

Таргетная терапия псориатической болезни

А.С. БОТКИНА^{1,2}, Н.Г. КОРОТКИЙ^{1,2}, В.Н. КОРОТКИЙ¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

Псориаз — одно из наиболее часто встречающихся дерматологических заболеваний, которым страдает около 5% населения планеты. Заболевание встречается во всех возрастных группах, зачастую имеет непрерывно-рецидивирующее течение и существенно снижает качество жизни пациента. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в разных странах мира, патогенез недуга до сих пор изучен недостаточно. В настоящее время ведущая роль отводится нарушениям в регуляции иммунной системы, что реализуется через сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного и адаптивного иммунитета. Причем от степени иммунологических нарушений, дисбаланса цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий зависят тяжесть течения и исход заболевания. Основой терапии псориаза и наиболее тяжелой его формы — псориатического артрита являются препараты иммунологической направленности. Наиболее современные из них — генно-инженерные биологические препараты, представляющие собой моноклональные антитела, целенаправленно блокирующие определенные провоспалительные цитокины или иммунокомпетентные клетки. Данная группа препаратов применяется при тяжелом течении псориаза, особенно в сочетании с поражением суставов, и неэффективности стандартной терапии. Введение в протокол терапии больных с псориазом инновационных биологических препаратов позволило значительно удлинить ремиссию заболевания и совершило прорыв в дерматологии.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, патогенез, цитокины, генно-инженерные биологические препараты.

А.С. Боткина — <https://orcid.org/0000-0001-6890-2041>

В.Н. Короткий — <https://orcid.org/000-0002-6502-1596>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Боткина А.С., Короткий Н.Г., Короткий В.Н. Таргетная терапия псориатической болезни. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):18-29.

<https://doi.org/10.17116/klinderma20181704118>

Targeted therapy of psoriatic disease

A.S. BOTKINA^{1,2}, N.G. KOROTKIY^{1,2}, V.N. KOROTKIY¹

¹Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Psoriasis is one of the most common dermatological diseases that affects about 5% of the world's population. The disease occurs in all age groups, it is often characterized by continuously-recurrent course and significantly worsens patient's quality of life. Despite the numerous studies conducted in different countries around the world, the pathogenesis of the disease has been studied insufficiently. Currently, immune system regulation disorders realized through complex mechanisms of keratinocyte interaction with the cells of the congenital and adaptive immunity system are believed to play the main role. Further, the severity and outcome of the disease depend on the severity of immunological disorders and imbalance of cytokine regulation of intercellular interactions. Immunological preparations are the main therapy for psoriasis and its most severe form, psoriatic arthritis. Genetically engineered biological preparations, monoclonal antibodies, specifically blocking certain pro-inflammatory cytokines or immunocompetent cells, are the most modern of them. This group of drugs is used in the case of severe psoriasis, especially in combination with joint diseases, and ineffective conventional therapy. Implementation of innovative biological preparations in the treatment regimen for patients with psoriasis enabled significant prolongation of disease remission and made a breakthrough in dermatology.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, pathogenesis, cytokines, genetically engineered biological preparations.

A.S. Botkina — <https://orcid.org/0000-0001-6890-2041>

V.N. Korotkiy — <https://orcid.org/000-0002-6502-1596>

TO CITE THIS ARTICLE:

Botkina AS, Korotkiy NG, Korotkiy VN. Targeted therapy of psoriatic disease. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(4):18-29. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/klinderma20181704118>

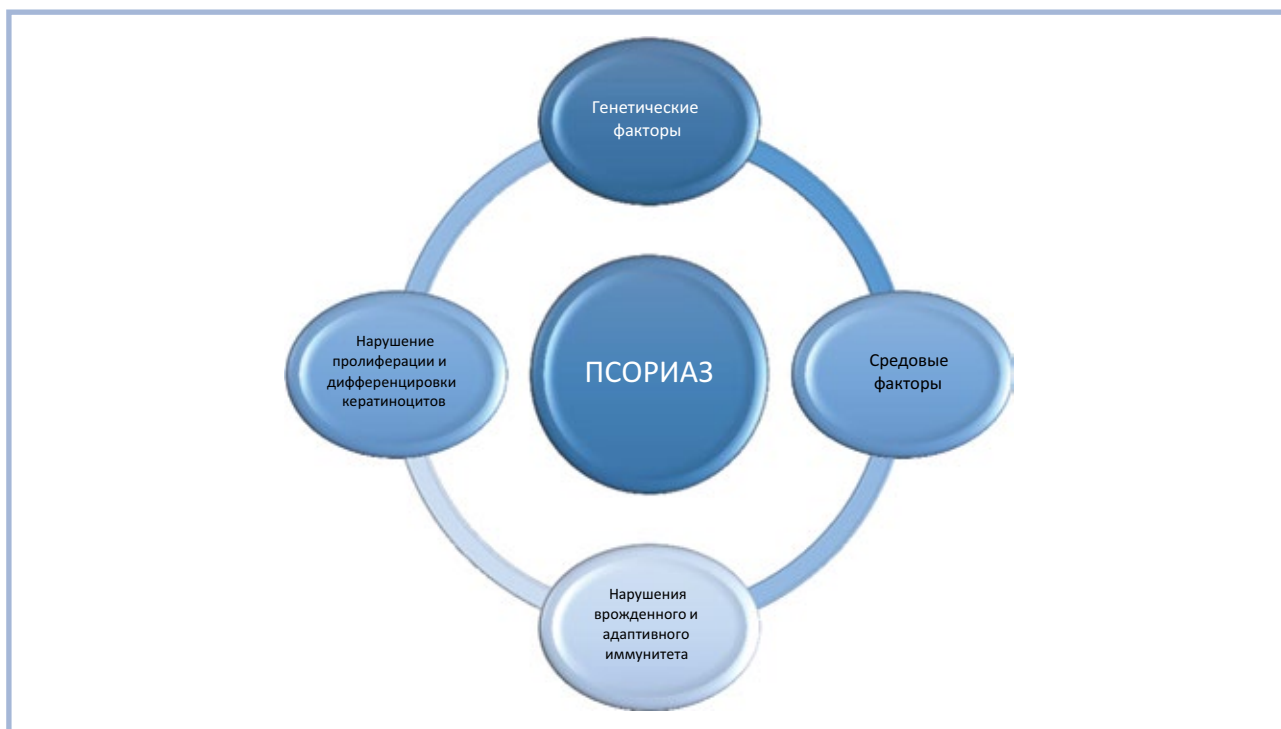


Рис. 1. Этиология псориаза.

