

**СВИЩЕНКО СВЕТЛАНА ИГОРЕВНА**

**Персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии  
больным псориазом с учетом клинических и иммунологических  
показателей**

**14.01.10. – кожные и венерические болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Москва, 2015 г.

Работа выполнена в отделении клинической дерматологии и в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук,  
профессор

**Кубанов Алексей Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук,  
старший научный сотрудник отдела  
ранних артритов  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт ревматологии  
им. В.А. Насоновой»

**Коротаева Татьяна Викторовна**

Доктор медицинских наук, профессор  
профессор кафедры кожных  
и венерических болезней  
ГБОУ ВПО «Саратовского  
ГМУ им. И.Разумовского»  
Минздрава России

**Бакулев Андрей Леонидович**

**Ведущее научное учреждение:** ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Защита диссертации состоится** «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года в 12 часов на  
Заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном  
государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр  
дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3,  
стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК»  
Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Карамова Арфеня Эдуардовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Современные научные данные указывают на участие иммунных механизмов в патогенезе псориаза (Gottlieb A. et al., 2008; Liu Y. et al., 2008). Важная роль при этом отводится цитокинам, которые представляют собой низкомолекулярные гликопротеины, осуществляющие свои биологические действия 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., 2008).

В результате многочисленных исследований (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) показано наличие в псориатических очагах поражения различных хемокинов и факторов роста, а также избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$ , и TNF- $\alpha$ , как в коже, так и в сыворотке крови больных псориазом. Рядом авторов показано значение в патогенезе псориаза IL-15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 (Heidenreich R., Sken M., Ghoreschi K., 2009; Henno A. et al., 2009).

Изучение роли цитокинов в развитии псориаза привело к созданию антицитокиновых препаратов, представляющих собой высокоспецифичные моноклональные антитела, блокирующие провоспалительные цитокины.

Наиболее широкое применение в практике дерматолога нашли средства, блокирующие TNF- $\alpha$  (адалимумаб, инфликсимаб), а также блокаторы IL -12 и IL -23 (устекинумаб).

Несмотря на высокую эффективность вышеперечисленных препаратов, неоднократно подтвержденную многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями (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; Знаменская Л.Ф. и соавт., 2012; Кочергин Н.Г., 2012) имеются пациенты, у которых не удается достичь выраженного клинического эффекта при лечении антицитокиновыми препаратами (Ryan C. et al., 2010; Gedebjerg A. et al., 2012).

Учитывая многообразие антицитокиновых препаратов, схожие показания к применению, а также их высокую стоимость актуальным является поиск новых подходов к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом.

На основании вышеизложенного, определение критериев, 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 псориазом с учетом клинико-иммунологических показателей.

#### **Задачи исследования**

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

2. Выявить взаимосвязь между уровнем циркулирующих цитокинов (IL-4, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, IL-18), молекул межклеточной адгезии, фактора роста сосудистого эндотелия (ICAM-1, VEGF) и степенью тяжести псориаза.

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

4. Определить критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом.

## **Научная новизна**

Впервые с использованием современного многопараметрического метода xMAP проведено изучение динамики уровня цитокинов, молекул межклеточной адгезии и фактора роста сосудистого эндотелия у больных псориазом на фоне терапии антицитокиновыми препаратами – адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб.

Впервые определены клинико-иммунологические критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом.

## **Практическая значимость**

На основании результатов проведенных исследований показана высокая эффективность антицитокиновых препаратов в сравнении с метотрексатом, проведено сравнительное изучение сроков наступления улучшения в течении кожного процесса на фоне применения препаратов адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб и метотрексат.

Разработан персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом, основанный на оценке клинической картины заболевания (степень тяжести псориаза, наличие или отсутствие поражения суставов), а также иммунологических показателей (исходный уровень циркулирующих цитокинов).

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Антицитокиновые препараты (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) в сравнении с цитостатическим препаратом метотрексат характеризуются более выраженным клиническим эффектом в лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

2. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем IL-11 и степенью тяжести псориаза.

3. Разработан персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом препаратами адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб с учетом клинико-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. Персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом, основанный на клинической картине заболевания и исходном уровне циркулирующих цитокинов, применяется в клинической практике Тульского областного кожно-венерологического диспансера.

### **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 печатные работы, все 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 обзор литературы. Определены критерии включения пациентов в исследование, разработан дизайн исследования.

Автором самостоятельно проведено лечение 125 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, находившихся на лечении в отделении клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Диссертантом проведен анализ полученных результатов на всех этапах исследования и статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **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 149 зарубежных источников. Диссертация изложена на 148 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 38 таблицами, 23 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 125 больных псориазом обыкновенным, из них 79 мужчин и 46 женщин, в возрасте от 21 до 77 лет (среднее значение  $46,11 \pm 14,77$ ). Длительность заболевания составляла от 1 года до 50 лет (среднее значение  $20,0,3 \pm 11,56$ ).

У 85 пациентов отмечались среднетяжелые формы псориаза (индекс PASI от 10 до 29), у 40 пациентов тяжелые формы псориаза (индекс PASI  $\geq 30$ ).

Клиническая картина у пациентов со среднетяжелыми формами псориаза была представлена папулами и бляшками от розового до ярко-красного цвета, с умеренной и выраженной инфильтрацией и шелушением различной интенсивности. Высыпания наблюдались на коже волосистой

части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. У 39 пациентов со среднетяжелыми формами псориаза, наряду с кожными проявлениями, отмечались поражения суставов в виде гиперемии в области суставов, болезненности при движении и пальпации, утренней скованности суставов, ограничения подвижности, отечности и в ряде случаев деформации суставов.

