациента по показателю PASI не приносят. Однако, показатели Δ PASI по неделям значимо меняются на обоих рассматриваемых интервалах.

3.2. Сравнительная оценка клинической эффективности лечения больных псориазом с применением антицитокиновых (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) и цитостатического (метотрексат) препаратов.

С целью выявления возможных факторов, влияющих на развитие выраженного или недостаточного клинического эффекта от проводимой терапии, все больные псориазом были разделены на две группы: с выраженным клиническим эффектом (Δ PASI \geq 75, 1 группа - 33 человека) и с недостаточным клиническим эффектом (Δ PASI < 75, 2 группа - 20 человек). У пациентов были проанализированы анамнестические данные (пол, возраст,

длительность и тяжесть клинического течения заболевания, наличие или отсутствие суставного синдрома, структура сопутствующей патологии) (табл.17), а также частота применения того или иного метода терапии в каждой группе (табл.17).

Таблица 17. Распределение больных по полу, возрасту и характеру клинического течения псориаза в группах пациентов с выраженным (1) и недостаточным (2) эффектом от терапии (анамнестические данные)

Эффект терапии	Пол		Возраст (Mean ±SD)	Длительность заболевания (Mean±SD)	Характер клинического течения		Наличие/отсутствие суставного процесса		Сопутствующая патология						
	Мужчины	Женщины			Среднетяжелое течение	Тяжелое течение	С поражением суставов	Без поражения суставов	Болезни сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь+ИБС)	Хронический гастрит	Железодефицитная анемия	Эндокринные нарушения			
												Сахарный диабет	Ожирение	Нарушение толерантности к глюкозе	Надпочечниковая недостаточность ятрогенного генеза
Выраженный эффект терапии (n=33)	20/33 (61%)	13/33 (39%)	48,6 ±15,05	19,9 ±11,6	26/33 (78,8%)	7/33 (21,2%)	19/33 (57,6%)	14/33 (42,4%)	15/33 (45,5%)	5/33 (15,2%)	4/33 (12%)	1/33 (3%)	3/33 (9%)	2/33 (6%)	1 (3%)
												7/33 (21,2%)			
Недостаточный эффект терапии (n=20)	13/20 (65%)	7/20 (35%)	44,6 ±11,73	17,2 ±12,4	16/20 (80%)	4/20 (20%)	12/20 (60%)	8/20 (40%)	10/20 (50%)	3 (15%)	1/20 (5%)	2/20 (10%)	3/20 (15%)	-	1 (5%)
												6/20 (30%)			

Примечание: Mean- среднее значение, SD- стандартное отклонение

Проведенный анализ показал, что группы пациентов с выраженным и с недостаточным клиническим эффектом от терапии практически не отличались по анамнестическим данным. Группы были близки по гендерному и возрастному составу (мужчин в 1 группе – 61%, во 2 группе – 65%, женщин, соответственно, 39 и 35%; средний возраст больных 1 группы - 48,6 лет, 2 группы – 44,6 лет). Близкой была и длительность заболевания (в 1 группе – 20,2 года, во 2-й – 18 лет). Не отмечалось существенных отличий и по характеру клинического течения псориаза: больные с тяжелыми формами заболевания составили в 1 группе 21,2%, во второй - 20,0%; больные с сопутствующим поражением суставов составили в 1 группе 57,6%, во второй - 60%.

Обе группы пациентов также существенно не отличались и по структуре сопутствующей патологии; в них с близкой частотой регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит), системы крови (железодефицитная анемия), а также эндокринные нарушения (сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, надпочечниковая недостаточность ятрогенного генеза (табл. 9).

Анализ распределения пациентов с выраженным клиническим эффектом показал, что в 1 группу вошли: 10 из 33 больных, получавших лечение препаратом инфликсимаб (30,3%), 12 из 33 больных, получавших лечение устекинумабом (36,4%), 6 из 33 больных, получавших лечение адалимумабом (18,2%) и 5 из 33 больных, получавших метотрексат (15,1%) (табл.10).

Таким образом, в целом среди лиц с выраженным клиническим эффектом число лиц, получавших антицитокиновую терапию, было подавляющим и составило 84,9% (28 случаев из 33); число больных, получавших метотрексат, составило 15,1% (5 случаев из 33).

Во вторую группу пациентов – с недостаточным клиническим эффектом от терапии вошли: 4 из 20 пациентов, получавших терапию

инфликсимабом (20%), 2 из 20 пациентов, получавших устекинумаб (10%), 8 из 20 пациентов, получавших адалимумаб (40%) и 6 из 20 пациентов, получавших метотрексат (30%) (табл.18).

Таким образом, в целом среди лиц с недостаточным клиническим эффектом число лиц, получавших антицитокиновую терапию, составило 70,0% (14 человек); при этом подавляющее большинство из них (40%, 8 человек) было представлено больными, получавшими адалимумаб; число больных, получавших метотрексат, в данной группе составило 30% (6 человек).

Таблица 18. Распределение больных псориазом по эффекту от терапии в группах, количество человек, %

Эффект терапии	Все виды терапии			
	Инфликсимаб (n=14)	Устекинумаб (n=14)	Адалимумаб (n=14)	Метотрексат (n=11)
Выраженный эффект терапии (n=33)	10/33 30,3%	12/33 36,4%	6/33 18,2%	5/33 15,1 %
Недостаточный эффект терапии (n=20)	4/20 20%	2/20 10%	8/20 40%	6/20 30%
Отношение шансов (Odds Ratio, r)	1.74	5.14	0.33	0.42
1-sigma	1.17	4.26	0.21	0.29
95% конфиденциальный интервал	-0.56; 4.04	-3.20; 13.49	-0.08; 0.75	-0.15; 0.98
Pearson χ^2	0.68	4.45	3.05	1.67
P	P>0,05	P<0,05	P>0,05	P>0,05
	Инфликсимаб и Устекинумаб			
Odds Ratio r	4.89			
1-sigma	3.48			
95% конфиденциальный	-1.91; 11.69			

ный интервал			
Pearson χ^2	5.36		
p	p<0,05		

Сравнительный анализ групп пациентов с выраженным и недостаточным клиническим эффектом терапии, проведенный путем расчета показателей «отношения шансов» (Odds Ratio, r) и критерия Пирсона (Pearson χ^2) показал, что наиболее высокие шансы (превышающие шансы по другим препаратам в 5 и более раз) получить выраженный клинический эффект в результате лечения, имеются у больных, получающих антицитокиновый препарат устекинумаб (OR=5.14±4.26; CI= -3.20; 13.49, χ^2 =4.45; p<0,05) или один из двух антицитокиновых препаратов – инфликсимаб или устекинумаб (OR=4.89±3.47; CI= -1.91; 11.69, χ^2 =5.35; p<0,05).

Таким образом, сравнение групп пациентов с выраженным клиническим эффектом (1 группа) и с недостаточным эффектом терапии антицитокиновыми препаратами и метотрексатом (2 группа) показало, что при относительно однородном составе групп пациентов (по полу, возрасту, длительности заболевания, характеру клинического течения, наличию или отсутствию поражения суставов, структуре сопутствующей патологии), определяющим в получении выраженного клинического эффекта является *метод терапии*. Наилучшие клинические результаты получены у больных, получающих биологическую терапию антицитокиновыми препаратами, в сравнении с лечением метотрексатом: среди лиц с выраженным клиническим эффектом число лиц, получающих антицитокиновую терапию, составляет 84,9% (84,9±4,6), число лиц, получающих метотрексат - 15,1% (15,1±4,6; разница высоко достоверна, p<0,01).

Среди трех методов биологической терапии (терапия препаратами инфликсимаб, устекинумаб, адалимумаб) наиболее высокая вероятность получения выраженного клинического результата имеется у больных, получающих антицитокиновый препарат устекинумаб (OR=5.14±4.26; CI= -3.20; 13.49, χ^2 =4.45; p<0,05) или один из двух антицитокиновых препаратов –

инфликсимаб или устекинумаб (OR=4.89±3.47; CI= -1.91; 11.69, $\chi^2 = 5.35$; $p < 0,05$).

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что антицитокиновые препараты в отличие от цитостатических продемонстрировали более быстрый и выраженный клинический эффект в терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, как при наличии суставного процесса, так и без него.

При этом, наиболее быстрый ответ на терапию наблюдался в группе больных, получавших препарат устекинумаб.

В свою очередь наибольшее количество пациентов достигших клинического выздоровления получали препарат Инфликсимаб. Инфликсимаб продемонстрировал быстрый клинический эффект, начиная с 6-й недели терапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза при наличии суставного процесса и нарушения общего состояния.

Препарат адалимумаб продемонстрировал хорошую эффективность, начиная с 5-й недели терапии, однако и наибольшее количество больных, не достигших выраженного клинического эффекта среди антицитокиновых препаратов наблюдались именно в этой группе.

В процессе наблюдения пациентов, получавших антицитокиновые препараты, выявлены следующие особенности: в группе пациентов, получавших инфликсимаб, регистрировалось обострение кожного процесса у 6 пациентов (43%) пациентов между 6 и 14 неделями терапии. В группе пациентов, получавших устекинумаб, регистрировалось обострение кожного процесса у 1 (7%) пациента между 2 и 14 неделями терапии, у 6 (43%) пациентов между 14 и 26 неделями. В группе пациентов, получавших адалимумаб, обострений кожного процесса в течение наблюдаемого периода не регистрировалось.

В группе пациентов, получавших препарат метотрексат наблюдалась медленная положительная динамика кожного процесса с достижением пациентами улучшения к 12 неделе терапии. В группе метотрексат

наибольшее количество пациентов достигли улучшения, что свидетельствует о недостаточно выраженном клиническом эффекте от терапии. В тоже время, пациенты, получавшие метотрексат, в отличие от пациентов принимающих антицитокиновые препараты не наблюдали обострений во время периода лечения метотрексатом. В свою очередь, метотрексат в отличие от антицитокиновых препаратов отличался большим количеством побочных эффектов и худшей переносимостью.

Глава 4. Динамика уровня цитокинов в процессе лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновыми и цитостатическим препаратами.

4.1. Результаты сравнительного изучения уровня цитокинов у больных псориазом и здоровых добровольцев.

Результаты количественного определения белковых молекул цитокинов в крови больных псориазом (n=53) и здоровых добровольцев (n=10) методом xMAP приведены в таблице 20.

Таблица 19. Результаты количественного (пг/мл) определения экспрессии белковых молекул в группах больных псориазом и здоровых (M±m; p)

Показатель	Больные псориазом	Здоровые
IL-12(p40)	3,46±0,37	2,07±0,20
ИЛ-17	12,9±1,5	0,00±0,00
IL-20	48,64±1,44	8,92±1,11
IL-22/IL-TIF	28,34±2,60	0,00±0,00
IL-4	10,17±1,34	1,12±0,28
IL-6	13,63±1,97	0,49±0,17
TNF-α	9,67±1,51	0,65±0,24
VEGF-A	9,38±1,06	5,92±1,02
ICAM-1	0,31±0,03	0,16±0,02
IL-11	49,3±16,5	13,12±5,14
IL-18	259,6±40,8	264,79±59,54
IL-31	8,9±3,1	0,00±0,00

Примечание: p – достоверность отличий между больными и здоровыми: -p≤0,05; - p<0,01; - p<0,001

Как следует из приведенной таблицы, в результате проведенных исследований у больных псориазом в сравнении со здоровыми были установлены статистически достоверные отличия в содержании абсолютного большинства определявшихся цитокинов и других белковых молекул (молекулы адгезии и фактора роста эндотелия сосудов).

У больных псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами повышенным оказался уровень экспрессии следующих цитокинов:

- IL-12(p40) ($p < 0,001$);

- IL-17 ($p < 0,001$; примечание: данный интерлейкин в крови здоровых лиц вообще не определялся);

- IL-20 ($p < 0,001$),

IL-22 ($p < 0,001$; примечание: данный интерлейкин в крови здоровых лиц вообще не определялся);

- IL-4 ($p < 0,001$);

- IL-6 ($p < 0,001$);

- TNF α ($p < 0,001$);

- IL-11 ($p < 0,05$);

- IL-31 ($p < 0,001$; примечание: данный интерлейкин в крови здоровых лиц вообще не определялся).

Повышенным в сравнении со здоровыми добровольцами оказался также уровень молекул ICAM-1 ($p < 0,001$), VEGF-A ($p < 0,05$).

У больных псориазом и здоровых не отмечено достоверных отличий в содержании IL-18.

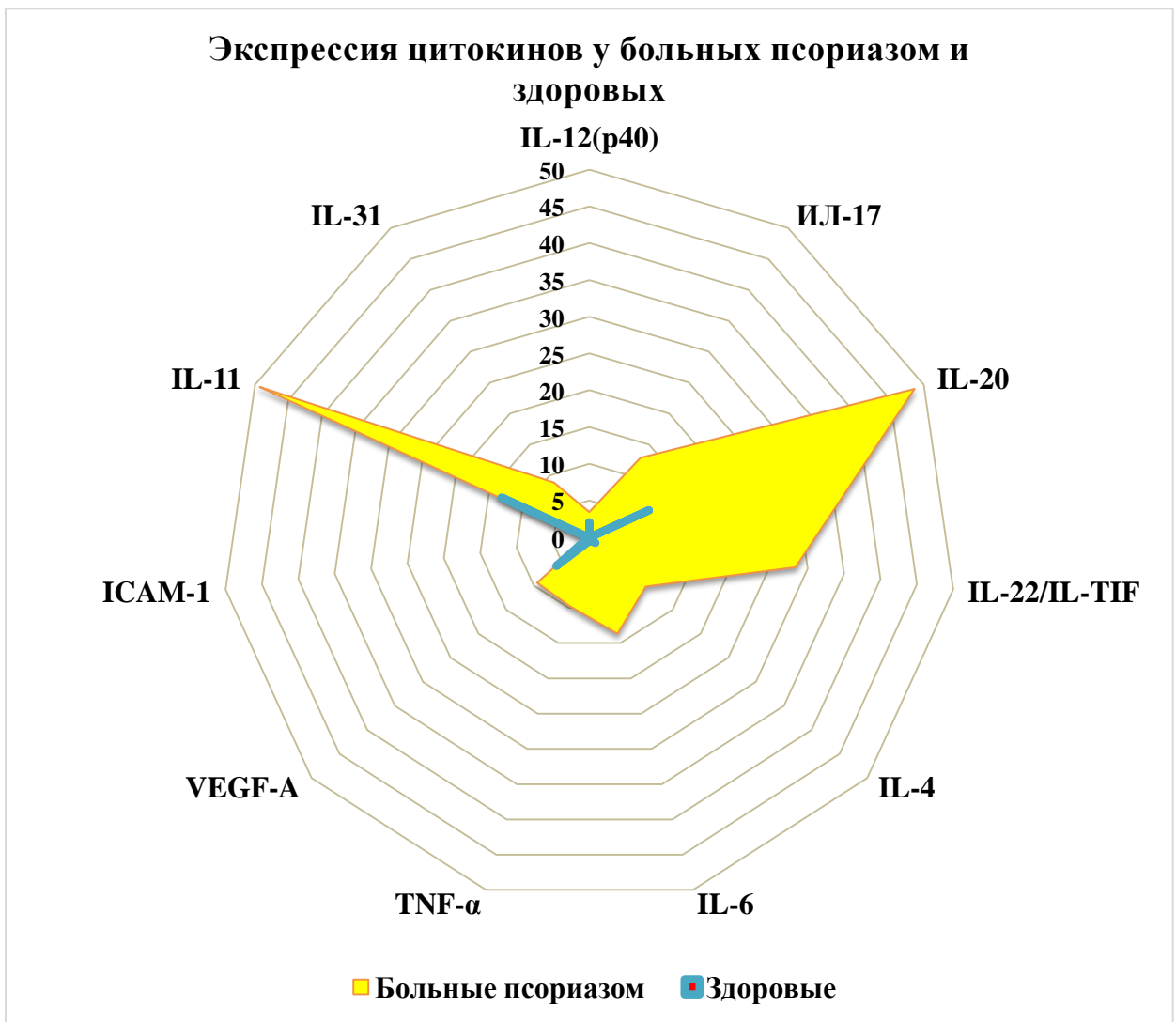


Рисунок 24. Экспрессия цитокинов у больных псориазом и здоровых

Таким образом, при изучении профиля цитокинов и других биологически активных молекул у больных псориазом до лечения установлен значительно более высокий уровень экспрессии абсолютного большинства изучавшихся показателей (IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, внутрисосудистого фактора роста VEGF, молекулы межклеточной адгезии ICAM-1; p от $<0,05$ до $<0,001$) в сравнении со здоровыми, что подтверждает участие данных биологических молекул в патогенезе заболевания.