Fig. 1. Etiology of psoriasis.

В структуре хронических заболеваний кожи псориаз наиболее распространен и представляет актуальную проблему современной медицины. Псориазом страдает до 5% населения планеты [1, 2]. Наиболее высокая заболеваемость отмечена в Западной Европе и Скандинавии, менее распространена болезнь среди представителей негроидной и монголоидной рас. Псориаз может возникнуть в любом возрасте — от периода новорожденности до преклонного возраста [3, 4]. В детском возрасте дерматоз чаще регистрируют у девочек. Дебют заболевания в большинстве случаев происходит в детском и молодом возрасте: до 10 лет — у 11,6%, до 20 лет — у 46%, до 30 лет — у 61,6% [5].

Псориаз является мультифакторным заболеванием с высокой долей генетической компоненты и разнообразными нарушениями на многих уровнях гомеостаза (рис. 1).

В настоящее время установлено, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60—70%, а на средовые факторы приходится около 40%. Псориаз относится к полигенным заболеваниям, при котором один и тот же фенотип может определяться различными генами. На настоящий момент идентифицировано более 100 генов, расположенных на 8 различных хромосомах, ассоциированных с развитием псориаза. Эти генные локусы получили название «гены предрасположенности к псориазу» — PSORS (*psoriasis susceptibility genes*) [6].

В настоящее время псориаз рассматривается как системное заболевание с вариабельной симптомати-

кой. Клинические проявления псориаза чрезвычайно разнообразны и могут варьировать в широких пределах: от изолированного поражения кожи до тяжелых системных форм, приводящих к летальному исходу. Установлено, что псориаз сопровождается прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани, сочетающейся с системным пролиферативно-деструктивным васкулитом, приводящим к развитию висцеральных нарушений [7]. В патологический процесс могут быть вовлечены пищеварительный тракт, гепатобилиарная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная и нервная системы, опорно-двигательный аппарат.

Одним из наиболее тяжелых клинических проявлений является псориатический артрит (ПсА). Частота артрита у больных псориазом, по данным разных авторов, составляет от 13,5 до 47% [8]. ПсА представляет собой хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом, который характеризуется преимущественной локализацией в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита [9].

Выделяют пять клинических подтипов ПсА [10]:
 1) асимметричный олигоартрит (70%);
 2) мутилирующий артрит (5%);
 3) артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (5%);
 4) ревматоидоподобный полиартрит (15%);
 5) псориатический спондилит (5%).

В основном ПсА развивается постепенно, гораздо реже остро. У большинства больных высыпания на коже возникают раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов. Характерные признаки — артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца), дактилит (воспаление пальца с одновременным поражением сухожилий и суставов), «сосискообразная» и «редискообразная» деформация пальцев. Острый дактилит считают прогностически неблагоприятным фактором в плане развития эрозий и остеолитов. Часто выявляют энтезиты, сакроилиит, спондилит. По клинической картине и прогнозу течения ПсА зачастую сопоставим с ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева, что диктует необходимость проведения активной и дорогостоящей терапии, направленной на достижение ремиссии или снижение темпов прогрессирования болезни. Диагноз ПсА базируется на наличии ряда признаков — псориазического поражения кожи или ногтей у пациента или кровных родственников. Определенные трудности возникают при отсутствии кожного процесса: в этих случаях следует тщательно обследовать пациента с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза [11, 12].

Псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов. Физические и моральные страдания больных псориазом сопоставимы с таковыми при онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, ревматических и психических заболеваниях [13].

Патогенез псориаза чрезвычайно сложен и до конца не изучен. За время изучения болезни сменилась не одна теория патогенеза (табл. 1).

В настоящее время установлена ведущая роль иммунопосредованного воспаления, которое реализуется через сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмоцитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, NK- и NK-T-клетки) и адаптивного иммунитета (T-лимфоциты). От степени имму-

нологических нарушений, дисбаланса цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий зависят тяжесть течения и исход заболевания [14, 15].

Основу иммунологических нарушений при псориазе составляет активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью T-лимфоцитов. T-лимфоциты в зависимости от секретируемых факторов делятся на клетки Th₁-типа, продуцирующие такие цитокины, как IL-2, IFN-γ и TNF-α, вызывающие клеточно-опосредованный иммунный ответ; Th₂-типа, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, приводящие к развитию гуморального иммунного ответа; Th₁₇ — патогенетическую линию CD4+ T-клеток, описанную в 2005 г. Th₁₇-лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-21 и IL-22, TNF-α. Эти клетки играют огромную роль в противоинфекционной защите, прежде всего от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться T-хелперами 1-го и 2-го типов, а также в развитии аутоиммунных заболеваний и в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [16—20].

В последние годы большое значение в развитии псориаза отводится T-регуляторным клеткам, основная задача которых — обеспечить иммунологическую толерантность и ограничить иммунный ответ. При псориазе отмечается дефицит или дисфункция T-регуляторных клеток, что в итоге приводит к формированию неадекватного иммунного ответа и сопровождается активацией Th₁- и Th₁₇-опосредованного иммунного ответа [21].

В настоящее время псориаз рассматривают как аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит активация Th₁-лимфоцитов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов TNF-α, IFN-γ, IL-17 и IL-22 и с относительным уменьшением экспрессии цитокинов, продуцируемых Th₂-лимфоцитами [22]. Значительная роль при псориазе отводится и Th₁₇-лимфоцитам, количество которых резко увеличивается в очаге поражения, что сопровождается форми-

Таблица 1. Эволюция иммунопатогенеза псориаза

Table 1. Evolution of immunopathogenesis of psoriasis

Теория	Годы	Основа терапии
Дисфункция кератиноцитов	До 1980-х годов	Метотрексат ПУВА-терапия Ретиноиды
Иммунологическая Th ₁ -опосредованная болезнь	1980-е годы 1990—2008 гг.	Циклоспорин Алефацепт Эфализумаб TNF-α блокаторы
IL-23/Th ₁₇ — опосредованная болезнь	С 2009 г. по настоящее время	Устекинумаб Секкинумаб Бродалумб Гуселькумаб Тильдракизумаб Ризанкизумаб