Кожный процесс у пациентов с тяжелыми формами псориаза носил распространенный характер, с площадью поражения до 90% кожного покрова. На коже лица, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей наблюдались бляшки местами сливающиеся между собой в крупные очаги поражения, от розового до ярко-красного цвета, с умеренной и выраженной инфильтрацией и шелушением различной интенсивности. У 20 пациентов с тяжелыми формами псориаза наблюдалось поражение суставов в виде отечности, болезненности при пальпации и движении, а также деформации пораженных суставов.

В связи с длительным, торпидным течением псориаза и неэффективностью ранее применявшейся системной терапии (неотигазон, метотрексат, фототерапия, циклоспорин) пациентам назначались антицитокиновые препараты (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб).

До назначения лечения 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, исследование на гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию. У пациентов, получавших антицитокиновые препараты, обязательным условием включения 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 отсутствии данных за туберкулез.

Терапию препаратом адалимумаб получали 22 больных псориазом обыкновенным, из них 17 пациентов со среднетяжелыми формами псориаза и 5 с тяжелой формой; 14 больных с поражением суставов и 8 без поражения суставов. В группе было 9 женщин и 13 мужчин, в возрасте от 30 до 76 лет (среднее значение  $49,71 \pm 12,5$ ). Длительность заболевания составляла от 1 года до 50 лет (среднее значение  $19,83 \pm 13,82$ ). Адалимумаб пациентам назначался 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).

Терапию препаратом инфликсимаб получали 35 больных псориазом обыкновенным, из них 20 пациентов со среднетяжелой формой и 15 с тяжелой формой псориаза; 20 пациентов с поражением суставов и 15 без поражения суставов. В группе было 12 женщин и 23 мужчины в возрасте от 22 до 62 лет (среднее значение  $39,5 \pm 9,83$ ). Длительность заболевания составляла от 3 до 39 лет (среднее значение  $19,35 \pm 10,8$ ). Инфликсимаб назначался в дозе 5 мг/кг массы тела на 0, 2, 6 и 14 неделях в виде внутривенных инфузий продолжительностью не менее 2 часов, которые осуществлялись под наблюдением медицинского персонала с учетом уровня артериального давления, пульса, температуры тела.

Терапию препаратом устекинумаб получали 22 больных псориазом обыкновенным, из них 16 со среднетяжелой и 6 пациентов с тяжелой формой заболевания; 10 больных с поражением суставов и 12 - без поражения суставов. В группе было 18 мужчин и 4 женщины в возрасте от 21 года до 76 лет (среднее значение  $45,33 \pm 16,28$ ). Длительность заболевания составляла от 2 лет до 41 года (среднее значение  $17,75 \pm 9,69$ ). Устекинумаб назначался в дозе 45 мг подкожно на 0, 4, 16-й и 28-й неделях (вес пациентов в группе не превышал 90 кг). Препарат вводился подкожно в область живота, верхней части бедра или плеча в места, свободные от псориатических высыпаний.

Группу сравнения составили 46 больных псориазом (31 пациент со среднетяжелой и 15 с тяжелой формами заболевания), которым, учитывая наличие противопоказаний к назначению фототерапии, синтетических ретиноидов, иммунодепрессивных препаратов, назначался препарат метотрексат. Группу составили 21 женщина и 25 мужчин в возрасте от 22 до 77 лет (среднее значение  $50,02 \pm 15,95$ ). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 50 лет (среднее значение  $21,83 \pm 11,87$ ). Метотрексат пациентам назначался 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 в течение 12 недель под контролем лабораторных показателей крови не реже 1 раза в неделю.

Также в исследование были включены 10 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 74 лет, средний возраст составил 43 года, из них было 6 мужчин и 4 женщины.

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

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

На заключительном этапе наблюдения пациенты в каждой группе были разделены на больных с выраженным клиническим эффектом ( $PASI \geq 75\%$ ) и недостаточным клиническим эффектом ( $PASI < 75\%$ ).

С целью объективной оценки динамики уровня цитокинов на фоне проводимой антицитокиновой терапии были сформированы равные группы пациентов, получавшие различные препараты (по 14 пациентов в каждой

группе), сопоставимые по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания.

У больных псориазом проводилось изучение уровня цитокинов (IL-4, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, IL-18), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) до лечения в сравнении со здоровыми добровольцами; у больных среднетяжелыми формами псориаза в сравнении с тяжелыми формами, а также определялась динамика изменения уровня цитокинов на фоне применения антицитокиновых препаратов.

Содержание цитокинов изучалось в биообразцах крови больных псориазом и здоровых добровольцев с использованием современной мультиплексной технологии xMAP, которая характеризуется высокой аналитической чувствительностью и позволяет определять в биологических жидкостях даже незначительные количества определяемых аналитов.

Используя статистические методы исследования (расчет показателей «отношения шансов» (Odds Ratio,  $r$ ) и критерия Пирсона (Pearson  $\chi^2$ )), проводился сравнительный анализ эффективности терапии по каждому препарату.

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  $r \geq 0,7$  ( $r < -0,7$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### ***Клинические результаты лечения больных псориазом препаратом Адалимумаб***