4.2. Результаты изучения уровня цитокинов у больных псориазом в зависимости от степени тяжести клинического течения заболевания и наличия поражения суставов.

С целью оценки возможной прогностической и патогенетической значимости изучавшихся цитокинов при псориазе проведено сравнительное изучение уровня их экспрессии у больных с тяжелыми формами заболевания и с формами заболевания средней тяжести, а также у больных с псориатическим артритом и у пациентов без сопутствующего поражения суставов. Полученные данные представлены в таблицах 20 и 21.

Как следует из таблицы 21, у больных с тяжелыми формами псориаза достоверных отличий уровня экспрессии цитокинов с группой больных со среднетяжелым течением заболевания отмечено не было. Вместе с тем уровень всех цитокинов, кроме показателей TNF- α и iCAM, был выше в сравнении с больными среднетяжелыми формами: по средним величинам была отмечена однонаправленная тенденция к более высокому содержанию у больных тяжелыми формами заболевания: IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, IL-11, IL-18, внутрисосудистого эндотелиального фактора роста и VEGF-A).

Косвенным образом (по сравнению каждого из показателей с группой здоровых) можно также говорить о более высоком уровне у больных с тяжелым течением псориаза уровня IL-11: разница этого показателя с показателями здоровых лиц у больных с тяжелым течением псориаза была достоверно значимой ($p < 0,05$), в то время как у больных с заболеванием средней тяжести достоверных отличий с показателями здоровых лиц отмечено не было ($p > 0,05$).

Таблица 20.

**Сравнение уровня цитокинов в сыворотке крови больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза ДО
ЛЕЧЕНИЯ (M±m, пг/мл)**

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
Среднетяжелые формы (1)	3,31 ± 0,42	12,56 ±1,31	48,07 ±7,70	26,28 ±2,13	8,91 ±1,28	9,73 ±1,35	12,69 ±2,13	9,68 ±1,06	8,72 ±1,06	0,32 ±0,05	40,17 ±22,79	239,45 ±47,08
n (1)	42	26	42	42	36	42	42	42	15	20	20	20
Тяжелые формы (2)	4,01 ±0,74	14,19 ±5,05	50,84 ±14,35	36,19 ±6,68	9,00 ±3,10	11,73 ±4,07	17,23 ±5,06	9,65 ±3,01	11,90 ±3,15	0,26 ±0,03	79,57 ±26,45	326,59 ±82,63
n (2)	11	8	11	11	10	10	11	11	11	6	6	6
Здоровые (3)	2,07± 0,20	0,00± 0,00	8,92± 1,11	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	1,12 ±0,28	0,49 ±0,17	0,65 ±0,24	5,92 ±1,02	0,16 ±0,02	13,12 ±5,14	264,79 ±59,54
P₁₋₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P₁₋₃	p<0,01	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05
P₂₋₃	p<0,01	p<0,00 1	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05

Таблица 21.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных псориазом БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ И С ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ (ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ)

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
Без поражения суставов (1)	3,76 ±0,58	13,64 ±1,98	41,21 ±9,49	30,95 ±4,40	7,95 ±1,84	8,42 ±1,75	8,69 ±2,17	8,60 ±1,64 (n=22)	7,80 ±0,90 (n=22)	0,28 ±0,05 (n=6)	20,30 ±9,27	189,02 ±49,04 (n=12)
n (1)	22	11	22	22	20	19	22	22	22	6	12	12
С поражением суставов (псориатический артрит) (2)	3,24 ±0,48	12,61 ±2,05	53,92 ±9,39	26,48 ±3,19	9,60 ±1,56	11,46 ±1,96	17,14 ±2,88	10,43 ±2,33	10,49 ±1,69	0,32 ±0,05	74,09 ±18,3	320,01 ±59,90
n (2)	31	23	31	22	29	27	31	31	31	15	14	14
Здоровые (3) (n=10)	2,07± 0,20	0,00± 0,00	8,92± 1,11	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	1,12 ±0,28	0,49 ±0,17	0,65 ±0,24	5,92 ±1,02	0,16 ±0,02	13,12 ±5,14	264,79 ±59,54
P₁₋₂	p>0,0 5	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
P₁₋₃	p<0,0 01	p<0,00 1	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
P₂₋₃	p<0,0 5	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,01	p<0,01	p>0,05

Как следует из таблицы 21, у больных с поражением суставов в сравнении с больными без поражения суставов отмечен достоверно более высокий уровень **IL-6** ($p < 0,05$) и **IL-11** ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об участии данных цитокинов в развитии поражения суставов при псориазе.

Следует также отметить, что косвенным образом (по сравнению значений средних величин для каждого из показателей с группой здоровых) можно говорить о более высоком уровне у больных с псориатическим артритом уровня молекул **VEGF-A**, **iCAM**: разница этих показателей с показателями группы здоровых лиц у больных псориатическим артритом была достоверно более значимой, чем у больных псориазом без поражения суставов (псориатический артрит, значения p , соответственно, $p < 0,001$, $p < 0,01$; у больных без поражения суставов, соответственно, $p > 0,05$, $p < 0,05$).

Средний уровень экспрессии других цитокинов (**IL-20**, **IL-31**, **IL-4**, **IL-18**, **TNF α**), кроме **IL-12**, **IL-17A** и **IL-22**, у больных с сопутствующим псориатическим артритом имел однонаправленную тенденцию к повышению в сравнении с показателями лиц без сопутствующего псориатического артрита.

Таким образом, проведенные исследования показали, что средний уровень экспрессии цитокинов у больных с тяжелыми формами заболевания в большинстве случаев был более высоким, чем у пациентов с заболеванием средней тяжести, о чем свидетельствовала однонаправленная тенденция в сторону повышения экспрессии **IL-12**, **IL-17**, **IL-20**, **IL-22**, **IL-31**, **IL-4**, **IL-6**, **IL-18**, фактора роста сосудистого эндотелия **VEGF-A**, а также наличие достоверных отличий уровня экспрессии **IL-11** у больных с тяжелым течением псориаза в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

У больных с сопутствующим псориатическим артритом в сравнении с пациентами без псориатического поражения суставов установлен достоверно более высокий уровень цитокинов **IL-6** ($p < 0,05$) и **ИЛ 11** ($p < 0,05$), что свидетельствует о патогенетической роли данных цитокинов в развитии псориатического артрита.

4.3. Анализ динамики экспрессии цитокинов в сыворотке крови больных псориазом, получавших антицитокиновые препараты и цитостатическую терапию метотрексатом, без учета тяжести заболевания и поражения суставов

Динамика экспрессии цитокинов в сыворотке крови больных псориазом, получавших антицитокиновые препараты и цитостатическую терапию метотрексатом, представлена в таблицах 22-26.

В результате терапии больных инфликсимабом (таблица 22 «Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения ИНФЛИКСИМАБОМ») отмечено достоверное снижение уровня экспрессии следующих цитокинов, экспрессия которых до лечения была повышена: **IL-12** (с 3,65 до 1,98 пг/мл, $p < 0,05$), **IL-22** (с 31,29 до 12,45 пг/мл, $p < 0,001$), **VEGF-A** (с 13,17 до 6,22 пг/мл, $p < 0,05$), **iCAM** (с 0,30 до 0,16 пг/мл, $p < 0,05$). Кроме того, под влиянием лечения снизился также уровень цитокинов **IL-20**, **IL-4** и **IL-6**, на что указывало уменьшение степени достоверности их отличий от показателей здоровых добровольцев (с $p < 0,001$ до $p < 0,01$ и $p < 0,05$).

В результате терапии больных устекинумабом (таблица 23 «Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения УСТЕКИНУМАБОМ») в сыворотке крови больных псориазом до и после лечения устекинумабом отмечено достоверное снижение уровня экспрессии следующих повышенных до начала лечения цитокинов: **IL-12** (с 4,40 до 2,04 пг/мл, $p < 0,05$), **IL-17A** (с 14,64 до 10,71 пг/мл, $p < 0,01$), **IL-20** (с 35,49 до 12,19 пг/мл, $p < 0,05$), **IL-11** (с 78,16 до 41,15 пг/мл, $p < 0,05$). В результате проведенного лечения уровень цитокинов **IL-12** и **IL-20** не отличался достоверно от показателей здоровых добровольцев; кроме того, наблюдалось снижение уровня экспрессии **iCAM**, о чем говорило уменьшение степени достоверности отличий данного показателя от показателей здоровых добровольцев (с $p < 0,01$ до $p > 0,05$).

В результате терапии больных адалимумабом (таблица 24 «Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения АДАЛИМУМАБОМ») в сыворотке крови больных псориазом до и после лечения адалимумабом не было отмечено достоверного снижения уровня экспрессии цитокинов. Наблюдалось снижение уровня экспрессии **IL-4**, о чем говорило уменьшение степени достоверности отличий данного показателя от показателей здоровых добровольцев (с $p < 0,01$ до $p > 0,05$).

Как следует из таблицы 25 «Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ суммарно», в результате лечения антицитокиновыми препаратами в крови больных псориазом достоверно снизился повышенный до начала терапии уровень **IL-12** (с 3,56 до 2,05 пг/мл, $p < 0,01$), **IL-20** (с 38,16 до 8,92 пг/мл, $p < 0,05$), **IL-22** (с 29,69 до 19,60 пг/мл, $p < 0,05$), **iCAM** (с 0,32 до 0,16 пг/мл, $p < 0,05$). При этом уровень экспрессии **IL-12** не отличался достоверно от показателей здоровых добровольцев ($p > 0,05$). Кроме этого, отмечено снижение экспрессии **VEGF-A**; после проведенного лечения данный показатель (повышенный до лечения) не отличался от показателя здоровых добровольцев ($p > 0,05$).

В результате терапии метотрексатом (таблица 26 «Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения МЕТОТРЕКСАТОМ») в крови больных псориазом отмечено достоверное снижение повышенного до начала терапии уровня **IL-12** (с 3,08 до 1,92 пг/мл, $p < 0,05$), **IL-20** (с 88,69 до 27,37 пг/мл, $p < 0,001$), **IL-22** (с 23,18 до 11,6 пг/мл, $p < 0,05$), **IL-6** (с 26,41 до 15,00 пг/мл, $p < 0,05$). Снижения уровня других цитокинов отмечено не было.

Таблица 22.

**Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения
ИНФЛИКСИМАБОМ**

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF- A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	3,65 $\pm 0,68$	10,39 $\pm 3,40$	64,64 $\pm 14,94$	31,29 $\pm 4,39$	9,62 $\pm 2,63$	12,37 $\pm 3,16$	16,20 $\pm 4,07$	7,87 $\pm 2,10$	13,17 $\pm 3,00$	0,30 $\pm 0,03$	97,16 $\pm 54,43$	342,10 $\pm 99,46$
n (1)	14	14	14	14	13	14	14	14	14	7	7	7
После лечения (2)	1,98 $\pm 0,36$	8,46 $\pm 2,53$	38,10 $\pm 13,50$	12,45 $\pm 3,37$	8,92 $\pm 2,40$	10,01 $\pm 2,93$	9,00 $\pm 2,90$	7,55 $\pm 2,09$	6,22 $\pm 1,27$	0,22 $\pm 0,02$	38,47 $\pm 16,13$	292,68 $\pm 79,92$
n (2)	14	14	14	14	13	14	14	14	14	7	7	7
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P₁₋₂	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
P₁₋₃	p<0,05	p<0,01	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p<0,00 1	p>0,05	p>0,05
P₂₋₃	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,00 1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 23.

**Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения
УСТИКИНУМАБОМ**

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF- A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	4,40 \pm 1,04	14,64 \pm 1,16	35,49 \pm 10,09	19,94 \pm 3,74	9,64 \pm 2,31	1,50 \pm 0,52	11,41 \pm 2,11	14,64 \pm 4,85	9,63 \pm 1,18	0,32 \pm 0,05	78,16 \pm 10,65	279,70 \pm 79,86
n (1)	14	7	14	14	11	7	14	14	14	14	7	7
После лечения (2)	2,04 \pm 0,39	10,71 \pm 0,51	12,19 \pm 3,48	19,53 \pm 3,36	8,41 \pm 2,04	2,81 \pm 1,65	7,94 \pm 1,67	6,25 \pm 1,40	9,73 \pm 0,90	0,23 \pm 0,03	41,15 \pm 11,04	207,41 \pm 44,44
n (2)	14	7	14	14	11	8	14	14	14	13	7	7
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	1,12 \pm 0,28	0,49 \pm 0,17	0,65 \pm 0,24	5,92 \pm 1,02	0,16 \pm 0,02	13,12 \pm 5,14	264,79 \pm 59,54
P1-2	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
P1-3	p<0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p<0,01	p<0,00 1	p>0,05
P2-3	p>0,05	p<0,00 1	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Таблица 24.

**Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения
АДАЛИМУМАБОМ**

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF- A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	2,62 $\pm 0,48$	12,50 $\pm 0,50$	14,34 $\pm 4,29$	37,82 $\pm 7,27$	2,18 $\pm 1,48$	5,51 $\pm 1,41$	3,25 $\pm 1,83$	4,13 $\pm 1,29$	7,06 $\pm 1,95$	-	4,47 $\pm 2,41$	199,14 $\pm 47,87$
n (1)	14	2	14	14	14	14	14	14	14	-	12	12
После лечения (2)	2,13 $\pm 0,34$	13,00 $\pm 1,00$	8,79 $\pm 3,39$	26,80 $\pm 7,59$	2,14 $\pm 1,46$	4,30 $\pm 1,39$	2,54 $\pm 1,26$	3,51 $\pm 1,12$	5,77 $\pm 1,46$	-	3,14 $\pm 2,25$	178,22 $\pm 38,42$
n (2)	14	2	14	14	14	14	14	14	14	-	12	12
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P ₁₋₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05
P ₁₋₃	p>0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05
P ₂₋₃	p>0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05

Таблица 25.

**Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения
АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (суммарно)**

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	3,56 $\pm 0,45$	11,87 $\pm 2,11$	38,16 $\pm 6,83$	29,69 $\pm 3,23$	6,88 $\pm 1,35$	7,456 $\pm 1,54$	10,29 $\pm 1,81$	8,88 $\pm 1,89$	9,96 $\pm 1,28$	0,32 $\pm 0,03$	49,26 $\pm 16,45$	259,56 $\pm 40,79$
n (1)	42	23	42	42	38	35	42	42	42	21	26	26
После лечения (2)	2,05 $\pm 0,20$	9,54 $\pm 1,56$	19,69 $\pm 5,09$	19,60 $\pm 3,05$	6,28 $\pm 1,23$	6,19 $\pm 1,38$	6,49 $\pm 1,24$	5,77 $\pm 0,93$	7,26 $\pm 0,75$	0,23 $\pm 0,02$	22,89 $\pm 6,26$	216,90 $\pm 30,50$
n (2)	42	23	42	42	38	36	42	42	42	20	26	26
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
p₁₋₂	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
p₁₋₃	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p<0,00 1	p>0,05	p>0,05
p₂₋₃	p>0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 26.

**Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) больных псориазом до (1) и после (2) лечения
МЕТОТРЕКСАТОМ**

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF- A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	3,08 $\pm 0,51$	15,19 $\pm 1,48$	88,69 $\pm 14,46$	23,18 $\pm 1,80$	16,00 $\pm 0,54$	17,95 $\pm 0,94$	26,41 $\pm 5,13$	12,68 $\pm 0,39$	7,16 $\pm 1,38$	-	-	-
n (1)	11	11	11	11	11	11	11	11	11	0	0	0
После лечения (2)	1,92 $\pm 0,23$	15,05 $\pm 1,51$	27,37 $\pm 3,79$	11,6 8 $\pm 5,15$	15,32 $\pm 0,75$	17,27 $\pm 0,97$	15,00 $\pm 1,72$	13,00 $\pm 0,77$	4,46 $\pm 1,03$	-	-	-
n (2)	11	11	11	11	11	11	11	11	11	0	0	0
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P1-2	p<0,05	p>0,05	p<0,00 1	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	-	-	-
P1-3	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	-	-	-
P2-3	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	-	-	-

Таким образом, в результате терапии больных псориазом антицитокиновыми препаратами отмечено более выраженное нормализующее влияние этих препаратов на повышенный до лечения уровень экспрессии цитокинов в сравнении с метотрексатом.

При лечении больных антицитокиновыми препаратами выявлено *достоверное* снижение уровня экспрессии 7-и цитокинов: **IL-12, IL-20, IL-22, iCAM** (при анализе эффективности антицитокиновых препаратов суммарно), **IL-17, IL-11** (устекинумаб), **VEGF** (инфликсимаб), а также тенденция к снижению уровня экспрессии **IL-4** и **IL-6**, который после лечения в меньшей степени отличался от показателей здоровых лиц, чем до начала лечения.

При терапии метотрексатом отмечено достоверное снижение уровня экспрессии 4-х цитокинов: **IL-12, IL-20, IL-22, IL-6** (таблица 26).

Таблица 27. Влияние терапии больных псориазом антицитокиновыми препаратами и метотрексатом на уровень цитокинов сыворотки крови

	IL-12	IL-17	IL-20	IL-22	IL-4	IL-6	IL-11	VEGF (A)	iCAM
Инфликсимаб	+		±	+	±	±		+	+
Устекинумаб	+	+	+				+		±
Адалимумаб									±
Антицитокиновые препараты (вместе)	+		+	+					+
Метотрексат	+		+	+		+			

Примечание: «+» - наличие достоверных изменений уровня цитокинов после лечения антицитокиновыми препаратами; «+» - наличие достоверных изменений уровня цитокинов после лечения метотрексатом; ± - уровень цитокина значительно снизился после лечения (не отличается или в меньшей степени отличается от показателей здоровых добровольцев)

Среди антицитокиновых препаратов наиболее выраженное нормализующее влияние на уровень экспрессии цитокинов оказывали препараты: *устекинумаб* (достоверное снижение экспрессии 4-х цитокинов - **IL-12, IL-17, IL-20, IL-11** и тенденция к снижению экспрессии **iCAM**) и *инфликсимаб* (достоверное снижение экспрессии 4-х цитокинов - **IL-12, IL-22, iCAM, VEGF** и тенденция к снижению экспрессии **IL-20, IL-4, IL-6**). Наименьшее нормализующее влияние отмечено при применении препарата адалимумаб (отсутствие достоверных изменений уровня цитокинов после лечения, тенденция к снижению уровня экспрессии только одного показателя **iCAM**).

4.4. Анализ динамики экспрессии цитокинов в сыворотке крови больных псориазом, получавших антицитокиновые препараты и цитостатическую терапию метотрексатом, с учетом тяжести заболевания и поражения суставов

4.4.1. Динамика уровня экспрессии цитокинов под влиянием лечения с учетом тяжести заболевания

В таблицах 28 («Тяжелые формы псориаза до и после лечения антицитокиновыми препаратами и метотрексатом» и «Среднетяжелые формы псориаза до и после лечения антицитокиновыми препаратами и метотрексатом») приведены сравнительные данные оценки результатов лечения больных псориазом с тяжелой формой заболевания (11 человек) и с заболеванием средней тяжести (42 человека) антицитокиновыми препаратами и метотрексатом.

Как следует из данных таблицы 28, между больными с тяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты и метотрексат, отмечалось сходство; в обеих группах пациентов наблюдалось достоверное снижение после лечения уровня ряда цитокинов: при лечении *антицитокиновыми препаратами* – *двух цитокинов - IL-12 и iCAM* ($p < 0,05$),

при лечении метотрексатом – также двух, но других цитокинов - **IL-20** ($p < 0,05$) и **IL-22** ($p < 0,001$).

**ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ПСОРИАЗА
ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И МЕТОТРЕКСАТОМ**

Больные тяжелыми формами псориаза	ЛЕЧЕНИЕ АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ											
	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL- 11	IL-18
До лечения (1)	4,21 $\pm 0,89$	14,75 $\pm 6,87$	48,58 $\pm 17,52$	39,68 $\pm 7,736$	7,62 $\pm 3,76$	10,54 $\pm 5,03$	15,67 $\pm 5,79$	9,12 $\pm 3,69$	13,54 $\pm 3,64$	0,30 $\pm 0,03$	79,56 $\pm 26,45$	326,59 $\pm 82,62$
n (1)	9	6	9	9	8	8	9	9	9	6	6	6
После лечения (2)	1,76 $\pm 0,33$	9,66 $\pm 4,82$	25,97 $\pm 17,65$	21,99 $\pm 8,50$	6,00 $\pm 2,97$	8,07 $\pm 4,35$	5,86 $\pm 3,94$	6,75 $\pm 2,73$	7,27 $\pm 1,04$	0,21 $\pm 0,01$	22,72 $\pm 13,48$	220,8 $\pm 57,83$
n (2)	9	6	9	9	8	8	9	9	9	6	6	6
Здоровые (3)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P ₁₋₂	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
P ₁₋₃	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,00 1	p<0,05	p>0,05
P ₂₋₃	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

ЛЕЧЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТОМ												
До лечения (1 ₁)	3,14 ±0,42	12,5 ±1,50	61,00 ±12,0	20,50 ±1,50	14,50 ±0,50	16,50 ±2,5	24,25 ±1,00	12,00 ±0,00	4,48 ±0,68	-	-	-
n (1 ₁)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0
После лечения (2 ₁)	1,76 ±0,79	12,50 ±2,50	28,5 ±1,50	1,80 ±0,00	15,25 ±1,75	17,00 ±4,00	12,50 ±0,50	13,00 ±1,00	3,16 ±0,82	-	-	-
n (2 ₁)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0
p1₁.2₁	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05			
p1₁.3₁	p<0,05	p<0,001 1	p<0,001 1	p<0,001	p<0,001	p<0,001 1	p<0,001 1	p<0,001 1	p>0,05	-	-	-
p2₁.3₁	p>0,05	p<0,001 1	p<0,001 1	-	p<0,001	p<0,001 1	p<0,001 1	p<0,001 1	p<0,05	-	-	-

Примечание: розовым цветом выделены средние значения уровня цитокинов с однонаправленной тенденцией (снижение уровня экспрессии цитокинов у больных ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ псориаза после лечения), коричневым цветом – достоверные изменения после лечения.

p1.2 - достоверность отличий до и после лечения у больных тяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты;

p1.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных тяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты, до начала лечения;

p2.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных тяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты, после лечения;

p1₁.2₁ - достоверность отличий до и после лечения у больных тяжелыми формами псориаза, получавшими метотрексат;

p1₁.3₁ - достоверность отличий со здоровыми у больных тяжелыми формами псориаза, получавшими метотрексат, до начала лечения;

p2₁.3₁ - достоверность отличий со здоровыми у больных тяжелыми формами псориаза, получавшими метотрексат, после лечения;

Различия: по средним данным у больных, получавших антицитокиновые препараты, после лечения наблюдалась однонаправленная тенденция к снижению 10-и цитокинов (**IL-17A, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, TNF α , VEGF-A, IL-11, IL-18**), при этом ряд показателей (уровень экспрессии **IL-12, IL-20 IL-6 VEGF-A, IL-11**) после лечения достоверно не отличался от показателей здоровых ($p>0,05$); уровень других цитокинов (**IL-22, iCAM**) снижался значимо; отличия от показателей здоровых после лечения были менее выражены, чем до лечения.

У больных, получавших лечение метотрексатом, по средним данным отмечена тенденция к снижению уровня экспрессии только одного цитокина - **IL-6**; после лечения отмечена нормализация уровня также только одного цитокина - **IL-12** (достоверных отличий со здоровыми не было - $p>0,05$) и значительное снижение уровня также одного цитокина - **VEGF-A** (значимое снижение экспрессии; отличия от здоровых были менее выражены, чем до лечения).

Как следует из данных таблицы 29 («Среднетяжелые формы псориаза до и после лечения антицитокиновыми препаратами и метотрексатом»), между больными со среднетяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты и метотрексат, отмечалось некоторое сходство: в обеих группах пациентов наблюдалось достоверное снижение после лечения уровня ряда цитокинов: при лечении *антицитокиновыми препаратами* – двух цитокинов - **IL-12** и **IL-20** ($p<0,05$), при лечении *метотрексатом* – одного цитокина - **IL-20** ($p<0,05$).

Различия: по средним данным у больных, получавших антицитокиновые препараты, после лечения наблюдалась однонаправленная тенденция к снижению 10 остальных цитокинов (**IL-17A, IL-22, IL-4, IL-6, TNF α , VEGF-A, iCAM, IL-11, IL-18, VEGF**), кроме показателя **IL-31**; при этом ряд показателей (уровень экспрессии **IL-12, IL-20 VEGF**) после лечения достоверно не отличался от показателей здоровых ($p>0,05$); уровень **iCAM**

Таблица 29.

**СРЕДНЕТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ПСОРИАЗА
ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И МЕТОТРЕКСАТОМ**

Больные псориазом	АНТИЦИТОКИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ											
	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	3,37 $\pm 0,51$	10,85 $\pm 1,67$	35,3 $1 \pm 7,34$	26,95 $\pm 3,44$	6,68 $\pm 1,42$	6,54 $\pm 1,36$	8,82 $\pm 1,65$	8,81 $\pm 2,21$	8,97 $\pm 1,28$	0,32 $\pm 0,04$	40,17 $\pm 19,72$	239,45 $\pm 47,05$
n (1)	33	17	33	33	30	27	33	33	33	15	20	20
После лечения (2)	2,12 $\pm 0,24$	9,50 $\pm 1,40$	17,97 $\pm 4,53$	18,94 $\pm 3,19$	6,35 $\pm 1,36$	5,65 $\pm 1,31$	6,65 $\pm 1,20$	5,50 $\pm 0,94$	7,26 $\pm 0,90$	0,23 $\pm 0,02$	22,93 $\pm 7,25$	215,72 $\pm 36,42$
n (2)	33	17	33	33	30	28	33	33	33	14	20	20
Здоровые (3)	2,07 $\pm 0,20$	0,00 $\pm 0,00$	8,92 $\pm 1,11$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P ₁₋₂	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₁₋₃	p<0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,00 1	p>0,05	p>0,05
P ₂₋₃	p>0,05	p<0,00 1	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
До лечения (1)	3,06 $\pm 0,62$	15,77 $\pm 1,74$	94,83 $\pm 17,01$	23,77 $\pm 2,15$	16,33 $\pm 0,59$	18,27 $\pm 1,05$	26,88 $\pm 6,01$	12,83 $\pm 0,47$	7,75 $\pm 1,62$	-	-	-
n (1)	9	9	9	9	9	9	9	9	9	0	0	0
После лечения (2)	1,95 $\pm 0,24$	15,61 $\pm 1,75$	27,12 $\pm 4,67$	13,87 $\pm 6,09$	15,33 $\pm 0,87$	17,33 $\pm 1,00$	15,55 $\pm 2,06$	13,00 $\pm 0,94$	4,75 $\pm 1,24$	-	-	-

n (2)	9	9	9	9	9	9	9	9	9	0	0	0
p1_{1.2}1	p>0,05	p>0,05	p<0,00 1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	-	-
p1_{1.3}1	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05			
p2_{1.3}1	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05			

Примечание: розовым цветом выделены средние значения уровня цитокинов с однонаправленной тенденцией (снижение уровня экспрессии цитокинов у больных СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ псориаза после лечения), коричневым цветом – достоверные изменения после лечения.

p1.2 - достоверность отличий до и после лечения у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты;

p1.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты, до начала лечения;

p2.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавшими антицитокиновые препараты, после лечения;

p1_{1.2}1 - достоверность отличий до и после лечения у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавшими метотрексат;

p1_{1.3}1 - достоверность отличий со здоровыми у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавшими метотрексат, до начала лечения;

p2_{1.3}1 - достоверность отличий со здоровыми у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавшими метотрексат, после лечения

снижался значимо; отличия от здоровых были менее выражены, чем до лечения.