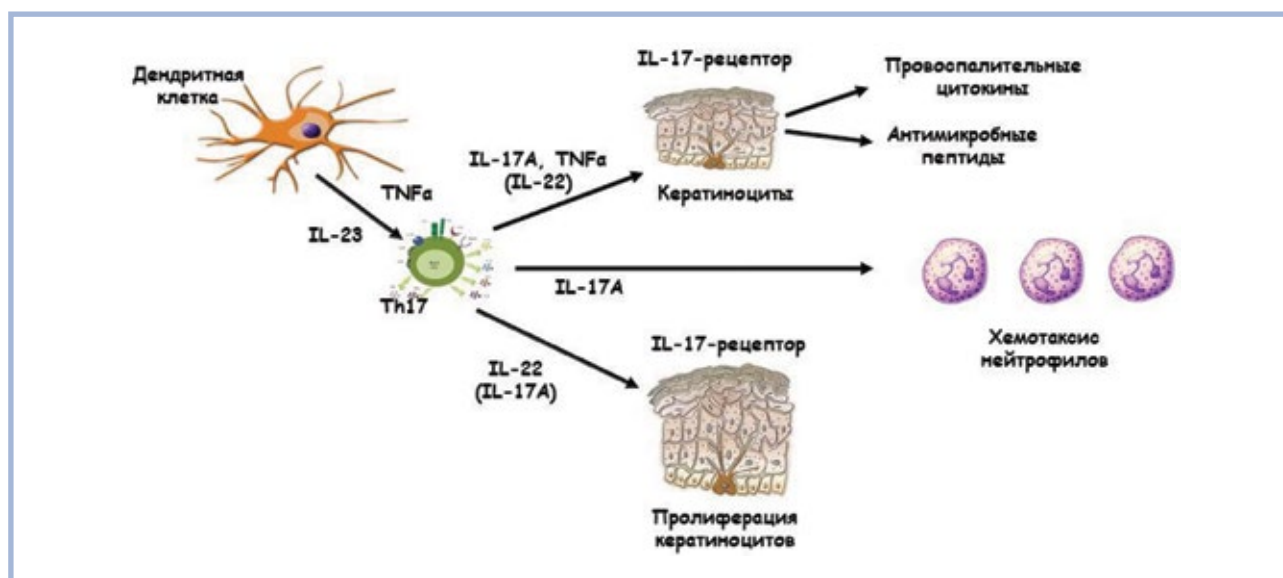


Рис. 2. Продукция IL-23.

Fig. 2. IL-23 production.

рованием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме. В коже Th_{17} -лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины — $TNF-\alpha$, IL-17, IL-22, IL-23 и др., играющие ключевую роль в патогенезе псориаза, а также стимулирующие ангиогенез и миграцию нейтрофилов [23, 24].

Кроме Th -клеток, большую роль в патогенезе ПС и ПсА играют миелоидные дендритные клетки, продуцирующие в дерме, пораженной псориазом, повышенное количество IL-12 и IL-23, которые в свою очередь приводят к активации Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы субпопуляций 1 и 17 (Th_1 и Th_{17}) с характерным для них набором цитокинов, в том числе IL-17, индуцирующего IL-6, IL-8 и другие воспалительные белки в кератиноцитах [22] (рис. 2).

Кроме того, доказано, что IL-23 усиливает пролиферацию и нарушает дифференцировку кератиноцитов, что приводит к формированию акантоза в эпидермисе и характерных псориазных высыпаний на коже, играет важную роль в развитии псориазического артрита [25].

Важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. При этом заболевании обнаружена повышенная экспрессия IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-2, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23, $TNF-\alpha$, IFN- γ , IFN- α . Одним из ключевых цитокинов, запускающих иммунопатологические реакции при псориазе, является $TNF-\alpha$. Он отличается крайне широким спектром биологических эффектов [26, 27]:

- повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, участвующих в миграции лимфоцитов в зону воспаления;
- активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов;

— стимулирует синтез лейкотриенов, простагландинов, оксида азота и матричных металлопротеиназ, в частности коллагеназы, стромелизина и желатиназы, индуцирующих хрящевую и костную деструкцию.

Путем активации факторов транскрипции $TNF-\alpha$ регулирует активность генов, кодирующих синтез таких цитокинов, как IL-1, IFN- γ , GM-CSF, IL-6, провоспалительного хемокина IL-8, а также других медиаторов воспаления. В процессе формирования воспаления $TNF-\alpha$, воздействуя на гепатоциты, регулирует острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других острофазовых белков. $TNF-\alpha$ индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Кроме того, $TNF-\alpha$ принимает активное участие в костном ремоделировании, усиливая остеокластогенез, и, возможно, ответственен за развитие внутрисуставного остеолита — характерной стигмы ПсА [28, 29].

IL-17 также играет важную роль в развитии иммунологического воспаления при псориазе. Семейство IL-17 включает IL-17A, B, C, D, E, F, основной функцией которых является активация синтеза провоспалительных цитокинов. Физиологическая роль IL-17 заключается в участии в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. При псориазе результатом взаимодействия IL-17 с его рецепторами является индукция экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, что обеспечивает прогрессирование иммуновоспалительного процесса [30]. Роль IL-21 заключается в поддержании баланса Th_{17} -клеток. Этот цитокин увеличивает экспрессию рецепторов для IL-23 (IL-23R) на Т-лимфоцитах, прибывших в воспалительный очаг, способствуя тем самым вовле-

чению в патологический процесс новых Th₁₇-клеток [31].

IL-22, который продуцируется Th₁₇- и Th₂₂-лимфоцитами, при псориазе нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, вызывая характерные нарушения в эпидермисе у больных псориазом. Более того, уровень IL-22 коррелирует с тяжестью процесса у больных псориазом [32]. Определенная роль в иммуногенезе псориазической болезни (ПСБ) отводится IL-6 — плейотропному провоспалительному цитокину, который, синергически взаимодействуя с IL-1 и TNF-α, вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [33]. Хемокин IL-8 способствует хемотаксису и инфильтрации дермы нейтрофилами. Нейтрофилы синтезируют IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17 и TNF-α. В свою очередь IL-17A, IL-17F и TNF-α, синтезируемые нейтрофилами и другими клетками иммунной системы, индуцируют в кератиноцитах синтез IL-8, вызывающий приток нейтрофилов в эпидермис. В эпидермисе нейтрофилы находятся в тесном контакте с кератиноцитами, миелоидными дендритными клетками и НК-клетками. Эти контакты существенно повышают устойчивость нейтрофилов к апоптозу. Важная роль в развитии воспаления при ПСБ отводится IFN-γ, приводящему к инфильтрации лимфоцитами псориазических бляшек [34].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важной роли иммунной системы в развитии ПСБ. В связи с иммуноопосредованной природой псориаза патогенетически обоснованно назначение препаратов, воздействующих на иммунную систему. Отмечен эффект от назначения метотрексата, циклоспорина А, тимодепрессина, циклоферона, однако ни в одном случае не удалось избежать серьезных побочных реакций. Кроме изменений со стороны печени, наиболее серьезными осложнениями иммуносупрессивной терапии являются миелосупрессия, фиброз легких, поражение почек и нервной системы [35].