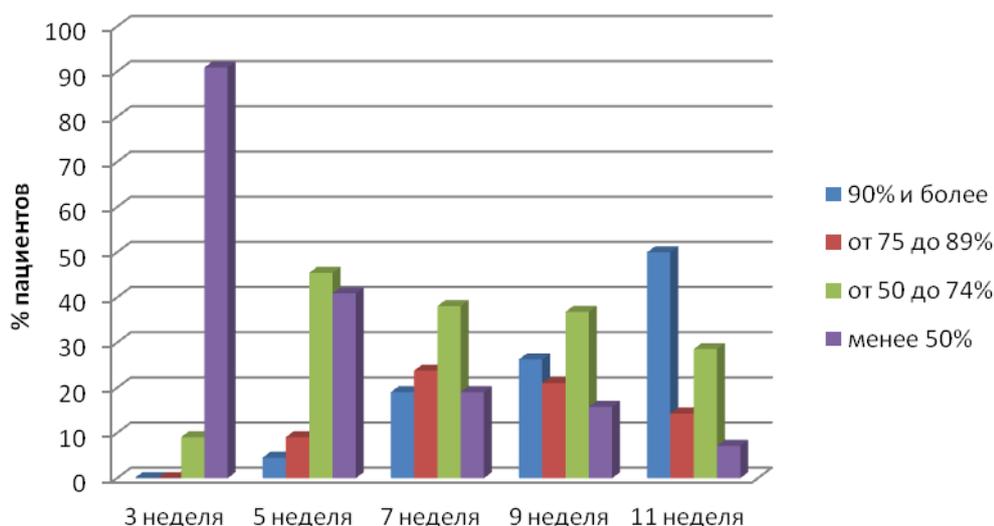
У пациентов, получавших адалимумаб, оценка эффективности терапии проводилась на 3, 5, 7, 9 и 11 неделях терапии.

Значение индекса PASI до лечения составляло от 10,2 до 34,6 (среднее значение  $19,97 \pm 8,05$ ).

На 3-й неделе терапии у 2 пациентов отмечалось улучшение в течении кожного процесса и уменьшение индекса PASI от 50% до 74%, у 11 пациентов – от 25% до 49%. На 3-й неделе терапии 5 пациентов (22,7%) отмечали значительное уменьшение болезненности в покое и при движении пораженных суставов, со стороны кожного процесса у этих больных значительных изменений не отмечалось. Среднее значение индекса PASI на 3-й неделе составило  $13,35 \pm 5,81$ . На 5-й неделе терапии у одного больного наблюдался полный регресс высыпаний, у 2 пациентов индекс PASI снизился от 75% до 89%, у 10 пациентов - от 50% до 74%, при этом положительный эффект со стороны суставного процесса наблюдался у 14 больных, из них у 9 пациентов отмечалась слабая динамика кожного процесса. Среднее значение индекса PASI в группе на 5-й неделе составило  $9,16 \pm 5,64$ . На 7-й неделе терапии у 4 пациентов (18%) был зарегистрирован полный регресс высыпаний, среднее значение индекса PASI составило  $6,51 \pm 5,61$ . На 9 и 11 неделях терапии у больных сохранялось улучшение в течение кожного процесса, среднее значение индекса PASI на 9-й неделе составило  $6,14 \pm 5,16$ .

К 11 неделе терапии препаратом адалимумаб клиническое выздоровление отмечалось у 8 пациентов (36%), значительное улучшение – у 4 пациентов (18%), улучшение - у 7 пациентов (32%) и незначительное улучшение наблюдалось у 3 пациентов (14%). В группе пациентов, получавших адалимумаб, отсутствие эффекта на фоне проводимой терапии не регистрировалось (рис.1).

Значение индекса PASI после лечения составило от 0 до 17,4 (среднее значение  $5,04 \pm 6,24$ ).



**Рис.1 Динамика индекса PASI в группе пациентов, получавших Адалимумаб**

В группе пациентов, получавших препарат адалимумаб, все пациенты, достигшие выраженного клинического эффекта терапии (12 больных,  $PASI \geq 75\%$ ), были со среднетяжелыми формами псориаза. Все пациенты с поражением суставов (14 больных) отметили значительное уменьшение болезненности пораженных суставов в покое и при движении, регресс отечности суставов. Следует отметить, что среди пациентов с псориазом при наличии поражения суставов улучшение в течении суставного процесса (в виде уменьшения болезненности при пальпации и движении, уменьшения отечности пораженных суставов, уменьшения продолжительности утренней скованности) наступало раньше (3 неделя терапии), чем улучшение кожного процесса (не ранее 6 недели).

Препарат всеми пациентами, составившими исследуемую группу, переносился хорошо. Из нежелательных явлений за весь период терапии следует отметить рецидив лабиального герпеса у 2-х пациенток после 2-й инъекции препарата и обострение хронического цистита у одной больной, в связи с чем пациенты получали необходимую терапию и после окончания курса лечения возникшей сопутствующей патологии возобновляли инъекции препарата адалимумаб.

### ***Клинические результаты лечения больных псориазом препаратом Инфликсимаб***

В группе пациентов, получавших препарат инфликсимаб, оценка эффективности терапии проводилась на 2, 6 и 14 неделях терапии.

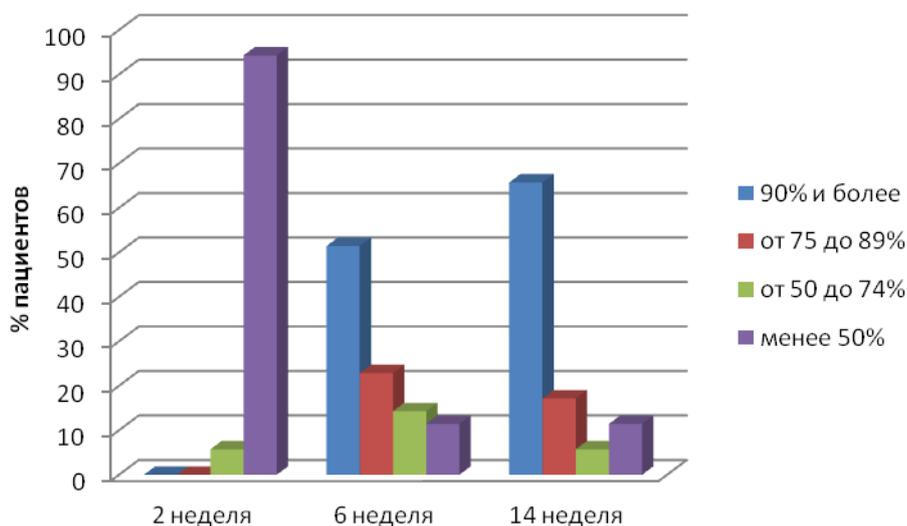
Значение индекса PASI в группе до начала лечения составляло от 10,1 до 55,1 (среднее значение  $29,9 \pm 14,68$ ).