У больных, получивших лечение метотрексатом, по средним данным была отмечена тенденция к снижению уровня экспрессии *семи* цитокинов - **IL-12, IL-22, IL-4, IL-6, TNF α , VEGF-A**; тенденции к снижению уровня **IL-17A** не наблюдалась; определение уровня экспрессии остальных цитокинов не проводилось. После лечения отмечено *значительное* снижение уровня **IL-22** (значимое снижение экспрессии; отличия от показателей здоровых были менее выражены, чем до лечения).

Таким образом, сравнение динамики экспрессии цитокинов после лечения больных *тяжелыми и среднетяжелыми формами* псориаза антицитокиновыми препаратами и метотрексатом показало однонаправленную динамику экспрессии уровня цитокинов (снижение уровня экспрессии) у больных, получавших как антицитокиновые препараты, так и метотрексат, более выраженную у больных, получавших антицитокиновые препараты, что может говорить о более выраженном нормализующем влиянии на цитокиновый статус и о большей эффективности антицитокиновых препаратов при лечении больных *тяжелыми и среднетяжелыми формами* псориаза в сравнении с метотрексатом.

4.4.2. Динамика уровня экспрессии цитокинов под влиянием лечения с учетом поражения суставов

У больных с псориатическим поражением суставов, получавших антицитокиновые препараты (таблица 30 «Больные с псориатическим поражением суставов до и после лечения антицитокиновыми препаратами и метотрексатом»), после лечения отмечено достоверное снижение уровня экспрессии **IL-12** ($p < 0,05$). Наряду с этим *по средним данным* наблюдалась *однонаправленная тенденция к снижению* уровня экспрессии *всех других цитокинов* (**IL-17A, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, TNF α , VEGF-A, iCAM,**

IL- 11, IL-18). При этом ряд показателей (*уровень экспрессии IL-12, VEGF-A, IL-11*) после лечения достоверно не отличался от показателей здоровых лиц ($p>0,05$); уровень **IL-20** и **iCAM** снижался значимо; отличия от показателей здоровых добровольцев были менее выражены, чем до лечения.

У больных с псориатическим поражением суставов, получавших метотрексат, после лечения отмечено достоверное снижение уровня экспрессии двух цитокинов - **IL-20** ($p<0,01$) и **IL-22** ($p<0,05$). По средним данным также наблюдалась *однонаправленная тенденция к снижению* уровня экспрессии **IL-12, IL-6** и **VEGF-A**. Значимых изменений уровня экспрессии данных биологических молекул до и после лечения в сравнении с показателями здоровых не отмечено. Определения уровня iCAM, IL-11, IL-18 в данной группе пациентов не проводилось.

Таблица 30.

**БОЛЬНЫЕ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ
ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И МЕТОТРЕКСАТОМ**

Больные псориазом	АНТИЦИТОКИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ											
	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	3,21 $\pm 0,53$	11,88 $\pm 2,56$	45,90 $\pm 9,90$	27,22 $\pm 3,77$	8,29 $\pm 1,77$	9,45 $\pm 2,27$	13,84 $\pm 2,49$	9,95 $\pm 2,77$	11,23 $\pm 1,95$	0,31 $\pm 0,04$	74,08 $\pm 28,31$	320,01 $\pm 59,89$
n (1)	26	18	26	26	24	22	26	26	26	15	14	14
После лечения (2)	1,60 $\pm 0,22$	9,94 $\pm 1,92$	25,68 $\pm 7,82$	18,30 $\pm 3,32$	7,68 $\pm 1,61$	8,09 $\pm 1,97$	8,32 $\pm 1,74$	6,41 $\pm 1,30$	7,92 $\pm 1,11$	0,22 $\pm 0,01$	32,85 $\pm 9,72$	194,76 $\pm 42,04$
n (2)	26	18	26	26	24	23	26	26	26	14	14	14
Здоровые (3)	2,07 $\pm 0,20$	0,00 $\pm 0,00$	8,92 $\pm 1,11$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P₁₋₂	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P₁₋₃	p<0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05
P₂₋₃	p>0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
До лечения (1)	3,35 $\pm 1,15$	15,20 $\pm 1,85$	95,60 $\pm 19,83$	22,60 $\pm 2,46$	15,90 $\pm 0,78$	18,10 $\pm 1,00$	34,30 $\pm 9,75$	12,90 $\pm 0,60$	6,62 $\pm 1,88$	-	-	-
n (1)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	0	0
После лечения (2)	1,94 $\pm 0,41$	16,80 $\pm 2,57$	24,70 $\pm 3,12$	8,98 $\pm 4,40$	15,80 $\pm 1,30$	18,20 $\pm 0,96$	14,80 $\pm 2,10$	13,20 $\pm 1,56$	3,22 $\pm 1,02$	-	-	-

n (2)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	0	0
p1.2₁	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	-	-
p1.3₁	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,01	p<0,00 1	p>0,05	-	-	-
p2.3₁	p>0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	-	-	-

Примечание: розовым цветом выделены средние значения уровня цитокинов с однонаправленной тенденцией (снижение уровня экспрессии цитокинов у больных С ПСОРИАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ псориаза после лечения), коричневым цветом – достоверные изменения после лечения.

p1.2 - достоверность отличий до и после лечения у больных с псориатическим поражением суставов, получавшими антицитокиновые препараты;

p1.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных с псориатическим поражением суставов, получавшими антицитокиновые препараты, до начала лечения;

p2.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных с псориатическим поражением суставов, получавшими антицитокиновые препараты, после лечения;

p1.2₁ - достоверность отличий до и после лечения у больных с псориатическим поражением суставов, получавшими метотрексат;

p1.3₁ - достоверность отличий со здоровыми у больных с псориатическим поражением суставов, получавшими метотрексат, до начала лечения;

p2.3₁ - достоверность отличий со здоровыми у больных с псориатическим поражением суставов, получавшими метотрексат, после лечения.

У больных без псориатического поражения суставов (таблица 30), получавших антицитокиновые препараты, после лечения НЕ ОТМЕЧЕНО достоверного снижения уровня экспрессии цитокинов. Вместе с тем по средним данным для большинства цитокинов и других биологически активных молекул (11 показателей: **IL-12, IL-17A, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, TNF α , VEGF-A, IL-11, IL-18**) отмечена однонаправленная тенденция к *снижению* уровня экспрессии после лечения, *при этом ряд показателей* (уровень экспрессии **IL-12, IL-20, IL-4, IL-6, IL-11, IL-18**) *после лечения достоверно не отличался от показателей здоровых* ($p > 0,05$); уровень экспрессии **IL-11, IL-18** *становился ниже, чем у здоровых* ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Отмечено также повышение после лечение уровня экспрессии iCAM ($p < 0,001$).

У больных без псориатического поражения суставов, получавших метотрексат, после лечения отмечено достоверное снижение уровня экспрессии двух цитокинов - **IL-12** и **IL-20** ($p < 0,05$). По средним данным также наблюдалась *однонаправленная тенденция к снижению* уровня экспрессии 7- показателей (**IL-17A, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, TNF α , VEGF-A**). После лечения не отличался от показателей здоровых уровень экспрессии **IL-12** и **IL-22** ($p > 0,05$). Определения уровня экспрессии iCAM, IL-11, IL-18, в данной группе пациентов не проводилось.

Таблица 31.

**БОЛЬНЫЕ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ
ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И МЕТОТРЕКСАТОМ**

Больные псориазом	АНТИЦИТОКИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ											
	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
До лечения (1)	4,10 $\pm 0,78$	11,80 $\pm 3,36$	25,56 $\pm 7,22$	33,68 $\pm 5,87$	4,46 $\pm 1,96$	4,07 $\pm 1,12$	4,51 $\pm 1,74$	7,13 $\pm 2,14$	7,87 $\pm 1,00$	0,30 $\pm 0,04$	20,30 $\pm 9,26$	189,02 $\pm 49,03$
n (1)	16	5	16	16	14	13	16	16	16	6	12	12
После лечения (2)	2,77 $\pm 0,32$	8,10 $\pm 2,06$	9,94 $\pm 3,18$	21,69 $\pm 6,04$	2,77 $\pm 0,32$	3,85 $\pm 1,73$	2,82 $\pm 1,17$	3,51 $\pm 1,36$	4,72 $\pm 1,22$	6,22 $\pm 0,73$	0,21 $\pm 0,04$	11,26 $\pm 6,28$
n (2)	16	5	16	16	16	14	13	16	16	16	6	12
Здоровые (3)	2,07 $\pm 0,20$	0,00 $\pm 0,00$	8,92 $\pm 1,11$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P ₁₋₂	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P ₁₋₃	p<0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05
P ₂₋₃	p>0,05	p<0,00 1	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,00 1	-p<0,05	- p<0,001
До лечения (1)	2,84 $\pm 0,19$	15,16 $\pm 2,40$	82,92 $\pm 22,13$	23,66 $\pm 2,77$	16,08 $\pm 0,80$	17,83 $\pm 1,60$	19,83 $\pm 3,71$	12,50 $\pm 0,56$	7,61 $\pm 2,12$	-	-	-
n (1)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	0	0
После лечения (2)	1,90 $\pm 0,26$	13,58 $\pm 1,72$	29,60 $\pm 6,63$	13,93 $\pm 9,05$	14,91 $\pm 0,91$	16,50 $\pm 1,60$	15,16 $\pm 2,79$	12,83 $\pm 0,74$	5,49 $\pm 1,64$	-	-	-

n (2)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	0	0
p1_{1.2}1	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p1_{1.3}1	p<0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,001	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	-	-	-
p2_{1.3}1	p>0,05	p<0,00 1	p<0,01	p>0,05	p<0,001	p<0,00 1	p<0,00 1	p<0,00 1	p>0,05	-	-	-

Примечание: розовым цветом выделены средние значения уровня цитокинов с однонаправленной тенденцией (снижение уровня экспрессии цитокинов у больных БЕЗ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ после лечения), коричневым цветом – достоверные изменения после лечения. (снижение показателей), Р со знаком минус - выраженное снижение показателей (ниже показателей здоровых); желтым цветом – достоверные изменения после лечения. (повышение показателей).

p1.2 - достоверность отличий до и после лечения у больных без псориатического поражения суставов, получавшими антицитокиновые препараты;

p1.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных без псориатического поражения суставов, получавшими антицитокиновые препараты, до начала лечения;

p2.3 - достоверность отличий со здоровыми у больных без псориатического поражения суставов, получавшими антицитокиновые препараты, после лечения;

p1_{1.2}1 - достоверность отличий до и после лечения у больных без псориатического поражения суставов, получавшими метотрексат;

p1_{1.3}1 - достоверность отличий со здоровыми у больных без псориатического поражения суставов, получавшими метотрексат, до начала лечения;

p2_{1.3}1 - достоверность отличий со здоровыми у больных без псориатического поражения суставов, получавшими метотрексат, после лечения

Таким образом, сравнение динамики экспрессии уровня цитокинов после лечения больных *с псориатическим поражением суставов* антицитокиновыми препаратами и метотрексатом показало более выраженную динамику (снижение уровня экспрессии) у больных, получавших антицитокиновые препараты. Это может говорить о более выраженном нормализующем влиянии на цитокиновый статус и о большей эффективности антицитокиновых препаратов при лечении больных *с псориатическим поражением суставов* в сравнении с метотрексатом.

Сравнение динамики экспрессии цитокинов после лечения больных *без псориатического поражения суставов* антицитокиновыми препаратами и метотрексатом не выявило существенных преимуществ того или иного метода лечения. С учетом динамики показателей более оптимальными следует признать результаты лечения метотрексатом, применение которого приводило к достоверному снижению повышенного до лечения уровня экспрессии IL-12 и IL-20, в то время как лечение антицитокиновыми препаратами не способствовало достоверному снижению экспрессии цитокинов.

4.5. Определение критериев персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больных псориазом

Для того, чтобы определить объективные лабораторные критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом уровня экспрессии цитокинов, были проведены:

- сравнение показателей уровня экспрессии цитокинов до лечения в крови больных с выраженным и с недостаточным клиническим эффектом терапии (для каждого препарата в отдельности, с расчетом показателей $M \pm m$, критерия Стьюдента и определения уровня достоверности p);

- корреляционный анализ между выраженностью клинического эффекта (величина дельта PASI) и уровнем цитокинов до лечения (для

каждого препарата в отдельности). Для выявления взаимосвязи между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона (при нормальном распределении показателей) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при отклонении от нормального распределения), двусторонние варианты. Корреляцию считали значимой при уровне $p < 0,05$, тесноту связи между признаками считали слабой при $r < 0,3$ ($r > -0,3$), умеренной – при $0,3 \leq r < 0,7$ ($-0,7 < r < -0,3$), сильной – при $r \geq 0,7$ ($r < -0,7$).

Инфликсимаб

У больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии инфликсимабом уровень большинства цитокинов (IL-17A, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, TNF α , IL-11, IL-18, кроме IL-12, IL-22, VEGF-A и iCAM) до лечения по средним данным был выше в сравнении с больными с недостаточным клиническим эффектом (прослеживается тенденция). *Достоверно более высоким* оказался уровень цитокинов: **17A** ($p < 0,01$), **IL-31** ($p < 0,001$), **IL-4** ($p < 0,01$), **IL-6** ($p < 0,01$), и **TNF α** ($p < 0,001$) (таблица 32).