Принятие тезиса аутоиммунной природы псориаза дали старт бурному развитию генно-инженерных биотехнологий, что позволило кардинальным образом пересмотреть отношение к терапии этого заболевания. Прорывом в лечении псориаза является «биологическая» стратегия, основанная на принципе целенаправленного блокирования провоспалительных цитокинов или иммунокомпетентных клеток с помощью их специфических ингибиторов [2]. Антицитокиновая терапия при псориазе подразумевает следующие направления:

- элиминацию патологических Т-клеток;
- блок активации Т-клеток или миграции их в ткани;
- иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th₂-цитокинов для нормализации дисбаланса Th₁/Th₂);

— связывание воспалительных цитокинов.

Биологические препараты созданы с помощью генно-инженерных методов и представляют собой моноклональные антитела (МАТ), применяемые с терапевтической целью. Существует несколько видов МАТ. Их названия оканчиваются на «-mab» (от англ. monoclonal antibodies): инфликсимаб, адалимумаб и т.д. Различить источник получения таких антител позволяют дополнительные буквы в окончаниях названий препаратов:

- МАТ грызунов оканчиваются на «-омаб» (-omab);
- химерные — на «-ксимаб» (-ximab);
- гуманизированные — «-зумаб» (-zumab);
- рекомбинантные человеческие — «-умаб» (-umab).

Считается, что терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) следует обсуждать, если предварительное базисное лечение было неэффективным в течение планируемого срока приема лекарственного средства (обычно 3—6 мес) и не была достигнута расчетная минимальная активность заболевания [36]. Данная группа лекарственных средств включает большое количество препаратов (табл. 2).

В настоящее время в России для лечения псориаза применяют четыре ГИБП: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб (рис. 3) [37].

Инфликсимаб стал первым антицитокиновым препаратом, примененным для лечения псориаза. В Российской Федерации он официально разрешен у больных ПсА с 2005 г., а с 2006 г. стал применяться при бляшечном псориазе средней и тяжелой степени. Является селективным антагонистом TNF-α и представляет собой химерные МАТ IgG, на 75% состоящие из человеческого и на 25% из мышинового белка. Препарат вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов и кератиноцитов кожи, уменьшает воспаление и ангиогенез в псориазической бляшке. Инфликсимаб образует устойчивые соединения с TNF-α, существенно снижая его функциональную активность. Препарат показан для лечения взрослых больных псориазом при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению, а также для лечения активного прогрессирующего ПсА. При лечении ПсА препарат можно комбинировать с метотрексатом. Для лечения псориаза и ПсА начальная доза инфликсимаба составляет 5 мг на 1 кг массы тела больного. Инфликсимаб вводят внутривенно капельно в течение 2 ч со скоростью не более 2 мл/мин. Во время внутривенного вливания препарата необходимо измерять артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхательных движений и температуру тела каждые 30 мин. Во время внутривенной инфузии и в течение 1—2 ч после ее окончания пациент

Таблица 2. ГИБП

Table 2. Genetically engineered biological preparations

Препарат		Точка приложения	Производитель
МНН	Торговое название		
Адалimumаб	Хумира (Humira)	Анти-TNF- α МАТ	«Abbvie»
Алефацепт	Амевив (Amevive)	антагонист CD2-связывающего фрагмента	«BiogenIdex»
Апремиласт	Отесла (Otezla)	Ингибитор PDE-4	«Celgene»
Бриакинумаб	Озеспа (Ozespа)	Анти-IL-12 и IL-23 МАТ	«Abbott»
Бродалумаб	Силик (Siliq)	Анти-IL-17 МАТ	«Valeant»
Голимумаб	Симпони (Simponi)	Анти-TNF- α МАТ	«Baxter Pharmaceutical Solutions»
Гуселькумаб	Тремфия (Tremfya)	Анти-IL-23 МАТ	«Johnson & Johnson»
Иксекизумаб	Тальтц (Taltz)	Анти-IL-17 МАТ	«Eli Lilly»
Инфликсимаб (Infliximab)	Ремикейд (Remicade)	Анти-TNF- α МАТ	«Johnson & Johnson»
Рисанкизумаб (Risankizumab)	—	Анти-IL-23 МАТ	«Abbvie»
Секукинумаб	Косентикс (Cosentyx)	Анти-IL-17 МАТ	«Novartis»
Тилдракизумаб (tildrakizumab)	—	Анти-IL-23 МАТ	«Sun Pharmaceutical Industries»
Тоцилизумаб	Актемра (Actemra)	Анти-IL-6 МАТ	«Chugai Pharma Manufacturing»
Устекинумаб	Стелара (Stelara)	Анти-IL-12 и IL-23 МАТ	«Johnson & Johnson»
Цертолизумабпэгол	Симзия (Simzia)	Анти-TNF- α МАТ	«UCB Pharma S.A.»
Этанерцепт (Etanercept)	Энбрел (Enbrel)	Ингибитор TNF- α	«Amgen»
Эфализумаб (Efalizumab)	Раптивa (Raptiva)	МАТ к антигену CD11a.	«Genetech Xoma Serono»

должен находиться под наблюдением врача. После первого введения препарат вводят в той же дозе через 2 нед, затем 6 нед и далее каждые 8 нед. Клинический опыт применения инфликсимаба отечественными дерматологами свидетельствует о высокой эффективности препарата, подтвержденной активным регрессом клинических проявлений заболевания и улучшением качества жизни пролеченных пациентов [38].