Через сутки после 1-й инфузии препарата у одного пациента наблюдалась положительная динамика как со стороны кожного процесса (в виде уменьшения интенсивности окраски высыпаний), так и суставного процесса (в виде уменьшения продолжительности утренней скованности и болезненности пораженных суставов в покое). Также уменьшение утренней скованности и болезненности пораженных суставов в покое регистрировалось еще у 4 пациентов, однако улучшения со стороны кожи на данном этапе лечения у них не наблюдалось.

На 2-й неделе терапии у 14 пациентов индекс PASI снизился от 25% до 49%, у 2 пациентов – от 50% до 74%. Среднее значение индекса PASI составило  $22,82 \pm 14,05$ . На 6-й неделе терапии у 19 пациентов отмечалось клиническое выздоровление, индекс PASI снизился на 90% и более, у 8 пациентов – от 75% до 90%, у 4 - от 50% до 75%. К 6-й неделе терапии все пациенты с поражением суставов отметили уменьшение болезненности пораженных суставов в покое и при пальпации, а также уменьшение продолжительности утренней скованности и отечности суставов. В период между 6 и 14 неделями терапии у 6 пациентов отмечалось появление новых высыпаний, в связи с чем у одного больного значение индекса PASI с 75% снизилось до 43%, у 2-х пациентов – с 74,1% до 66% и с 83% до 49% соответственно, а у 2-х пациентов незначительное обострение кожного процесса существенно не отразилось на изменении индекса PASI.

На 14 неделе терапии клинического выздоровления достигли 23 пациента (66%), значительного улучшения – 6 пациентов (17%), улучшения –

2 пациента (6%), незначительного улучшения – 4 пациента (11%) (рис.2). Значение индекса PASI после лечения составило от 0 до 26 (среднее значение  $4,44 \pm 6,21$ ).



**Рис.2 Динамика индекса PASI в группе пациентов, получавших Инфликсимаб**

На фоне терапии препаратом инфликсимаб выраженного клинического эффекта достигли 29 пациентов, из них 20 пациентов с поражением суставов. Среди 15 пациентов с тяжелыми формами псориаза, 12 пациентов достигли выраженного клинического эффекта.

Препарат переносился всеми пациентами хорошо; во время первых двух инфузий у 3-х пациентов отмечался незначительный подъем температуры тела с  $36,6^{\circ}\text{C}$  до  $37^{\circ}\text{C}$ , 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.

### ***Клинические результаты лечения больных псориазом препаратом Устекинумаб***

В группе пациентов, получавших препарат устекинумаб, эффективность терапии оценивали на 4, 16 и 28 неделях.

Значение индекса PASI до начала лечения составляло от 10 до 45,8 (среднее значение  $24,22 \pm 11,19$ ).

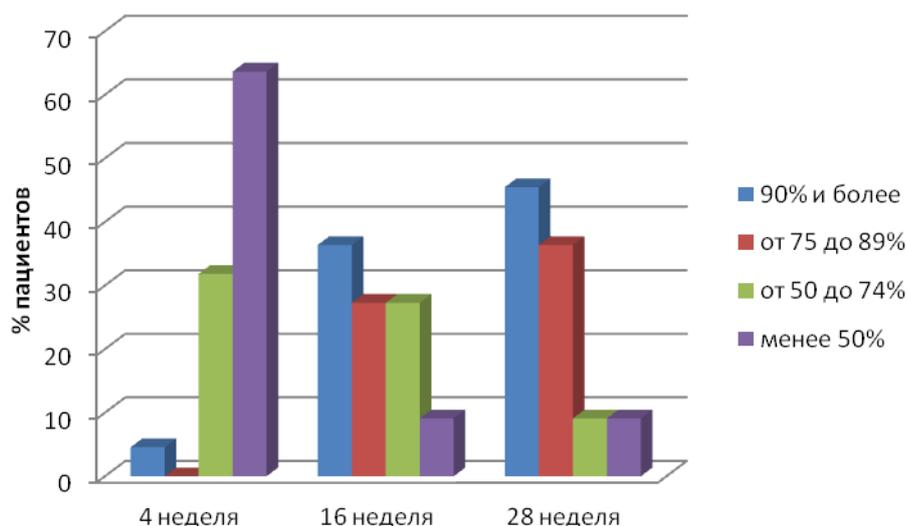
На 4-й неделе терапии препаратом устекинумаб у 7 пациентов наблюдалось снижение индекса PASI от 50% до 74%, а у одного пациента регистрировалось клиническое выздоровление. Среднее значение индекса PASI составило  $13,81 \pm 7,43$ . На 4-й неделе терапии 2 пациента отметили незначительное уменьшение болезненности пораженных суставов в покое. К 16 неделе терапии у пациента, достигшего клинического выздоровления на 4-й неделе лечения, наблюдалось обострение в виде появления новых высыпаний, что отразилось на увеличении индекса PASI с 1,4 (на 4-й неделе терапии) до 7,4 к 16 неделе лечения.

Дальнейшего улучшения со стороны суставного процесса у пациентов не регистрировалось.

К 16-й неделе терапии у 8 пациентов индекс PASI снизился на 90% и более, у 4 пациентов - от 75% до 89%, у 6 пациентов - 50-74%. Среднее значение индекса PASI составило  $4,47 \pm 4,34$ .

В период между 16 и 28 неделями у 6 пациентов отмечалось появление новых высыпаний.