Таблица 32.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных псориазом с выраженным (1) и недостаточным (2) клиническим эффектом терапии ИНФЛИКСИМАБОМ (пг/мл) ДО ЛЕЧЕНИЯ

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
Выраженный эффект (1)	3,5 0,66 (n=10)	14,55 4,05 (n=10)	77,21 18,3 (n=10)	30,42 4,40 (n=10)	13,89 2,76 (n=9)	16,63 3,61 (n=10)	21,77 4,60 (n=10)	10,83 2,35 (n=10)	13,14 3,58 (n=10)	0,29 0,02 (n=3)	161,15 115,57 (n=3)	454,44 197,68 (n=3)
Недостаточный эффект (2)	3,99 1,88 (n=4)	0,00 \pm 0,00 (n=4)	33,21 20,20 (n=4)	33,49 12,02 (n=4)	0,00 \pm 0,00 (n=4)	2,11 0,92 (n=4)	2,30 1,38 (n=4)	0,47 0,35 (n=4)	13,25 6,31 (n=4)	0,31 0,05 (n=4)	49,15 43,56 (n=4)	259,41 98,25 (n=4)
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	1,12 \pm 0,28	0,49 \pm 0,17	0,65 \pm 0,24	5,92 \pm 1,02	0,16 \pm 0,02	13,12 \pm 5,14	264,79 \pm 59,54
P₁₋₂	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
P₁₋₃	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p>0,05
P₂₋₃	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05

Примечание: здесь и далее в аналогичных таблицах данной главы розовым цветом выделены средние значения уровня цитокинов с однонаправленной тенденцией (более высокий средний уровень цитокинов у больных с выраженным клиническим эффектом системной терапии в сравнении с больными с недостаточным клиническим эффектом). Коричневым цветом выделены достоверно отличающиеся уровни цитокинов в отмеченных группах больных и в сравнении с показателями здоровых добровольцев

Косвенным образом (по сравнению показателей с группой здоровых) можно говорить также о более высоком уровне у больных с выраженным клиническим эффектом системной терапии инфликсимабом уровня молекул **IL-20**: разница этого показателя со здоровыми у больных с выраженным клиническим эффектом системной терапии инфликсимабом достоверна ($p < 0,001$), в то время как у больных псориазом с недостаточным клиническим эффектом – недостоверна ($p > 0,05$).

Результаты сравнения групп пациентов с различным эффектом терапии инфликсимабом полностью совпали с данными корреляционного анализа. Корреляционный анализ выявил *умеренную прямую связь* между показателем « Δ PASI после лечения» и уровнями экспрессии следующих цитокинов:

- 1) **TNF α** ($r=0,6519$, $p=0,0115$);
- 2) **IL-17** ($r=0,5676$, $p=0,0342$);
- 3) **IL-4** ($r=0,6335$, $p=0,015$);
- 4) **IL-6** ($r=0,6020$, $p=0,0227$);
- 5) **IL-31** ($r=0,7688$, $p=0,0021$).

Это означает, что чем выше уровень данных цитокинов у пациента до лечения, тем более выраженным будет эффект терапии инфликсимабом.

Достоверных корреляционных зависимостей по другим показателям выявлено не было.

На рисунке 25 представлен пример расчета корреляционных зависимостей между показателем « Δ PASI после лечения» и уровнем экспрессии цитокина ИЛ-17.

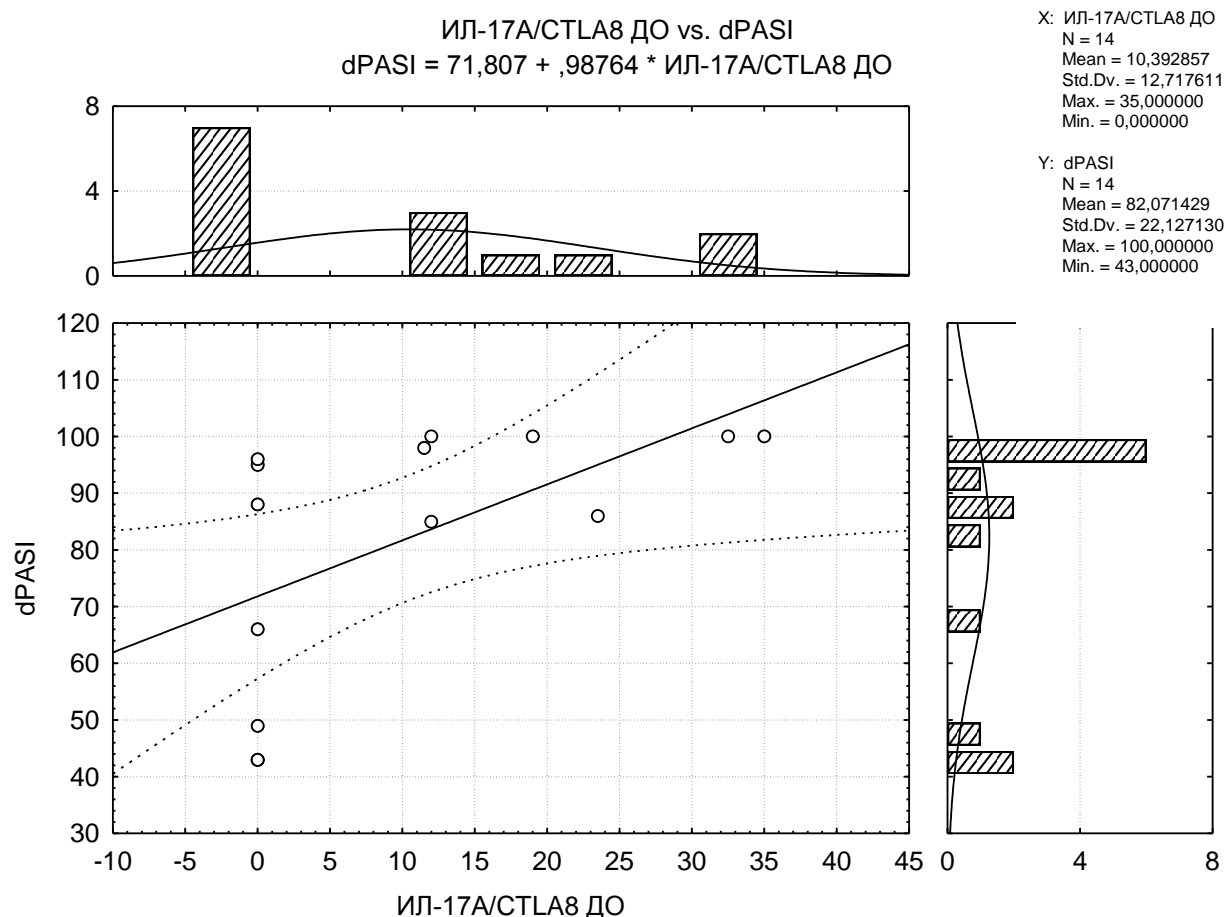


Рисунок 25. Корреляционная диаграмма и гистограммы распределений
 ИЛ 17 и ΔPASI

Таким образом, с учетом совпадения результатов сравнительного и корреляционного анализа групп пациентов с выраженным клиническим эффектом терапии инфликсимабом (1) и с недостаточным клиническим эффектом (2) можно говорить о возможности персонализированного подхода к терапии больных псориазом препаратом инфликсимаб.

Прогнозировать выраженный клинический эффект системной терапии препаратом инфликсимаб можно пациентам с определяемым до лечения уровнем экспрессии цитокина **TNF α** , равным 8,48 (M-m=10,83-2,35=8,48) пг/мл и выше, с уровнем **ИЛ-17**, равным 10,5 пг/мл и выше (M-m=14,55-4,05=10,5), с уровнем **ИЛ-31**, равным 11,13 пг/мл и выше (M-m=13,89-2,76=11,13), с уровнем **ИЛ-4**, равным 13,02 пг/мл (M-m=16,63-3,61=13.02) и выше, с уровнем **ИЛ-6**, равным 17,17 пг/мл (M-m=21,77-4,60=17,17) и выше.

Устекинумаб

У больных псориазом с выраженным клиническим эффектом (1) и с недостаточным клиническим эффектом (2) до начала терапии устекинумабом также была отмечена разница между отдельными показателями уровня экспрессии цитокинов, однако она не была однонаправленной, как в случае с инфликсимабом (таблица 34).

У больных с выраженным клиническим эффектом терапии устекинумабом в сравнении с больными с недостаточным клиническим эффектом до начала терапии устекинумабом отмечался: достоверно более высокий уровень экспрессии **IL-12** ($4,87 \pm 1,15$ против $1,58 \pm 1,11$; $p < 0,05$) и достоверно более низкий уровень экспрессии трех цитокинов: **IL-31** ($8,39 \pm 2,67$ против $15,25 \pm 0,25$), **IL-6** ($10,31 \pm 2,32$ против $18,00 \pm 0,02$) и **iCAM** ($0,28 \pm 0,04$ против $0,56 \pm 0,08$).

Корреляционный анализ выявил достоверную умеренную *обратную* связь между показателем « Δ PASI после лечения» с уровнем экспрессии до лечения следующих цитокинов:

- 1) **IL-31** ($r = -0,6238$, $p = 0,0403$);
- 2) **iCAM** ($r = -0,6478$, $p = 0,0122$).

Это означает, что чем ниже уровень экспрессии данных цитокинов у пациента, тем более выраженным будет эффект терапии устекинумабом.

Достоверных корреляционных зависимостей по другим показателям выявлено не было.

С учетом совпадения данных сравнительного и корреляционного анализа групп пациентов с выраженным клиническим эффектом терапии инфликсимабом (1) и с недостаточным клиническим эффектом (2) можно говорить о возможности персонализированного подхода к терапии больных псориазом препаратом устекинумаб.

Таблица 33.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных псориазом с выраженным (1) и недостаточным (2) клиническим эффектом терапии УСТЕКИНУМАБОМ (пг/мл) ДО ЛЕЧЕНИЯ

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
Выраженный эффект (1)	4,87 ±1,15	15,3 ±1,53	31,56 ±10,82	19,09 ±4,33	8,39 ±2,67	1,50 ±0,52	10,31 ±2,32	13,87 ±5,60	9,41 ±1,37	0,28 ±0,04	78,16 ±10,65	279,70 ±79,86
n (1)	12	5	12	12	9	7	12	12	12	12	7	7
Недостаточный эффект (2)	1,58 ±1,11	13 ±1,00	59,10 ±29,9	25,00 ±2,00	15,25 ±0,25	-	18,00 ±0,02	19,30 ±6,70	11,00 ±0	0,56 ±0,08	-	-
n (2)	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	0	0
Здоровые (3) (n=10)	2,07± 0,20	0,00± 0,00	8,92± 1,11	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	1,12 ±0,28	0,49 ±0,17	0,65 ±0,24	5,92 ±1,02	0,16 ±0,02	13,12 ±5,14	264,79 ±59,54
P1-2	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	- p<0,05	-	- p<0,05	p>0,05	p>0,05	- p<0,05	-	-
P1-3	p<0,05	p<0,00 1		p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,00 1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,00 1	p>0,05
P2-3	p>0,05	p<0,00 1		p<0,001	p<0,001	-	p<0,00 1	p<0,05	p<0,00 1	p<0,00 1	-	-

Примечание: Коричневым цветом выделены достоверно отличающиеся уровни цитокинов в отмеченных группах больных (более высокий средний уровень цитокинов у больных с выраженным клиническим эффектом системной терапии в сравнении с больными с недостаточным клиническим эффектом). Желтым цветом обозначены ячейки с цитокинами, уровень которых выше в группах пациентов с недостаточным клиническим эффектом

Прогнозировать выраженный клинический эффект системной терапии препаратом устекинумаб можно пациентам с определяемым до лечения уровнем экспрессии цитокина **ИЛ-31**, равным 11,06 пг/мл и ниже ($M+m=8,39+2,67=11,06$) и уровнем экспрессии **iСAM**, равным 0,68 и ниже ($M+m=0,28+0,04=0,68$).

Адалимумаб

У больных псориазом с выраженным клиническим эффектом (1) и с недостаточным клиническим эффектом (2) до начала терапии адалимумабом также была отмечена разница между отдельными показателями уровня экспрессии цитокинов, однако она отличалась от показателей при лечении инфликсимабом и была сходной с показателями при лечении устекинумабом (таблица 35).

У больных с выраженным клиническим эффектом терапии адалимумабом в сравнении с больными с недостаточным клиническим эффектом до начала терапии отмечался: достоверно более низкий уровень экспрессии двух цитокинов: **ИЛ-31** ($0,00\pm 0,00$ против $3,81\pm 0,25$) и **ИЛ-6** ($0,55\pm 0,24$ против $5,28\pm 0,24$).

Корреляционный анализ выявил достоверную умеренную *обратную* связь между показателем « Δ PASI после лечения» с уровнем экспрессии до лечения следующих цитокинов:

- 1) **ИЛ-31** ($r= - 0,6094$, $p=0,0207$);
- 2) **ИЛ-6** ($r= - 0,6822$, $p=0,0072$).

Это означает, что чем ниже уровень экспрессии данных цитокинов у пациента, тем более выраженным будет эффект терапии адалимумабом.

Достоверных корреляционных зависимостей по другим показателям выявлено не было.

Таблица 34.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных псориазом с выраженным (1) и недостаточным (2) клиническим эффектом терапии АДАЛИМУМАБОМ (пг/мл) ДО ЛЕЧЕНИЯ

Больные псориазом	Уровень цитокинов											
	IL-12	IL-17A	IL-20	IL-22	IL-31	IL-4	IL-6	TNF α	VEGF-A	iCAM	IL-11	IL-18
Выраженный эффект (1)	3,13 $\pm 0,77$	-	13,55 $\pm 8,45$	41,87 $\pm 10,78$	0,00 $\pm 0,00$	4,04 $\pm 1,20$	0,55 $\pm 0,24$	3,65 $\pm 1,88$	5,65 $\pm 1,16$	-	5,96 $\pm 3,98$	148,64 $\pm 72,66$
n (1)	6	0	6	6	6	6	6	6	6	0	6	6
Недостаточный эффект (2)	2,24 $\pm 0,61$	12,5 $\pm 0,5$	14,93 $\pm 4,63$	34,78 $\pm 10,31$	3,81 $\pm 0,25$	6,62 $\pm 2,30$	5,28 $\pm 0,24$	4,49 $\pm 1,86$	8,12 $\pm 3,35$	-	2,98 $\pm 2,98$	249,64 $\pm 61,52$
n (2)	8	2	8	8	8	8	8	8	8	0	6	6
Здоровые (3) (n=10)	2,07 \pm 0,20	0,00 \pm 0,00	8,92 \pm 1,11	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,12 $\pm 0,28$	0,49 $\pm 0,17$	0,65 $\pm 0,24$	5,92 $\pm 1,02$	0,16 $\pm 0,02$	13,12 $\pm 5,14$	264,79 $\pm 59,54$
P₁₋₂	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05	-p<0,001	p>0,05	- p<0,001	p>0,05	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05
P₁₋₃	p>0,05	-	p>0,05	p<0,001	0	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05
P₂₋₃	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,001	-p<0,001	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	-	p>0,05	p>0,05

Примечание: Желтым цветом обозначены ячейки с цитокинами, уровень которых выше в группах пациентов с недостаточным клиническим эффектом

С учетом совпадения данных сравнительного и корреляционного анализа групп пациентов с выраженным клиническим эффектом терапии адалимумабом (1) и с недостаточным клиническим эффектом (2) можно говорить о возможности персонализированного подхода к терапии больных псориазом препаратом адалимумаб.