Адалimumаб — селективное иммуносупрессивное средство, представляющее собой полностью идентичные человеческим МАТ, блокирующие активность TNF- α — провоспалительного цитокина, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза [39]. Препарат обладает клинической и рентгенологической эффективностью вне зависимости от того, получал больной ранее метотрексат или нет. Среди группы ингибиторов TNF- α адалimumаб отличается хорошей переносимостью и низкой частотой побочных реакций. Адалimumаб вводят путем подкожных инъекций в область бедра или живота. При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг; поддерживающая — по 40 мг 1 раз в 2 нед, начиная через 1 нед после введения начальной дозы.

Этанерцепт — первый ингибитор TNF- α , одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в 2002 г. для лечения псориаза и ПсА. Он об-

ладает способностью связываться с растворимыми и трансмембранными молекулами TNF- α и нейтрализовать их. Кроме того препарат нарушает миграцию нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, уменьшая тем самым системную продукцию провоспалительных цитокинов и их последующие эффекты. Длительное лечение этанерцептом больных ПсА приводило к уменьшению рентгенологических признаков прогрессирования суставного поражения. Препарат применяется подкожно по 50 мг 2 раза в неделю на протяжении 3 мес, затем переходят на поддерживающую схему, подразумевающую введение аналогичной дозы 1 раз в неделю. Препарат хорошо переносится больными даже в течение длительного периода лечения. Из нежелательных последствий изредка отмечают местные реакции в виде гиперемии и инфильтрата, инфекционные осложнения, инфаркт миокарда, депрессию и базально-клеточную карциному [8, 40].

Инфликсимаб, адалimumаб и этанерцепт являются ингибиторами TNF- α и рекомендованы для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного ПсА [41]. Поскольку TNF- α участвует на ранних стадиях воспалительного процесса, являясь активным провоспалительным агентом, ключевым в цитокиновом каскаде, препараты-блокаторы TNF- α обладают достаточно универсальным механизмом действия: стимулируют активацию Т-клеток и индуцируют экспрессию IL-2, IFN- γ ,



Рис. 3. ГИБП, зарегистрированные в России.
 Fig. 3. GEBP registered in the Russian Federation.

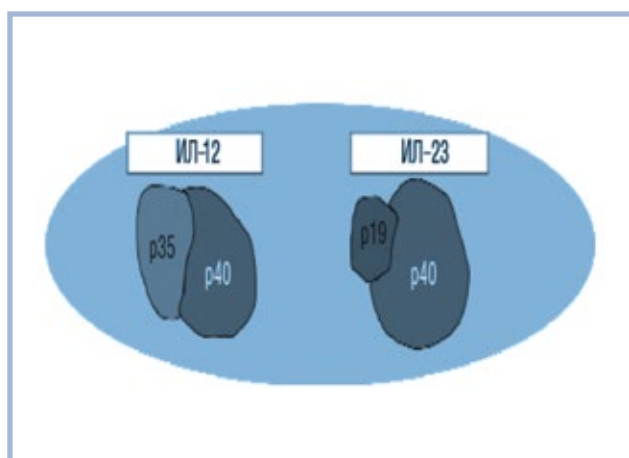


Рис. 4. Строение IL-12 и IL-23 (Ю.Л. Корсакова, М.Л. Станислав).
 Fig. 4. The structure of IL-12 and IL-23 (Yu.L. Korsakova, M.L. Stanislav).

провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-12) и провоспалительных хемокинов (IL-8). Однако именно универсальный механизм действия предопределяет развитие таких осложнений, как системная иммуносупрессия, беззащитность организма к инфекциям (туберкулез, воспалительные заболевания легких, реактивация хронических вирусных гепатитов С и В, инфекции мягких тканей, герпетическая инфекция, кандидоз и другие микозы) и неопластические процессы. Помимо этого к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела, что приводит к снижению их эффективности.

Отличным от блокаторов TNF-α механизмом действия обладает **устекинумаб**, являющийся ингибитором провоспалительных IL-12 и IL-23. Это полностью человеческие МАТ класса IgG1k, которые обладают высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 IL-12 и IL-23 (рис. 4).