К 28 неделе терапии у 10 пациентов (45,4%) было зарегистрировано клиническое выздоровление, у 8 (36,3%) - значительное улучшение, у 1 пациента (4%) - улучшение, у 3 пациентов (14%) - незначительное улучшение (рис.3). Значение индекса PASI после лечения составило от 0 до 26 (среднее значение  $3,38 \pm 2,95$ ).



**Рис.3 Динамика индекса PASI в группе пациентов, получавших Устекинумаб**

В группе пациентов, получавших препарат устекинумаб, выраженный клинический эффект со стороны кожного процесса был зарегистрирован у 18 пациентов, из них у 11 пациентов со среднетяжелыми формами псориаза и 7 пациентов с тяжелыми формами псориаза; при этом среди больных не достигших выраженного эффекта, пациентов с тяжелыми формами псориаза зарегистрировано не было. Незначительное улучшение со стороны суставного процесса отметили 2 пациентов.

Всеми пациентами препарат переносился хорошо, у одного пациента в исследуемой группе в течение 2 дней 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.

### ***Клинические результаты лечения больных псориазом препаратом Метотрексат***

В группе пациентов, получавших метотрексат, оценка эффективности терапии проводилась на 2, 4 и 12 неделях.

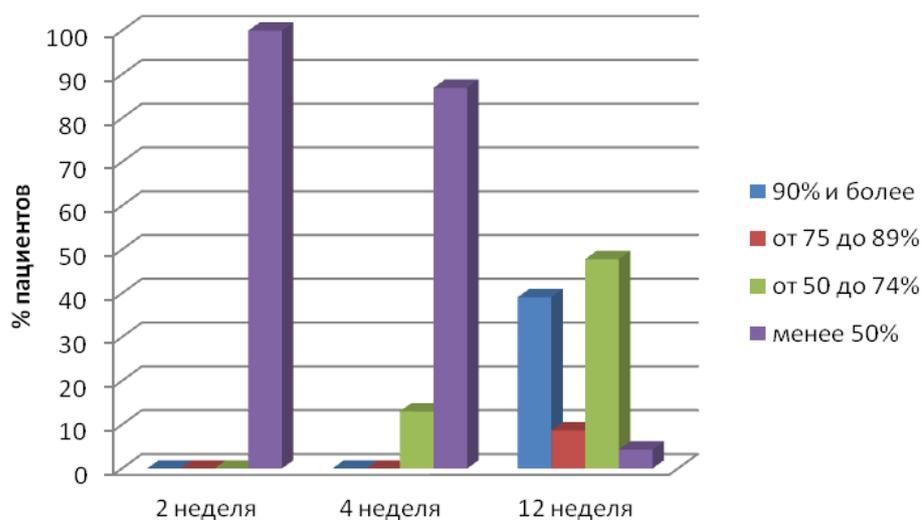
Значение индекса PASI до начала лечения составляло от 14,8 до 39,2 (среднее значение  $25,5 \pm 8,68$ ).

На 2 неделе терапии у больных данной группы наблюдались незначительные изменения в кожном процессе, индекс PASI у всех пациентов (46 больных) снизился менее чем на 25%. Однако, 11 пациентов отметили уменьшение отечности и болезненности пораженных суставов, которое сохранялось на протяжении 12 недель. Среднее значение индекса PASI составило  $23,52 \pm 8,1$ .

К 4 неделе терапии у 6 пациентов наблюдалось снижение индекса PASI от 50% до 74%, у 30 пациентов – от 25% до 49%.

На 12 неделе терапии клиническое выздоровление зарегистрировано у 19 пациентов (41%), значительное улучшение – у 4 пациентов (9%), улучшение – у 22 пациентов (48%), незначительное улучшение – у 1 пациента (2%) (рис.4).

Значение индекса PASI после лечения составило от 0 до 18,6 (среднее значение  $5,2 \pm 4,91$ ).



**Рис.4** Динамики индекса PASI в группе пациентов, получавших Метотрексат

В группе пациентов, получавших препарат метотрексат, выраженный клинический эффект терапии был зарегистрирован у больных как среднетяжелыми формами псориаза (15 пациентов), так и тяжелыми формами псориаза (8 пациентов); среди больных, не достигших выраженного эффекта, было зарегистрировано 8 пациентов с тяжелой формой псориаза, и 16 пациентов со среднетяжелыми формами. В группе больных с выраженным клиническим эффектом кожного процесса наблюдались больные, как с поражением суставов (9 пациентов), так и без поражения суставов (14 пациентов), в группе с недостаточным клиническим эффектом со стороны кожного процесса наблюдалось 6 пациентов с поражением суставов и 17 пациентов без поражения суставов.

На фоне терапии метотрексатом у 3 пациентов отмечалась тошнота. Из нежелательных явлений у 4 больных наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз не превышающее двух норм, в связи с чем пациенты получали гепатопротекторные препараты.

В результате проведенного исследования в I группе пациентов, получавших адалимумаб, было зарегистрировано 54,5% пациентов с выраженным клиническим эффектом терапии и 45,5% пациентов с недостаточным эффектом терапии. Во II группе (инфликсимаб) у 83% больных был отмечен выраженный клинический эффект терапии, у 17% недостаточный эффект. В III группе (устекинумаб) выраженный эффект терапии регистрировался у 82% пациентов, недостаточный клинический эффект терапии наблюдался у 18% пациентов. В IV группе (метотрексат) у 50% пациентов был отмечен выраженный клинический эффект терапии и у 50% - недостаточный клинический эффект (табл.1).

Таблица 1.

**Клиническая эффективность терапии больных, получавших антицитокиновые и цитостатический препараты, % пациентов**

Эффективность терапии	Группа			
	I (адалимумаб)	II (инфликсимаб)	III (устекинумаб)	IV (метотрексат)
Выраженный клинический эффект PASI $\geq$ 75	12 (54,5%)	29 (83%)	18 (82 %)	23 (50%)
Недостаточный клинический эффект PASI<75	10 (45,5%)	6 (17%)	4 (18%)	23 (50%)

Между группами пациентов, получавших адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб и метотрексат наблюдались достоверные различия по клиническому эффекту терапии  $p=0,004$ .