Прогнозировать выраженный клинический эффект системной терапии препаратом адалимумаб можно пациентам с не определяемым до лечения уровнем экспрессии цитокина **ИЛ-31** (на уровне показателей здоровых лиц $(0,00 \pm 0,00)$) и уровнем экспрессии **ИЛ-6**, равным $0,79$ пг/мл и ниже ($M+m=0,55+0,24=0,79$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что уровень экспрессии цитокинов, определяемый у больных псориазом до лечения, может являться основой для прогнозирования эффективности биологической терапии и персонализации терапии отдельными антицитокиновыми препаратами.

Сопоставление среднего уровня экспрессии цитокинов у больных псориазом, проведенное до лечения, с результатами биологической терапии (выраженный – недостаточный клинический эффект), а также корреляционный анализ между уровнем цитокинов до лечения и результатами терапии (по показателю дельта PASI) показало, что у пациентов, получавших лечение инфликсимабом, выраженный клинический эффект (клиническое выздоровление, значительное улучшение, дельта PASI > 75%) ассоциировался с более высоким уровнем цитокинов **TNF α** , **ИЛ-17**, **ИЛ-4**, **ИЛ-6**, **ИЛ-31** в сравнении с пациентами с недостаточным клиническим эффектом. У пациентов, получавших терапию устекинумабом, выраженный клинический эффект, напротив, ассоциировался с более низким уровнем цитокинов **ИЛ-31** и **iCAM** в сравнении с пациентами с недостаточным клиническим эффектом. Аналогичные закономерности были получены для пациентов, получавших лечение препаратом адалимумаб: выраженный

клинический эффект у них ассоциировался с более низким уровнем цитокинов **ИЛ-31** и **ИЛ-6** в сравнении с пациентами с недостаточным клиническим эффектом.

Полученные данные могут, с одной стороны, свидетельствовать о разных «точках приложения» отдельных антицитокиновых препаратов, имея в виду их прямое или опосредованное воздействие на разные молекулы-мишени, и, с другой стороны, - говорить о возможных индивидуальных генетических особенностях пациентов, у которых наблюдаются различный терапевтический ответ на применение одного и того же антицитокинового препарата.

Заключение.

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов (Lebwohl, 2003).

Многие зарубежные и отечественные авторы отмечают ведущую роль иммунных механизмов в патогенезе псориаза (Gottlieb A. et al., 2008, Liu Y. et al., 2008). Передача сигналов о межклеточном взаимодействии осуществляется при помощи специальных молекул - цитокинов. Отдельные молекулы цитокинов обладают провоспалительной или противовоспалительной активностью, являются факторами адгезии или роста сосудистого эндотелия и играют важную роль в патогенезе псориаза.

В последние десятилетия в лечении больных псориазом и псориатическим артритом произошли существенные изменения, связанные с внедрением в практику врача-дерматовенеролога препаратов генной инженерии. В настоящее время, антицитокиновые препараты являются патогенетически обоснованными для лечения больных псориазом и представляют собой высокоспецифичные моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью и обладающие высокой избирательной активностью на звенья патогенеза псориаза и развития иммунного воспаления (Знаменская Л.Ф., Кубанов А.А., 2012).

Для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и псориатическим артритом наиболее широко применяют такие биологические препараты, как адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб.

Однако, несмотря на высокую эффективность антицитокиновой терапии, у части пациентов регистрируют неудачи лечения (Ryan C. et al., 2010; Gedebjerg A. et al., 2012), что вызывает необходимость поиска новых подходов к назначению антицитокиновой терапии больных псориазом. Одним из таких подходов может явиться индивидуализация терапии псориаза на основании результатов изучения экспрессии и динамики уровня цитокинов под влиянием антицитокиновых препаратов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось персонализация антицитокиновой терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом клинических форм заболевания и иммунологических показателей.

В исследование было включено 53 пациента с диагнозом псориаз обыкновенный при наличии поражения суставов и без поражения суставов.

Пациенты были разделены на 4 группы: I, II и III группы составили больные, получавшие антицитокиновые препараты по 14 пациентов в каждой группе, в IV группу вошли 11 пациентов, получавших цитостатическую терапию препаратом Метотрексат.

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 74 лет, средний возраст составил 43 года, из них 6 мужчин и 4 женщины.

I группу составили 14 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения псориаза. Из них 7 (50%) женщин и 7 (50%) мужчин в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст $54,14 \pm 12,25$). Длительность заболевания псориазом составляла от 1 года до 50 лет (среднее значение $21,86 \pm 16,02$). Длительность поражения суставов от 7 до 34 лет (среднее значение 17,2 года).

Во II группу были включены 14 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения псориаза, в возрасте от 21 до 48 лет (средний возраст $36 \pm 10,86$) (рис.1). Из них 4 (28,5%) женщины и 10 (71,4%) мужчин. Длительность заболевания псориазом варьировала от 3 до 39 лет (среднее значение $18,07 \pm 11,32$). Длительность поражения суставов от 3 до 32 лет (среднее значение 11,8).

В III группу вошли 14 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения псориаза, из них 2 (14,2%) женщины и 12 (85,7%) мужчин в возрасте от 22 до 76 лет (средний возраст $51,43 \pm 16,14$). С длительностью заболевания от 2 до 41 года (среднее значение $17,57 \pm 11,24$).

Длительность поражения суставов варьировала от 3 до 34 лет (среднее значение 16,6).

В IV группу пациентов, были включены 11 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, из них 6 мужчин (54,5%) и 5 женщин (45,4%), в возрасте от 26 до 62 лет, (средний возраст $49 \pm 8,955$). Длительность заболевания псориазом варьировала от 4 до 30 лет ($17,09 \pm 8,654$). Длительность поражения суставов от 3 до 13 лет (среднее значение 8).

Все группы больных, получавших антицитокиновые препараты и цитостатическую терапию, были сходны по полу, возрасту и длительности заболевания.

Пациенты I группы получали терапию препаратом Адалимумаб в дозе 40 мг подкожно в область бедра или живота в места свободные от псориатических высыпаний на 0,1,3,5,7,9 и 11 неделях, причем на 0 неделе препарат вводили в дозе 80 мг п/к (по 40 мг в разные места введения).

Во II группе наблюдались пациенты, получавшие лечение препаратом Устекинумаб, в дозе 45 мг подкожно на 0, 4, 16-й и 28-й неделях. Вес пациентов в группе не превышал 90 кг, в связи с чем доза препарата составляла 45 мг подкожно. Препарат вводился подкожно в область живота, верхней части бедра или плеча в места, свободные от псориатических высыпаний.

Пациенты III группы получали терапию препаратом Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела на 0, 2, 6 и 14 неделях в виде внутривенных инфузий, продолжительностью не менее 2 часов под наблюдением медицинского персонала с учетом уровня артериального давления, пульса, температуры тела.

Пациенты IV группы получали Метотрексат (Методжект) в начальной дозе 7,5 мг в сутки подкожно, в область плеча, в места свободные от высыпаний, далее в дозе 10-15 мг в сутки 1 раз в неделю.

PASI больных I группы до лечения составлял от 10,2 до 33,6 (среднее значение $18,11 \pm 7,964$), PASI после лечения – от 0 до 17,4 (среднее значение $5,579 \pm 4,137$).

PASI до лечения II группы больных составлял от 10,1 до 46 (среднее значение $25,46 \pm 12,12$), PASI после лечения – от 0 до 26 (среднее значение $5,014 \pm 7,716$).

В III группе пациентов PASI до лечения составлял от 10 до 35,4 (среднее значение $21,04 \pm 9,017$), PASI после лечения – от 1 до 7,2 (среднее значение $3,407 \pm 2,159$).

PASI до лечения IV группы больных составлял от 14,8 до 39,2 (среднее значение $24,5 \pm 7,362$), PASI после лечения от 0 до 9,6 (среднее значение $5,336 \pm 3,787$).

С целью выявления возможных факторов, влияющих на развитие выраженного или недостаточного клинического эффекта от проводимой терапии, все больные псориазом были разделены на две группы: с выраженным клиническим эффектом ($\Delta\text{PASI} \geq 75$, 1 группа - 33 человека) и с недостаточным клиническим эффектом ($\Delta\text{PASI} < 75$, 2 группа - 20 человек).

Среди лиц с выраженным клиническим эффектом число лиц, получавших антицитокиновую терапию, было подавляющим и составило 84,9% (28 случаев из 33); число больных, получавших метотрексат, составило 15,1% (5 случаев из 33).

Во вторую группу пациентов – с недостаточным клиническим эффектом от терапии вошли: 4 из 20 пациентов, получавших терапию инфликсимабом (20%), 2 из 20 пациентов, получавших устекинумаб (10%), 8 из 20 пациентов, получавших адалимумаб (40%) и 6 из 20 пациентов, получавших метотрексат (30%).

Наиболее быстрый ответ на терапию наблюдался в группе больных, получавших препарат устекинумаб, клиническое выздоровление регистрировалось на 2-й неделе терапии.

Наибольшее количество пациентов достигших клинического выздоровления наблюдались в группе, получавшей препарат Инфликсимаб. Инфликсимаб продемонстрировал быстрый клинический эффект, начиная с 6-й недели терапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза при наличии суставного процесса и нарушения общего состояния.

Препарат адалимумаб продемонстрировал хорошую эффективность, начиная с 5-й недели терапии, однако и наибольшее количество больных, не достигших выраженного клинического эффекта среди антицитокиновых препаратов наблюдались именно в этой группе.

В группе пациентов, получавших препарат метотрексат наблюдалась медленная по сравнению с антицитокиновыми препаратами положительная динамика кожного процесса, с достижением пациентами улучшения к 12 неделе терапии.

В настоящем исследовании объектом изучения служили про- и противовоспалительные цитокины IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, IL-18, а также молекулы внутрисосудистого фактора роста VEGF-A, и молекулы адгезии ICAM-1, которые, по данным современной литературы, играют и/или могут играть патогенетическую роль в развитии псориаза.

Содержание белковых молекул цитокинов изучалось в биообразцах крови больных псориазом и здоровых добровольцев с использованием мультиплексной технологии xMAP.

При изучении профиля цитокинов и других биологически активных молекул у больных псориазом до лечения установлен значительно более высокий уровень экспрессии абсолютного большинства изучавшихся показателей (IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, внутрисосудистого фактора роста VEGF, молекулы межклеточной адгезии

iСAM-1; p от $<0,05$ до $<0,001$) в сравнении со здоровыми, что подтверждает участие данных биологических молекул в патогенезе заболевания.

Было установлено, что средний уровень экспрессии цитокинов у больных с тяжелыми формами заболевания в большинстве случаев был более высоким, чем у пациентов с заболеванием средней тяжести, о чем свидетельствовала однонаправленная тенденция в сторону повышения экспрессии IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, IL-18, фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-A, а также наличие достоверных отличий уровня экспрессии IL-11 у больных с тяжелым течением псориаза в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$).

У больных с поражением суставов в сравнении с пациентами без поражения суставов установлен достоверно более высокий уровень цитокинов **IL-6** ($p<0,05$) и **ИЛ 11** ($p<0,05$), что свидетельствует о патогенетической роли данных цитокинов в развитии псориатического артрита.

При лечении больных антицитокиновыми препаратами выявлено *достоверное* снижение уровня экспрессии 7-и цитокинов: **IL-12, IL-20, IL-22, iСAM** (при анализе эффективности антицитокиновых препаратов суммарно), **IL-17, IL-11** (устекинумаб), **VEGF** (инфликсимаб), а также тенденция к снижению уровня экспрессии **IL-4** и **IL-6**, который после лечения в меньшей степени отличался от показателей здоровых лиц, чем до начала лечения.

При терапии метотрексатом отмечено достоверное снижение уровня экспрессии 4-х цитокинов: **IL-12, IL-20, IL-22, IL-6**.

Учитывая вышеизложенное, были сформулированы критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больных псориазом.

ВЫВОДЫ

1. Антицитокиновые препараты (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) в лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза характеризуются достижением более выраженного клинического эффекта по сравнению с метотрексатом.

2. У больных с тяжелыми формами псориаза в сравнении с больными со среднетяжелым формами заболевания отмечена однонаправленная тенденция к повышению уровня экспрессии IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, IL-18, фактора роста сосудистого эндотелия VEGF.

У больных псориазом при наличии поражения суставов по сравнению с пациентами без поражения суставов установлен достоверно более высокий уровень цитокинов IL-6 ($p < 0,05$) и IL-11 ($p < 0,05$).

3. На фоне терапии препаратом устекинумаб достоверно снижается уровень экспрессии IL-12, IL-17, IL-20, IL-11. У больных, получавших лечение препаратом инфликсимаб достоверно снижается уровень экспрессии IL-12, IL-22, ICAM, VEGF.

Применение препарата адалимумаб в терапии больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза не привело к достоверному изменению уровня изучаемых цитокинов.

4. Критерием персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза может являться уровень экспрессии цитокинов.

- содержание в сыворотке крови больных уровня TNF α равного 8,48 пг/мл и выше, IL-6 равного 17,17 пг/мл и выше, IL-17 равного 10,5 пг/мл и выше, IL-31, равного 11,13 пг/мл и выше, IL-4 равного 13,02 пг/мл и выше ассоциируется с выраженным клиническим эффектом терапии инфликсимабом.

- содержание в сыворотке крови больных уровня IL-31 равного 11,06 пг/мл и ниже и ICAM равного 0,68 пг/мл и ниже ассоциировано с выраженным клиническим эффектом терапии устекинумабом.

- содержание в сыворотке крови больных псориазом уровня IL-31 равного 0,00 пг/мл и уровня IL-6 равного 0,79 пг/мл и ниже ассоциировано с выраженным клиническим эффектом терапии адалимумабом.

Практическая значимость

На основании результатов проведенных исследований впервые показано, что при лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза антицитокиновые препараты адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб оказывают более выраженный и быстрый клинический эффект в сравнении с цитостатическим препаратом метотрексат; при этом наиболее высокая вероятность достижения выраженного клинического результата имеется у больных, получающих биологический препарат устекинумаб.

Результаты проведенных исследований позволили впервые разработать персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом иммунологических показателей, что может быть использовано в клинической практике. Основой для прогнозирования эффективности биологической терапии и персонализации терапии отдельными антицитокиновыми препаратами у больных псориазом может являться уровень экспрессии цитокинов, определяемый до лечения: при лечении препаратом инфликсимаб - уровень экспрессии TNF α , IL-31, IL-4 и IL-6; при лечении препаратом устекинумаб - уровень экспрессии IL-31 и ICAM; при лечении препаратом адалимумаб - уровень экспрессии IL-31 и IL-6.