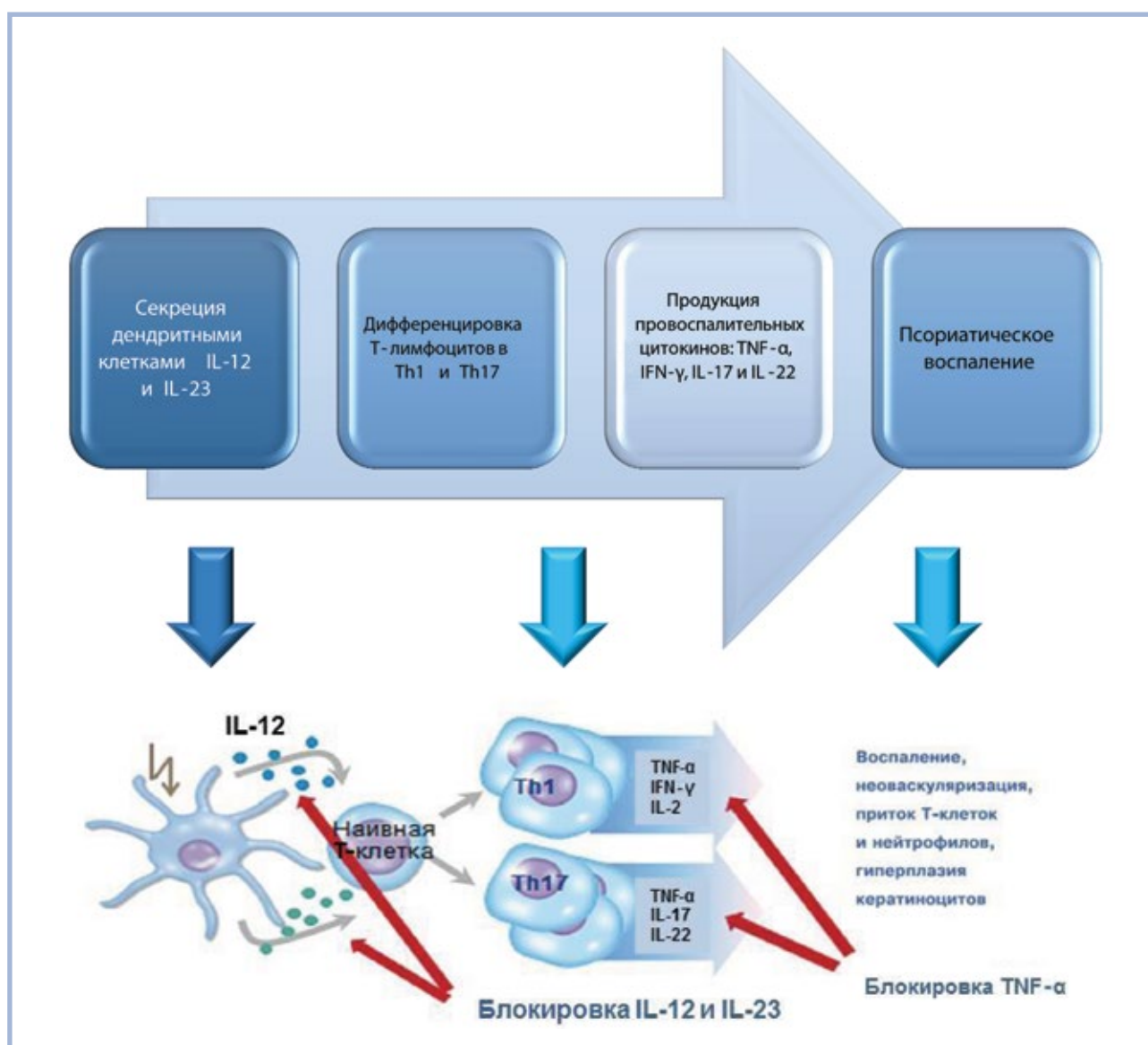


Рис. 5. Точки приложения ГИБП (Е.В. Соколовский, Л.С. Круглова).

Fig. 5. Points of application of GEBP (E.V. Sokolovskiy, L.S. Kruglova).

При этом снижается выработка провоспалительных цитокинов Th₁- и Th₁₇-лимфоцитами, как следствие, останавливается каскад воспалительных реакций на более раннем этапе патогенеза псориаза (рис. 5) [42, 43]. Применение устекинумаба приводит к уменьшению гиперплазии и пролиферации клеток эпидермиса, не оказывая при этом существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток и концентрацию цитокинов.

Устекинумаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени, а также пациентов с активным ПСА в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. В настоящее время уже имеются данные об эффективности и безопасности непрерывной терапии устекинумабом в течение 5 лет больных среднетяжелым и тяжелым псориазом. Устекинумаб

предназначен для подкожных инъекций пациентам старше 18 лет. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 нед спустя после первого применения, затем каждые 12 нед. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Устекинумаб отличается от других биологических препаратов высоким профилем безопасности, редкостью возникновения тяжелых побочных явлений и осложнений. Так, по данным крупного регистра биологических препаратов PSOLAR, у больных псориазом не отмечено повышения риска серьезных инфекций на фоне монотерапии устекинумабом по сравнению с применением ингибиторов TNF-α. Обобщенные данные 5 клинических исследований фазы III продемонстрировали, что у 167 больных псориазом с латентной формой туберкулеза, получавших терапию устекинумабом, не

Таблица 3. Этапы применения ГИБП

Table 3. Stages of application of GEBP

Этап	Цель	Длительность
Индукция	Определение эффективности и решение вопроса о целесообразности длительного назначения	Первые 12–28 нед
Поддерживающая терапия	Поддержание стойкой и длительной ремиссии	От нескольких недель до нескольких лет

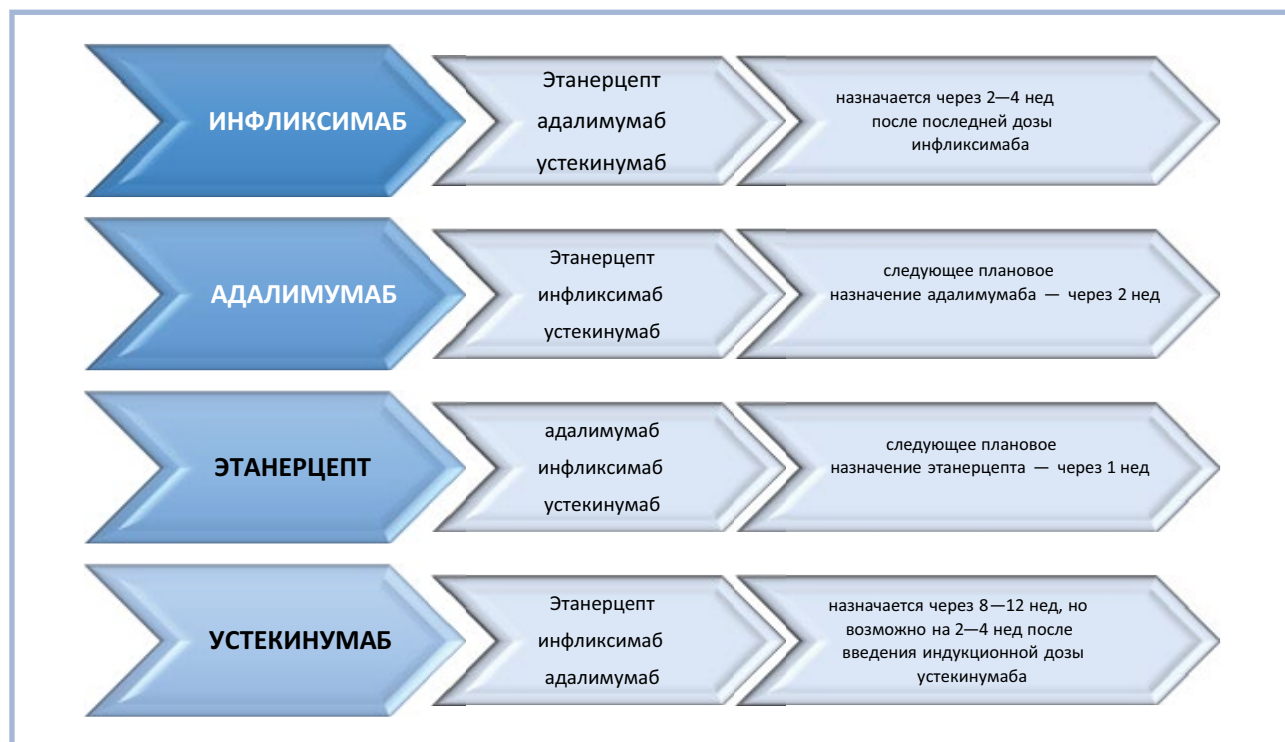


Рис. 6. Переход с одного препарата ГИБП на другой.

Fig. 6. Change from one GEBP preparation to another.