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что антицитокиновые препараты в сравнении с метотрексатом оказывали более выраженный клинический эффект и обладали лучшей переносимостью, однако у отдельных пациентов, получавших инфликсимаб и устекинумаб, регистрировались случаи обострения кожного процесса. У больных, получавших препараты адалимумаб и метотрексат, обострений кожного процесса во время проводимой терапии не наблюдалось.

В результате проведенного исследования (в группах по 14 больных) было показано, что среди трех методов антицитокиновой терапии и цитостатической терапии препаратом метотрексат наиболее высокая вероятность достижения выраженного клинического результата имеется у больных, получающих препарат устекинумаб ( $OR=5,14\pm 4,26$ ;  $\chi^2=4.45$ ;  $p<0,05$ ) (табл.2).

Таблица 2.

**Эффективность различных видов терапии, число пациентов, %**

Эффективность терапии	Виды терапии			
	Инфликсимаб	Устекинумаб	Адалимумаб	Метотрексат
Выраженная (n=36)	10 (27,7%)	11 (30,5%)	6 (16,6%)	6 (16,6 %)
Недостаточная (n=20)	4 (20%)	3 (15%)	8 (40%)	6 (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 $\chi^2$	0.68	4.45	3.05	1.67
p	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

***Изучение уровня циркулирующих цитокинов у больных псориазом***

Изучение уровня циркулирующих цитокинов у больных псориазом до лечения в сравнении со здоровыми добровольцами показало достоверное повышение уровня IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-11, IL-31, молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (рис. 5).

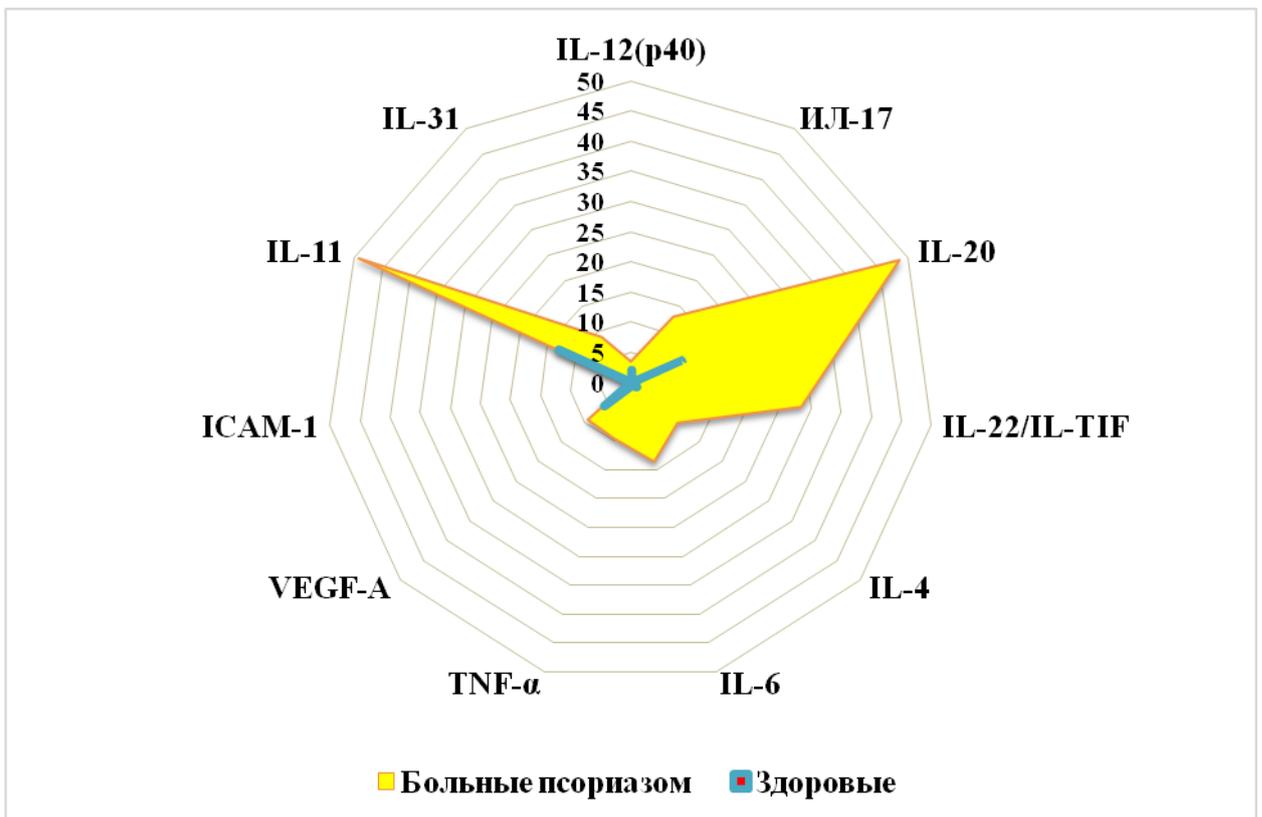


Рисунок 5. Уровень цитокинов у больных псориазом и здоровых лиц

С целью определения взаимосвязи между степенью тяжести псориаза и уровнем определяемых цитокинов было проведено сравнительное изучение уровня цитокинов у больных со среднетяжелыми (индекс PASI от 10 до 29) и тяжелыми (индекс PASI  $\geq 30$ ) формами псориаза, а также корреляционный анализ между уровнем цитокинов и значением индекса PASI.