Литература

1. Бадочкин В.В. Интенсивная терапия псориатического артрита.1. Влияние на основные синдромы заболевания / В.В.Бадочкин, Ю.Л.Корсакова // Науч-практич. Ревматол. – 2006. - №4. – С.70–79.
2. Белова О.В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О.В.Белова, В.Я.Арион, В.И.Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. - №1. – С.41-55.
3. Жилова М.Б. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрариазом / М.Б.Жилова, А.А.Кубанов, И.Н.Лесная и др. // Вестн. дерматол. и венерол. – 2010. - №4. – С.46-51.
4. Зайко Н.Н. Патологическая физиология / Н.Н.Зайко, Ю.В.Быця. - М.: МЕДпресс-информ, - 2004. – 199 с.
5. Зимина И.В. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины / И.В.Зимина, И.М.Лопухин, В.Я.Арион // Иммунология. – 1994. - №1. – С.8-13.
6. Знаменская Л.Ф. Первый клинический опыт применения препарата Устекинумаб (Стелара) в терапии больных псориазом в России / Л.Ф.Знаменская, С.И.Свищенко // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. - №2. – С.48-52.
7. Зудбинова В.Ю. Продукция провоспалительных цитокинов и характеристика иммунного статуса у больных с различными вариантами течения ревматоидного артрита / В.Ю.Зудбинова, Ю.В.Соколова // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Актуальные проблемы диагностики и лечения иммуноопосредованных и аллергических заболеваний.— 2006.— С. 39-41.

8. Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика // Современная ревматология.— 2009.— С. 67-72.
9. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский, А.А.Симбирцев. - СПб: Издательство Фолиант, 2008.— 552 с.
10. Коротаева Т.В. Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита / Т.В.Коротаева, Е.Л.Насонов, В.А.Молочков // Совр. Ревматол. – 2013. - №2. – С.45-52.
11. Корсакова М.В. Циклоспорин А (Сандиммун Неорал) в терапии псориаза и псориатического артрита // Совр. Ревматол. – 2010. - №3. – С.58-62.
12. Кочергин Н.Г. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом / Н.Г.Кочергин, Л.М.Смирнова // Рус. Мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 16. - С.1069–1073.
13. Кубанов А.А. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжёлыми формами псориаза / А.А.Кубанов, Ю.И.Матушевская // Вестн. дерматол. и венерол. - 2008. - №6. - С.81-86.
14. Кубанова А.А. Маркеры эффективности инфликсимаба у больных псориазом / А.А.Кубанова, Л.Ф.Знаменская, Н.В.Фриго и др. // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. - №5. – С.64-69.
15. Кубанова А.А. Эффективность применения неотигозона (ацитретина) в терапии больных с тяжёлыми формами псориаза / А.А.Кубанова, М.Б.Жилова, А.В.Резайкина // Вестн. дерматол. и венерол. - 2000 . - №3. - С.54-56 .
16. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия псориаза - шаг в будущее // Фарматека. – 2004. - №7. – С.11.
17. Сура М.В. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой формой псориаза /

- М.В.Сура, М.В.Авксентьева, В.В.Омельяновский, А.А.Кубанова // Мед. технологии. Оценка и выбор. – 2011. - №2. – С.23-29.
18. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А.Тотолян, И.С.Фрейдлин. - СПб: Наука, 2000. – 231 с.
- Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. - СПб.:Наука, 2001. – 392с.
19. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: Учебник / Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатьева, И.Г.Сидорович. – 3-е изд. перераб. и доп. - М.: ОАО «Издательство медицина», 2010.— 752 с.
20. Abanmi A. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia / A.Abanmi, F.Al Harthi, R.Al Agle et al // Int. J. Dermatol. – 2005. – V.44. – P.82-83.
21. Agar N.S. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: A role for UVA in human skin carcinogenesis / N.S.Agar, G.M.Haliday, R.S.Barnetson et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V.101. – P.14.
22. Aggarwal S. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 / S. Aggarwal, N.Ghilardi, M.H.Xie et al // J. Biol. Chem. – 2003. – V.278. – P.1910–1914.
23. Albanesi C. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes / C.Albanesi, C.Scarponi, A.Cavani et al // J. Invest. Dermatol. – 2000. – V.115. – P.81–87.
24. Albanesi C. Keratinocytes in inflammatory skin diseases / C.Albanesi, C.Scarponi, M/L/Giustizieri, G.Girolomoni // Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy. – 2005. – V.4. – P.329–334.
25. Al-Lamki R.S. Expression of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants / R.S.Al-Lamki, J.Wang, J.N.Skepper et al // Lab. Invest. -2001. – V.81(11). – P.1503—1515.

26. Antoni C. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial / C.Antoni, G.G.Krueger, K.de Vlam et al // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – V.64. – P.1150–1157.
27. Antoni C. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis / C.Antoni, B.Manger // *Clin.Exp.Rheumatol.* – 2002. - V.20. - P.122–125.
28. Antoniu S.A. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2010. – V.14(1). – P.21-29.
29. Arican O. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O.Arican, M.Aral, S.Sasmaz. P.Ciragil // *Mediators Inflamm.* – 2005. - P.273–279.
30. Asadullah K. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial / K.Asadullah, W.D.Docke, M.Ebeling et al // *Arch. Dermatol.* - 1999. - V.135. - P.187.
31. Balog A. Investigation of the prognostic value of TNF-alpha gene polymorphism among patients treated with infliximab, and the effects of infliximab therapy on TNF-alpha production and apoptosis / A.Balog, G.Klausz, J.Gal et al // *Pathobiology.* - 2004. - V.71. - P.274-280.
32. Banno T. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global ranscriptional profiling / T.Banno, A.Gazel, M.Blumenberg // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V.279 (31). – P.32633—32642.
33. Barisic-Drusko V. Prevalence of psoriasis in Croatia / V.Barisic-Drusko, D.Paljin, A.Kansky et al // *Acta Derm.- Venereol. Suppl (Stockh).* – 1989. – V.146. – P.178–179.
34. Bell L.M. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983 / L.M.Bell, R.Sedlack, C.M.Beard et al // *Arch. Dermatol.* – 1991. – V.127. – P.1184–1187.
35. Blauvelt A. T helper 17 cells in psoriatic plaques and additional

- genetic links between IL-23 and psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – V.128. – P.1064–1067.
36. Boniface K . A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation / K.Boniface, E.Guignouard, N.Pedretti et al // *Clin. Exp. Immunol.* - 2007. – V.150. – P.407–415.
37. Boniface K. Keratinocytes as targets for interleukin-10-related cytokines: a putative role in the pathogenesis of psoriasis / K.Boniface, J.C.Lecron, F.X.Bernard et al // *Eur. Cytokine. Netw.* – 2005. – V.16. – P.309–319.
38. Capon F. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis / F.Capon, P.Di Meglio, J.szaub et al // *Hum. Genet.* - 2007. – V.122. – P.201–206.
39. Caproni M. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized controlled trial / M.Caproni, E.Antiga, L.Melani et al // *J. Clin. Immunol.* – 2009. – V.29. – P.210–214.
40. Cassano N. Linee guida al trattamento con ciclosporina A. Stato dell'arte / N.Cassano, D.Colombo, G.A.Vena // *G. Ital. Dermat. Ven.* – 2001. - V.136(6). – P.463–470.
41. Chan J.R. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2- dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis / J.R.Chan, W.Blumenschein, E.Murphy et al // *J. Exp. Med.* – 2006. – V.203. – P.2577–2587.
42. Chandran V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V.Chandran, S.P.Raychaudhuri // *J. Autoimmun.* – 2010. – V.34. – P.J314–J321.
43. Chaudhari U. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial / U.Chaudhari, P.Romano, L.D.Mulcahy et al // *Lancet.* – 2001. – V.357. – P.1842–1847.

44. Chien A.L. Ustekinumab: A new option in psoriasis therapy / A.L.Chien, J.T.Elder, C.N.Ellis // *Drugs*. - 2009. - V.69. - P.1141-1152.
45. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2001. – V.26. – P.314–320.
46. Coimbra S. The role of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis / S.Coimbra, A.Figueiredo, E.Castro et al // *Int. J. Dermatol.* - 2012. – V.51. – P.389-398 .
47. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections // *Vaccine*. – 2003. – V.21. – P.S24–S34.
48. Dogra S. Efficacy and safety of acitretin in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg / S.Dogra, A.Jain, A.J.Kanwar // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – V.38. – P.123-125.
49. Donker G.A. Management of psoriasis in general practice now more in agreement with the guidelines of the Dutch College of General Practitioners (NHG) / G.A.Donker, M.Foets, P.Spreuwenberg et al // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 1998. –V.142. – P.1379–1383 .
50. Eyerich S. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling / S.Eyerich, K.Eyerich, D.Pennino et al // *J. Clin. Invest.* – 2009. – V.119. – P.3573–3585.
51. Farber E. *Epidemiology: Natural History and Genetics* / E.Farber, M.Nall. – NY.: Marcel Dekker, 1998.
52. Feldman S.R. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial / S.R.Feldman, K.B.Gordon, M.Bala et al // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – V.152. – P.954–960.

53. Flytstrom I. Methotrexate vs Cyclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety / I.Flytstrom, B.Stenberg, A.Svensson, I.M.Bergbrant // Br. J. Derm. – 2008. – V.158. –P.116–121.
54. Gelfand J.M. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population / J.M.Gelfand, S.R.Feldman, R.S.Stern et al // J. Am. Acad. Dermatol. - 2004. – V.51. – P.704–708.
55. Gelfand J.M. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom—a population-based study / J.M.Gelfand, R.Weinstein, S.B.Porter et al // Arch Dermatol. – 2005. – V.141. – P.1537–1541.
56. Ghoreschi K. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signaling / K.Ghoreschi, A.Laurence, X.P.Yang et al // Nature. – 2010. – V.467. - P.967–971.
57. Gordon K.B. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study / K.B.Gordon, R.G.Langley, C.Leopardi et al // J. Am. Acad. Dermatol. - 2006. - V.55. - P.598-606.
58. Gottlieb A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / A.Gottlieb, N.J.Korman. K.B.Gordon et al // J. Am. Acad. Dermatol. - 2008. - V.58. - P.851-864.
59. Gottlieb A.B. Infliximab for psoriasis // J.Am.Acad. Dermatol. - 2003. -Vol.49. - P.112-117.
60. Gottlieb A.B. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A.B.Gottlieb, R.Evans, S.Li et al // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – V.51. – P. 534–542.

61. Griffiths C.E.M. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype / C.E.Griffiths, E.Christophers, J.N.Barker et al // Br. J. Dermatol. – 2007. – V.156. – P.258-546.
62. Griffiths C.E.M. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E.M.Griffiths, J.N.Barker // Lancet. – 2007. – V.370. – P.263–271
63. Griffiths C.E.M. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis / C.E.M.Griffiths, B.E.Strober, P.Van De Kerkhof et al // N. Engl. J. Med. - 2010. - V.362. - P.118-128.
64. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology / J.E.Gudjonsson, J.T.Elder // Clin. Dermatol. - 2007. – V.25. – P.535–546.
65. Gunther C. Human 6-sulfo LacNAc (sIa_n) dendric cells are a major population of derma dendric cells in steady state and inflammation / C.Gunther, J.Starke, N.Zimmermann, K.Schakel // Clin. Exp. Immunol. - 2011, on-line.
66. Gupta A.K. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis / A.K.Gupta, M.T.Goldfarb, C.N.Ellis, J.J.Voorhees // J. Am. Acad. Dermatol. – 1989. – V.20. – P.1088-1093.
67. Harper E.G. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis / E.G.Harper, C.Guo, H.Rizzo et al // J. Invest. Dermatol. – 2009. – V.129. – P.2175–2183.
68. Harrington L.E. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages / L.E.Harrington, R.D.Hatton, P.R.Mangan et al // Nat Immunol. - 2005. – V. 6. – P.1123–1132.
69. Hausteiu U.F. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment / U.F.Hausteiu, M.Rytter // J. Eur. Acad. Derm. Ven. – 2000. – V.14. – P.382–338.
70. Helliwell P.S. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse

- reactions / P.S.Helliwell, W.Taylor // *J. Rheum.* – 2008. – V.35. – P.472–476.
71. Henseler T. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris / T.Henseler, E.Christophers // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1985. – V.13. – P.450–456 .
72. Hong K. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder / K.Hong, A.Chu, B.R.Ludviksson et al // *J. Immunol.* – 1999. – V.162(12). – P.7480-7491.
73. Huerta C. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population / C.Huerta, E.Rivero, L.A.Garsia Rodriguez // *Arch. Dermatol.* – 2007. – V.143. – P.1559–1565.
74. Ivanov I.I. The orphan nuclear receptor ROR-gamma-t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells / I.I.Ivanov, B.S.McKenzie, L.Zhou et al // *Cell.* – 2006. – V.126. – P.1121–1133.
75. Jacob S.E. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity / S.E.Jacob, M.Nassiri, F.A.Kerdel, V.Vincek // *Mediators Inflamm.* – 2003. – V.12. – P.309–313.
76. Jacobson C.C. Latitude and psoriasis prevalence / C.C.Jacobson, S.Kumar, A.B.Kimball // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – V.65. – P.870–873.
77. Johansen C. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin / C.Johansen, P.A.Usher, R.B.Kjellerup et al // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – V.160. – P.319–324.
78. Jones B.C. Structure of IL-22 bound to its high-affinity IL-22R1 chain / B.C.Jones, N.J.Logsdon, M.R.Walter // *Structure.* – 2008. – V.16. – P.1333–1344.
79. Kalliolias G.D. Suppression of TNF-alpha and IL-1 signaling identifies

- a mechanism of homeostatic regulation of macrophages by IL-27 / G.D.Kallioliias, R.A.Gordon, L.B.Ivashkiv // *J. Immunol.* – 2010. – V.185. – P.7047–7056.
80. Kastelan D. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations / D.Kastelan, M.Kastelan, L.P.Massari, M.Korsic // *Med. Hypotheses.* – 2006. – V.67. – P.1403–1405.
81. Kavanaugh A. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach for treatment guidelines / A.Kavanaugh, C.Ritchlin // *J. Rheum.* – 2006. – V.33(7). – P.1417–1421.
82. Kavanaugh A. Infliximab improves arthritis and psoriasis with active polyarticular psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial / A.Kavanaugh et al // *Ann.Rheum. Dis.* – 2004. - V.63. - P.402.
83. Kavli G. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors / G.Kavli, O.H.Forde, E.Arnesen et al // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* – 1985. – V.291. – P.999–1000.
84. Kay L.J. The prevalence and impact of psoriasis and psoriatic arthritis in the primary care population in North East England / L.J.Kay, J.E.Parry-James, D.J.Walker // *Arthritis Rheum.* -1999. – V.42. – P.1374.
85. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment // *Dermatol. Clin.* – 1996. – V.14. – P.485–496.
86. Korn T. IL-17 and Th17 cells / T.Korn, E.Bettelli, M.Oukka, V.K.Kuchroo // *Annu. Rev. Immunol.* - 2009. – V.27. – P.485–517.
87. Kotenko S.V. Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex: the IL-10R2 chain (IL-10R beta) is a common chain of both the IL-10 and IL- 22 (IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF) receptor complexes / S.V.Kotenko, L.S.Izotova, O.V.Mirochnitchenko et al // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V.276. –

P.2725–2732.