зарегистрировано случаев активации инфекционного процесса. Наиболее частыми побочными реакциями являются инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, фаринголарингеальная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы и лимфопения, со стороны нервной системы — головная боль и головокружение. Достаточно редко встречаются такие осложнения, как диарея, боль в спине, миалгия и эритема в местах инъекций.

Кроме того, устекинумаб зарекомендовал себя как низкоиммуногенный препарат, так как только у 5% пациентов формируются специфические антитела на его введение. Для сравнения в клинических исследованиях инфликсимаба антитела к инфликсимабу определяли почти у 20% пациентов.

В настоящее время проходит III стадию клинических испытаний новый препарат **рисанкизумаб**, избирательно блокирующий IL-23 посредством связывания с его субъединицей p19. IL-23, будучи провоспалительным цитокином, играет важную роль в патогенезе псориаза за счет индуцирования и поддержки Т-хелперов 17 (Th₁₇), Т-хелперов 22 (Th₂₂), естественных лимфоцитов и эффекторных цитоки-

нов — IL-17, IL-22 и TNF-α. Препарат вводится подкожно в дозе 90 или 180 мг (начальная доза, на 4-й и 16-й неделях). В клинических испытаниях рисанкизумаб продемонстрировал большую эффективность по сравнению с устекинумабом и плацебо. Кроме того, препарат показал более высокий профиль безопасности по сравнению с устекинумабом. По предварительным выводам, селективная блокада IL-23 посредством ингибирования субъединицы p19, а не p40, обеспечивает более длительное угнетение активности IL-23, что приводит к большей эффективности лечения псориаза.

При использовании ГИБП выделяют два этапа — индукции и поддерживающей терапии (табл. 3).

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт применения ГИБП в Российской Федерации, что позволило выявить некоторые слабые места, такие как первичная неэффективность, «эффект ускользания», развитие побочных эффектов от ГИБП, безопасность комбинированного применения ГИБП и системных цитостатических препаратов, помогло отработать схемы перехода с одного препарата на другой.

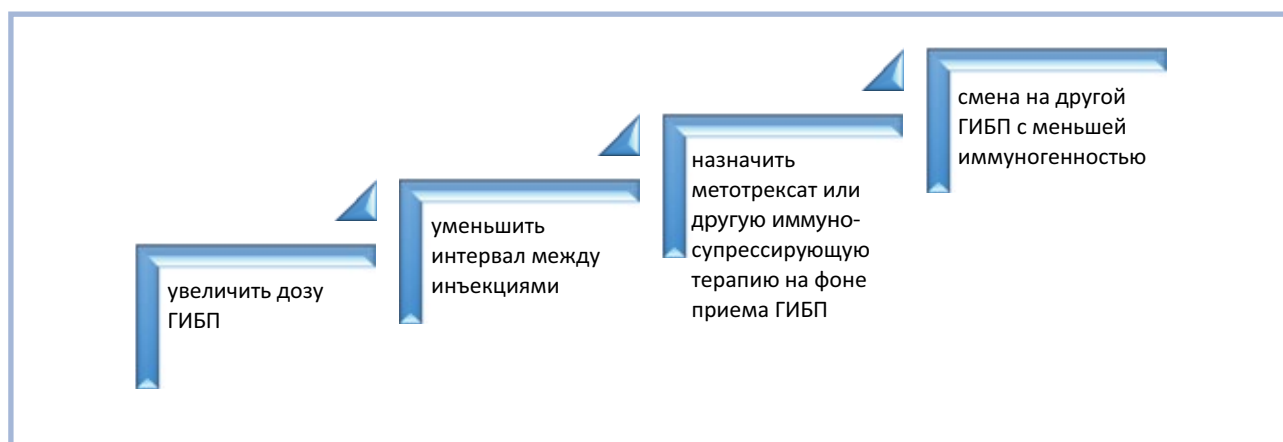


Рис. 7. Преодоление «эффекта ускользания».

Fig. 7. Overcoming the «escaping effect».

Таблица 4. Различные подходы к терапии псориаза

Table 4. Different approaches to the therapy of psoriasis

Воздействие на иммунную систему	Ожидаемый эффект
Широко: метотрексат, циклоспорин А	Предположительно безопасно и/или малоэффективно
Локально: TNF- α	Менее безопасно и более эффективно.
Прицельно: IL-23, IL-17A, IL-17RA	Возможно высокбезопасно и максимально эффективно

Развитие первичной неэффективности, обусловленной генетическими особенностями реципиента, преодолеваются с помощью изменения дозы или режима дозирования ГИБП, комбинации с низкими дозами метотрексата, смены одного ГИБП на другой (рис. 6).

Возможно также развитие «вторичной неэффективности» или эффекта ускользания, главной причиной которого является выработка организмом реципиента нейтрализующих антител к препарату, что в большей степени касается ингибиторов TNF- α , особенно в долгосрочной перспективе [44, 45]. Так, по результатам многочисленных наблюдений, почти у трети больных, получавших инфликсимаб в течение 1-го года, эффективность терапии снижается на 30%. Иная картина отмечается при применении устекинумаба, устойчивый эффект от которого наблюдается на протяжении 5 лет [46]. Для коррекции «ускользания» рекомендуется провести последовательно ряд мероприятий (рис. 7).

При комбинированном применении ГИБП и метотрексата или циклоспорина рекомендовано мони-

торировать все показатели безопасности, как для каждой отдельной монотерапии. Интервалы, через которые следует проводить мониторинг показателей безопасности, нужно выбрать более жесткие. Если ожидается усиление токсичности, интервалы для мониторинга могут быть уменьшены и добавлены дополнительные параметры [47, 48].

Современная медицина располагает большим арсеналом лекарственных средств, различающихся специфичностью и целенаправленностью воздействия на иммунную систему (табл. 4).