Было установлено, что у больных тяжелыми формами псориаза в сравнении с больными среднетяжелыми формами заболевания наблюдалась однонаправленная *тенденция* к повышению уровня цитокинов: IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, IL-18, фактора роста сосудистого эндотелия VEGF. По результатам корреляционного анализа была установлена достоверная умеренная прямая связь ( $r=0,409$   $p<0,0378$ ) между уровнем IL-11 и степенью тяжести псориаза, определявшейся по величине индекса PASI, при этом тяжелые формы псориаза ассоциировались с более высоким уровнем IL-11.

Была изучена динамика уровня цитокинов под влиянием применения антицитокиновых препаратов – адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, а также в группе сравнения - у больных, получавших метотрексат.

Результаты проведенного исследования показали, что терапия препаратом инфликсимаб у больных псориазом вызывала достоверное снижение после лечения уровня цитокинов: IL-12 (в 1,8 раза - с 3,65 до 1,98 пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-22 (в 2,5 раза - с 31,29 до 12,45 пг/мл,  $p < 0,001$ ), VEGF (в 2,2 раза - с 13,17 до 6,22 пг/мл,  $p < 0,05$ ), ICAM-1 (в 1,9 раза - с 0,30 до 0,16 пг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл.3).

В результате терапии препаратом устекинумаб в сыворотке крови больных псориазом отмечалось достоверное снижение уровня IL-12 (в 2 раза - с 4,40 до 2,04 пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-17 (в 1,4 раза - с 14,64 до 10,71 пг/мл,  $p < 0,01$ ), IL-20 (в 2,9 раза - с 35,49 до 12,19 пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-11 (в 1,9 раза - с 78,16 до 41,15 пг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл.3).

У больных псориазом, получавших препарат адалимумаб, достоверного снижения уровня цитокинов не наблюдалось (табл.3).

В результате терапии препаратом метотрексат отмечено достоверное снижение повышенного до начала терапии уровня IL-12 (в 1,6 раза - с 3,08 до 1,92 пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-20 (в 3,2 раза - с 88,69 до 27,37 пг/мл,  $p < 0,001$ ), IL-22 (в 2 раза - с 23,18 до 11,6 пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-6 (в 1,8 раза - с 26,41 до 15,00 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Снижения уровня других цитокинов отмечено не было (табл.3).

Таблица 3.

**Динамика уровня цитокинов (пг/мл) у больных псориазом на фоне  
терапии препаратами адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб и  
метотрексат (M±m; p)**

Препараты	Цитокины								
	IL-12	IL-17	IL-20	IL-22	IL-4	IL-6	IL-11	VEGF	iCAM-1
<b>Инфликсимаб</b> до лечения	3,65 ±0,68	10,39 ±3,40	64,64 ±14,94	31,29 ±4,39	12,37 ±3,16	16,20 ±4,07	97,16 ±54,43	13,17 ±3,00	0,30 ±0,03
после лечения	1,98 ±0,36	8,46 ±2,53	38,10 ±13,50	12,45 ±3,37	10,01 ±2,93	9,00 ±2,90	38,47 ±16,13	6,22 ±1,27	0,22 ±0,02
<b>Адалимумаб</b> до лечения	2,62 ±0,48	12,50 ±0,50	14,34 ±4,29	37,82 ±7,27	5,51 ±1,41	3,25 ±1,83	4,47 ±2,41	7,06 ±1,95	-
после лечения	2,13 ±0,34	13,00 ±1,00	8,79 ±3,39	26,80 ±7,59	4,30 ±1,39	2,54 ±1,26	3,14 ±2,25	5,77 ±1,46	-
<b>Устекинумаб</b> до лечения	4,40 ±1,04	14,64 ±1,16	35,49 ±10,09	19,94 ±3,74	1,50 ±0,52	11,41 ±2,11	78,16 ±10,65	9,63 ±1,18	0,32 ±0,05
после лечения	2,04 ±0,39	10,71 ±0,51	12,19 ±3,48	19,53 ±3,36	2,81 ±1,65	7,94 ±1,67	41,15 ±11,04	9,73 ±0,90	0,23 ±0,03
<b>Метотрексат</b> до лечения	3,08 ±0,51	15,19 ±1,48	88,69 ±14,46	23,18 ±1,80	17,95 ±0,94	26,41 ±5,13	-	7,16 ±1,38	-
после лечения	1,92 ±0,23	15,05 ±1,51	27,37 ±3,79	11,6 8±5,15	17,27 ±0,97	15,00 ±1,72	-	4,46 ±1,03	-

Примечание: - p<0,05, - p>0,05, - p<0,001, «-» не определялся.

***Определение критериев персонализированного подхода к  
назначению антицитокиновой терапии больным псориазом***

В результате проведенного исследования было показано:

- достоверно более высокий уровень цитокинов до лечения выявлен у больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии препаратом инфликсимаб в сравнении с пациентами с недостаточным эффектом терапии: TNFα (p<0,001), IL-6 (p<0,01), IL-17 (p<0,01), IL-31 (p<0,001), IL-4 (p<0,01). По результатам корреляционного анализа выявлена достоверная умеренная *прямая* связь между показателем ΔPASI и уровнем

тех же цитокинов (чем выше уровень данных цитокинов у пациента до лечения, тем более выраженным будет эффект терапии препаратом инфликсимаб).

Прогнозировать выраженный клинический эффект терапии препаратом инфликсимаб можно у больных псориазом при уровне  $TNF\alpha \geq 8,48$  пг/мл, при уровне IL-6  $\geq 17,17$  пг/мл, при уровне IL-17  $\geq 10,5$  пг/мл, при уровне IL-31  $\geq 11,13$  пг/мл, при уровне IL-4  $\geq 13,02$  пг/мл.