88. . Kremer J. M. Toward a better understanding of methotrexate // *Arthr. Rheum.* – 2004. – V.50. – P.1370–1382.
89. Krueger J.G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J.G.Krueger, A.Bowcock // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – V.64, (Suppl 2). – P.30-36.
90. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / *J. Exp. Med.* – 2005. – V.201. – P.233– 240.
91. Larsson P.A. Prevalence of skin diseases among adolescents 12–16 years of age / P.A.Larsson, S.Liden // *Acta Derm.- Venereol.* – 1980. – V.60. – P.415–423 .
92. Lauharanta J. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis / J.Lauharanta, J.M.Geiger // *Br. J. Dermatol.* – 1989. –V.121. – P.107-112.
93. Lebwohl M. Psoriasis. – *Lancet.* – 2003. – V.361. – P.1197–1204.
94. Lee E. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris / E.Lee, W.L.Trepicchio, J.L.Oestreicher et al // *J. Exp. Med.* – 2004. – V.199(1). – P.125-130.
95. Leonardi C. PHOENIX 1 study investigators Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) / C.L.Leopardi, A.B.Kimball, K.A.Papp et al // *Lancet.* -2008. – V.371:1665–1674 .
96. Liang S.C. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S.C.Liang, X.Y.Tan, D.P.Luxenberg et al // *J. Exp. Med.* – 2006. – V.203. – P.2271–2279.
97. Liu J. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-

- mediated demyelination / J.Liu, M.W.Marino, G.Wong et al // *Nat. Med.* – 1998. – V.4. – P.78–83.
98. Lowes M.A. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A.Lowes, T.Kukuchi, J.Fuentes-Duculan et al // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – V.128. - P.1207–1211.
 99. Lowes M.A. Pathogenesis and therapy of psoriasis / M.A.Lowes, A.M.Bowcock, J.G.Kruger // *Nature.* – 2007. - V.445. – P.866–873.
 100. Lowes M.A. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a) / M.A.Lowes, F.Chamian, M.V.Abello et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – V.102. – P.19057–19062.
 101. Luo J. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab / J.Luo, S.J.Wu, E.R.Lacy et al // *J. Mol. Biol.* – 2010. – V.402. – P.797–812.
 102. MacLennan C. Interleukin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans / C.McLennan, C.Fieschi, D.A.Lammas et al // *J. Infect. Dis.* – 2004. – V.190. – P.1755–1757.
 103. Malaguarnera L. Action of prolactin, IFN-gamma, TNF-alpha and LPS on heme oxygenase-1 expression and VEGF release in human monocytes/macrophages / L.Malaguarnera, R.Imbesi, M.Di Rosa et al // *Int. Immunopharmacol.* – 2005. – V.5 (9). – P.1458—1469.
 104. Manger B. Adalimumab (Humira) improves the signs and symptoms of joint, skin and nail manifestations of psoriatic arthritis (PsA): results from a German database of PsA patients receiving adalimumab / B.Manger, H.M.Lorenz, R.Splekeler et al // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – V.67, suppl. II. – P.528.
 105. Mee J.B. Interleukin-1: a key inflammatory mediator in psoriasis? / J.B.Mee, M.J.Corn, F.S.Di Giovine et al // *Cytokine.*— 2006.— V.33.— P.72-78.
 106. Menter A. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A

- randomized, controlled phase III trial / A.Menter, S.K.Tyring, K.Gordon et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – V.58(1). – P.106-115.
107. Mizutani H. Role of increased production of monocytes TNF-[alpha], IL-1 [beta] and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments / H.Mizutani, Y.Ohmoto, T.Mizutani et al // *J. Dermat. Sci.*— 1997.— V.14.— P.145-153.
108. Monteleone I. Interleukin-23 and Th17 cells in the control of gut inflammation / I.Monteleone, F.Pallone, G.Monteleone // *Mediat. Inflamm.* – 2009. – V.297. – P.645.
109. Moss M.L. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumor-necrosis factor-alpha / M.L.Moss, S.L.C.Jin, M.E.Milla et al // *Nature.* – 1997. – V.385. – P.733—736.
110. Mueller W. Cyclosporin A for psoriasis / W.Mueller, B.Herrmann // *N. Engl. J. Med.* – 1979. - V.301(10). - P.555. 1979.
111. Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis // *J. Dermatol.* – 2012. – V.39. – P.219-224.
112. Naldi L. Epidemiology of psoriasis // *Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy.* – 2004. – V.3. – P.121-128.
113. Nograles K.E. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways / K.E.Nograles, L.C.Zaba, E.Guttman-Yassky et al // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – V.159. – P.1092–1102.
114. O’Neill P. Postal questionnaire study of disability in the community associated with psoriasis / P.O’Neill, P.Kelly // *BMJ.* – 1996. – V.313. – P.919–921.
115. Oppmann B. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 / B.Oppmann, R.Lesley, B.Blom et al // *Immunity.* – 2000. – V.13. –

P.715–725.

116. Ormerod A.D. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in Dermatology / A.D.Ormerod, E.Campalani, M.J.Goodfield // Br. J. Dermatol. – 2010. – V.162. – P.952-963.
117. Ozdemir M. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis / M.Ozdemir, B.Engin, I.Baysal, L.Mevlitoglu // Acta Derm.-Venereol. (Stockh) – 2008. – V.88. – P.589-593.
118. Papp K.A. Efficacy and safety of utekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) / K.A.Papp, R.G.Langley, M.Lebwohl et al // Lancet. – 2008. – V.371 (9625). – P.1675-1684.
119. Parham C. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R / C.Parham, M.Chirica, J.Timans et al // J. Immunol. - 2002. – V.168. – P.5699–5708.
120. Parisi R. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence / R.Parisi, D.P.M.Symmons,, C.E.M.Griffiths, D.M.Ashcroft // J. Invest. Dermat. – 2012. – V.133. – P.377–385.
121. Philipp S. The evaluation of psoriasis therapy with biologics leads to a revision of the current view of the pathogenesis of this disorder / S.Philipp, K.Wolk, S.Kreutzer et al // Expert. Opin. Ther. Targets. - 2006. - V.10. – P.817–831.
122. Pietrzak A.T. Cytokines and anticytokines in psoriasis / A.T.Pietzak, A.Zalewska, G.Chodorowska et al // Clin. Chim. Acta. – 2008. – V.394. – P.7–21.

123. Pilkington T. Acitretin: A review of its pharmacology and therapeutic use / Pilkington, R.N.Brogden // *Drugs*. – 1992. – V.43. – P.597-627.
124. Plunkett A. A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community / A.Plunkett, R.Marks // *Austral. J. Dermatol.* - 1998. – V.39. – P.225–232.
125. Presky D.H. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits / D.H.Presky, H.Yang, J.Minetti et al // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 1996. – V.93(24). – P. 14002-14007.
126. Ramos-Casals M. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies / M.Ramos-Casals, P.Brito-Zeron, M.J.Soto et al // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* - 2008. – V.22. – P.847–861.
127. Reich K. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis / K.Reich, F.O.Nestle, Y.Wu et al // *Eur. J. Dermatol.* – 2007. – V.17. – P.381–386.
128. Reich K. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial / K.Reich, F.O.Nestle, K.Papp et al // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – V.154. – P.1161–1168.
129. Reich K. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial / K.Reich, F.O.Nestle, K.Papp // *Lancet.* - 2005. – V.366. – P.1367–1374.
130. Rigel D.S. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – V.58. – P.129-132.
131. Romagnani S. Properties and origin of human Th17 cells / S.Romagnani, E.Maggi, F.Liotta et al // *Mol. Immunol.* – 2009. – V.47. – P.3–7.

132. Sa S.M. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis / S.M.Sa, P.A.Valdez, J.Wu et al // *J. Immunol.* – 2007. – V.178. – P. 2229–2240.
133. Sabat R. Research in practice: IL-22 and IL-20: significance for epithelial homeostasis and psoriasis pathogenesis / R.Sabat, K.Wolk // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2011.
134. Saurat J.H. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis / J.H.Saurat, J.M.Geiger, P.Amblard et al // *Dermatologica.* - 1988. – V.177. – P.218-224.
135. Savan R. A novel role for IL-22R1 as a driver of inflammation / R.Savan, A.P.McFarland, D.A.Reynolds et al // *Blood.* - 2011. – V.117. – P.575–584.
136. Schäfer I. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland—Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung / I.Schäfer, S.J.Rustenbach, M.Radtke et al // *Gesundheitswesen.* - 2011. – V.73. –S.308–313.
137. Schlander M. Administrative prevalence of psoriasis in Germany / M.Schlander, O.Schwarz, M.Viapiiano et al // *Value Health.* – 2008. – V.11. – P.A615–A616.
138. Schon M.P. Psoriasis / M.P.Schon, W.H.Boehncke // *N. Engl. J Med.* – 2005. – V.352. – P.1899–1912.
139. Schottelius A.J.G. Biology of tumor necrosis factor- α implications for psoriasis / A.J.G.Schottelius, L.L.Moldawer, C.A.Dinarello et al // *Exp. Dermatol.* – 2004. – V.13. – P.193—222.
140. Shbeeb M.I. Incidence of psoriasis and psoriatic arthritis, a population-based study / M.I.Shbeeb, J.Sunku, G.G.Hunder et al // *Arthritis Rheum.* – 1995. – V.38. – P.1353.
141. Shear N.H. Targeting the interleukin-12/23 cytokine family in the

- treatment of psoriatic disease / N.H.Shear, J.Prinz, K.Papp et al // J. Cutan. Med. Surg. - 2008. – V.12. - S1–S10.
142. Simpson C.R. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data / C.R.Simpson, W.J.A.Anderson, P.J.Helms et al // Clin. Exp. Allergy. - 2002. – V.32. – P.37–42.
143. Singri P. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier / P.Singri, D.P.West, K.B.Gordon // Arch. Dermatol. - 2002. - V.138. – P.657.
144. Sobell J.M. Management of moderate to severe plaque psoriasis (part 2): clinical update on T-cell modulators and investigational agents / J.M.Sobell, R.E.Kalb, J.M.Weinberg // J. Drugs. Dermatol. – 2009. – V.8. – P.230–238.
145. Stern R.S. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction / R.S.Stern, T.Nijsten, S.R.Feldman et al // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. - 2004. – V.9. – P.136–139.
146. Tartaglia L.A. A novel domain within the 53 kd TNF receptor signals cell death / L.A.Tartaglia, T.M.Ayres, G.H.Wong, D.V.Goeddel // Mol. Cell. Biol. – 1993. – V.74. – P.845-853.
147. Tayal V. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics--an update / V.Tayal, B.S.Kalra // Eur. J. Pharmacol. - 2008. - V.579. - P.1-12.
148. Teunissen M.B. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes / M.B.Teunissen, C.W.Koomen, R.de Waal Malefyt et al // J. Invest. Dermatol. – 1998. – V.111. – P.645–649.
149. Toichi E. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis / E.Toichi, G.Torres, T.S.McCormick et al // J. Immunol. - 2006. – V.177. – P.4917–4926.

150. Tollefson M.M. Incidence of psoriasis in children: a population-based study / M.M.Tollefson, C.S.Crowson, M.T.McEvoy et al // J. Am. Acad. Dermatol. - 2010. – V.62. – P.979–987.
151. Tonel G. Cutting edge: a critical functional role for IL-23 in psoriasis / G.Tonel, C.Conrad, U.Laggner et al // J. Immunol. – 2010. – V.185. – P.5688–5691.
152. Tsai T.-F. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan / T.-F.Tsai, T.-S.Wang, S.-T.Hung et al // J. Dermatol. Sci. – 2011. – V.63. – P.40–46.
153. Trinchieri G. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses / G.Trinchieri, S.Pflanz, R.A.Kastelein // Immunity. – 2003. – V.19. – P.641–644.
154. Van den Eijnden S. IL-23 upregulates IL-10 and induces IL-17 synthesis by polyclonally activated naive T cells in human / S.Van den Eijnden, S.Goriely, D.De Wit et al // Eur. J. Immunol. – 2005. – V.35. – P.469–475.
155. Vena G.A. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database / G.A.Vena, G.Altomare, F.Ayala et al // Eur. J. Dermatol. – 2010. - V.20. – P.593–598.
156. Volpe E. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses / E.Volpe, N.Servant, R.Zollinger et al // Nat. Immunol. - 2008. - V.9. – P.650–657.
157. Watanabe H. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis / H.Watanabe, M.Kawaguchi, S.H.Fuijshima et al // J. Invest. Dermatol. - 2009. – V.129. – P.650–656.
158. Wiegand U.W. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate / U.W.Wiegand, R.C.Chou // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – V.39. –

P.S25-S33.

159. Wittig B. Drug evaluation: CNTO-1275, a mAb against IL-12/IL-23p40 for the potential treatment of inflammatory diseases (London, England: 2000) // *Curr. Opin. Invest. Drugs.* - 2007. - V.8. - P.947.
160. Wolk K. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not / K.Wolk, H.S.Haugen, W.Xu et al // *J. Mol. Med.* 2009. – V.87. – P.523–536.
161. Wolk K. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis / K.Wolk, E.Witte, K.Warszwska et al // *Eur. J. Immunol.* - 2009. – V.39. – P.3570–3581.
162. Wolk K. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis / K.Wolk, E.Witte, E.Wallace et al // *Eur. J. Immunol.* - 2006. – V.36. – P.1309–1323.
163. Yawalkar N. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin / N.Yawalkar, S.Karlen, R.Hunger et al // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – V.111 (6). – P.1053-1057.
164. Yeilding N. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives / N.Yeilding, P.Szapary, C.Brodmerkel et al // *Ann. NY Acad. Sci.* . – 2011. – V.1222. – P.30–39.
165. Zaba L.C. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses / L.C.Zaba, I.Cardinale, P.Gilleaudeau et al // *J. Exp. Med.* - 2007. – V.204. – P.3183–3194.
166. Zheng Y. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y.Zheng, D.M.Danilenko, P.Valdez et al // *Nature.* – 2007. – V.445. – P.648–651.
167. Zhou L. IL-6 programs T(H)- 7 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways / L.Zhou,

I.I.Ivanov, R.Spolski et al // Nat. Immunol. – 2007. – V.8. – P. 967–974.