- достоверно более высокий уровень IL-12 ( $p < 0,05$ ) и достоверно более низкий уровень IL-31 ( $p < 0,05$ ), IL-6 ( $p < 0,05$ ) и ICAM-1 ( $p < 0,05$ ) выявлен у больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии препаратом устекинумаб в сравнении с пациентами с недостаточным эффектом терапии. При проведении корреляционного анализа установлена достоверная умеренная *обратная* связь между показателем  $\Delta PASI$  и уровнем цитокинов IL-31 и ICAM-1 (чем меньше уровень данных цитокинов у пациента до лечения, тем более выраженным будет эффект терапии препаратом устекинумаб).

Прогнозировать выраженный клинический эффект терапии препаратом устекинумаб можно у больных псориазом при уровне IL-31  $\leq 11,06$  пг/мл и уровне ICAM-1  $\leq 0,68$  пг/мл.

- достоверно более низким оказался уровень IL-31 ( $p < 0,001$ ) и IL-6 ( $p < 0,001$ ) у больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии препаратом адалимумаб в сравнении с пациентами с недостаточным эффектом терапии. При проведении корреляционного анализа установлена достоверная умеренная *обратная* связь между показателем  $\Delta PASI$  и уровнем IL-6 (чем меньше уровень данного цитокина у пациента до лечения, тем более выраженным будет эффект терапии препаратом адалимумаб).

Прогнозировать выраженный клинический эффект терапии препаратом адалимумаб можно у больных псориазом до лечения при уровне IL-6  $\leq 0,79$  пг/мл.

## ВЫВОДЫ

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

2. У больных с тяжелыми формами псориаза в сравнении со среднетяжелыми формами, выявлена однонаправленная *тенденция* к повышению уровня IL-12, IL-17, IL-20, IL-22, IL-31, IL-4, IL-6, IL-18, VEGF. Уровень IL-11 коррелирует со степенью тяжести псориаза ( $r=0,409$   $p<0,0378$ ).

3. У больных, получавших лечение препаратом устекинумаб, отмечено достоверное снижение уровня IL-12, IL-17, IL-20, IL-11. У больных, получавших лечение препаратом инфликсимаб, отмечалось достоверное снижение уровня IL-12, IL-22, ICAM, VEGF. Применение препарата адалимумаб в терапии больных тяжёлыми и среднетяжелыми формами псориаза не привело к достоверному изменению уровня изучаемых цитокинов.

4. Критериями персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом может являться клиническая картина (степень тяжести заболевания, наличие или отсутствие поражения суставов) и уровень циркулирующих цитокинов до начала лечения.

Адалимумаб наиболее эффективен в терапии больных среднетяжелыми формами псориаза и у пациентов с поражением суставов, а также в случае определения у больных до начала терапии уровня IL-6  $\leq 0,79$  пг/мл.

Инфликсимаб оказывает наиболее выраженный положительный эффект в терапии тяжелых форм псориаза при наличии поражения суставов, а также в случае определения в сыворотке крови пациента до начала терапии уровня TNF $\alpha$   $\geq 8,48$  пг/мл, уровня IL-17  $\geq 10,5$  пг/мл, уровня IL-31  $\geq 11,13$  пг/мл, IL-4  $\geq 13,02$  пг/мл, IL-6  $\geq 17,17$  пг/мл.

Устекинумаб наиболее эффективен в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза без поражения суставов, а также в случае определения у пациента до начала терапии уровня IL-31  $\leq 11,06$  пг/мл и уровня ICAM-1  $\leq 0,68$  пг/мл.

### **Практические рекомендации**

1. Назначение антицитокинового препарата *адалимумаб* более целесообразно пациентам со среднетяжелыми формами псориаза, а также с поражением суставов. Терапия адалимумабом показана при определении у пациента до начала терапии уровня IL-6  $\leq 0,79$  пг/мл.
2. Назначение антицитокинового препарата *инфликсимаб* рекомендуется пациентам с тяжелыми формами псориаза при наличии поражения суставов. Терапия инфликсимабом показана при определении у пациента до начала терапии уровня TNF $\alpha$   $\geq 8,48$  пг/мл, уровня IL-17  $\geq 10,5$  пг/мл, уровня IL-31  $\geq 11,13$  пг/мл, IL-4  $\geq 13,02$  пг/мл, IL-6  $\geq 17,17$  пг/мл.
3. Назначение антицитокинового препарата устекинумаб показано пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза без поражения суставов. Терапия устекинумабом наиболее эффективна при определении у пациента до начала терапии уровня IL-31  $\leq 11,06$  пг/мл и уровня ICAM-1  $\leq 0,68$  пг/мл.

## Список работ по теме диссертации

1. Кубанов А.А. Поиск новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии больных иммунозависимым заболеванием кожи - псориаз / А.А. Кубанов, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, Р.Ф. Хайруллин, Л.Ф. Знаменская, С.И. Свищенко // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. - №4. – С.24-34.
2. 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.
3. Знаменская Л.Ф. Оценка содержания цитокинов 6 и 8 в иммуносупрессивной терапии больных псориазом/ Л.Ф. Знаменская, А.В.Резайкина, С.В. Ротанов, С.И. Свищенко// Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2012. - №2. – С.19-21.
4. Кубанов А.А. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом/ А.А. Кубанов, С.И. Свищенко// Вестник дерматологии и венерологии – 2015.-№1. – С. 54-61.

## Список сокращений

- IL** - интерлейкин
- IFN- $\gamma$**  - интерферон гамма
- TNF $\alpha$**  - фактор некроза опухоли альфа
- ICAM-1** - молекула межклеточной адгезии
- ИФА** - иммуноферментный анализ
- VEGF** (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов
- xMAP-технология** (Multiple Analytes Profiling) – метод одновременного определения нескольких аналитов в биообразцах, основанный на лазерной проточной флуориметрии с использованием микросфер
- Индекс PASI** – индекс степени тяжести и распространенности псориаза