Однако тяжелые формы псориаза требуют комплексного подхода к терапии. Благодаря появлению инновационных биологических препаратов появилась возможность значительного удлинения ремиссии псориаза, что дает надежду на определенную победу над этим неизлечимым заболеванием. В ближайшее время будут появляться новые препараты с более прицельным механизмом действия, что обеспечит большую эффективность и безопасность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М. Псориаз и современные методы лечения. *Лечащий врач*. 2004;5:38-43. Perlamutrov YuN, Soloviev AM. Psoriasis and modern methods of treatment. *Therapist*. 2004;5:38-43. (In Russ.).
- Асхаков М.С. Псориаз: особенности течения и терапии. *Вестник молодого ученого*. 2016;13(2):17-21. Askhakov MS. Psoriasis: features of the course and therapy. *Bulletin of a young scientist*. 2016;13(2):17-21. (In Russ.).
- Асхаков М.С., Воронкова Е.Б. Особенности генетического фактора в наследовании полигенных заболеваний кожи. Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и курортологии. Сборник материалов. Ставрополь. 2014;40-43. Askhakov MS, Voronkova EB. Peculiarities of the genetic factor in the inheritance of polygenic skin diseases. Actual. vopr. dermatovenerol., cosmetol. and health resort: Sat. mater. Stavropol. 2014;40-43. (In Russ.).
- Man M-Q, Man G. Could psoriasis be preventable. *Dermatologica Sinica*. 2015;33(4):243-244. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.03.004>
- Бутов Ю.С. *Дерматовенерология*. Национальное руководство. Краткое издание. М. 2013;896. Butov YuS. *Dermatovenerology*. National leadership. Short version. M. 2013;896. (In Russ.).
- Piruzian E, Bruskin S, Ishkin A, Abdeev R, Moshkovskii S, Melnik S, et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst Biol*. 2010;4:41. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-41>
- Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б. Дерматология. Интегральный подход к вопросам патогенеза псориаза. *Сибирский журнал дерматологии и венерологии*. 2001;1:7-9. Lykova SG, Nemchaninova OB. Dermatology. Integral approach to the pathogenesis of psoriasis. *Sib J Dermatol Venereol*. 2001;1:7-9. (In Russ.).
- Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long-term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics*. 2014;8:169-182. <https://doi.org/10.1017/btt. s41481>
- Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):37-39, disc.40-41. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030775>
- Насонова Е.Л. *Ревматология: клинические рекомендации*. 2-е изд. М. 2011;752. Nasonova EL. *Rheumatology: clinical recommendations*. 2-nd ed. M. 2011;752. (In Russ.).
- Бадюкин В.В. Терапия поражения периферических суставов при псориазическом артрите. *РМЖ*. 2012;7:354-360. Badokin VV. Therapy of affection of peripheral joints in psoriatic arthritis. *RMZh*. 2012;7:354-360. (In Russ.).
- Галлямова Ю.А. Псориазическая артропатия. *Лечащий врач*. 2008;3:28. Gallyamova YuA. Psoriatic arthropathy. *The attending physician*. 2008;3:28. (In Russ.).
- Кубанова А.А. (ред.). *Псориаз*. Клинические рекомендации по лечению больных псориазом. М. 2008. Kubanova AA. (ed.). *Psoriasis*. Clinical recommendations for the treatment of patients with psoriasis. M. 2008. (In Russ.).
- Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л., и др. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;2:434-437. Ahlupkina MV, Svistunov AA, Bakulev AL, et al. Features of disorders in the system of cytokines and lipid metabolism in patients with psoriasis. *Sarat J Med Sci Res*. 2011;2:434-437. (In Russ.).
- Короткий Н.Г., Кашперова О.Г. Эффективность тимопрепрессина у больных с псориазом: клиническое и иммунологическое исследование. *Вестник послепломного медицинского образования*. 2008;2:7-10. Korotkiy NG, Kashperova OG. Effectiveness of thymopressin in patients with psoriasis: clinical and immunological research. *Vestn poslediplom med educat*. 2008;2:7-10. (In Russ.).
- Jain S, Kaur IR, Das S, et al. T-helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression? *J Med Microbiol*. 2009;58:2. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.003939-0>
- Кетлинский С.А. Th17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных. *Цитокины и воспаление*. 2009;8(2):3-15;180-184. Ketlinsky SA. Th17 — a new line of T helper differentiation: a review of the data. *Cytokines and inflammation*. 2009;8(2):3-15;180-184. (In Russ.).
- Martin DA. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):17-26. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.194>
- Qu N. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Devel Immunol*. 2013.
- Jabbari A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. *Ital di Dermatol Venereol*. 2011;146(1):17-30.
- Mihara M. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Sci (Lond)*. 2012;122(4):143-159. <https://doi.org/10.1042/cs20110340>
- Nogralas KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5(2):83-91. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0987>
- Mattozzi C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatol*. 2013;227(2):134-145. <https://doi.org/10.1159/000353398>
- Wada Y. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2012;7(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035069>
- Sonder SU. CIKS/Act1-mediated signaling by IL-17 cytokines in context: implications for how a CIKS gene variant may predispose to psoriasis. *J Immunol*. 2012;188(12):5906-5914. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103233>
- Бельтюкова А.С. *Содержание и синтез цитокинов при псориазе*: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб. 2009;21. Belyukova AS. *The content and synthesis of cytokines in psoriasis*: Diss. ... kand. med.nauk. St. Petersburg. 2009;21. (In Russ.).
- Никудин Н.К., Шабашова Н.В., Комарова В.Д. Анализ уровня сывороточных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α у больных псориазом и псориазическим артритом. Отечественная дерматология 2000: проблемы, поиски, решения. Н. Новгород. 2000;23-24. Nikulin NK, Shabashova NV, Komarova VD. *Analysis of the level of serum cytokines IL-4, IL-6, TNF- α in patients with psoriasis and psoriatic arthritis*. Otechestvennaya dermatologiya 2000: problems, searches, solutions . N. Novgorod. 2000;23-24. (In Russ.).
- Mee JB, Cork MJ, di Giovine FS, et al. Interleukin-1: a key inflammatory mediator in psoriasis? *Cytokine*. 2006;33(2):72-78. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.12.001>
- Rahman P, Siannis F, Butt C, et al. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):919-923.
- Frela M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Reports*. 2014;16(4):414. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0414-y>
- Monteleone G, Pallone F, McDonald TT, et al. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(1):1-11. <https://doi.org/10.1042/cs20100163>
- Hao JQ. Targeting interleukin-22 in psoriasis. *Inflammation*. 2014;37(1):94-99. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9715-y>
- Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новиков А.А., и др. Цитокиновый профиль при псориазическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови. *Научно-практическая ревматология*. 2011;1:27-32. Korotaeva TV, Loginova EYu., Novikov AA, et al. Cytokine profile in psoriatic arthritis: the search for relationships with inflammation and rheological properties of blood. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2011;1:27-32. (In Russ.).
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф., и др. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;1:35-47. Kubanova AA, Kubanov AA, Nicholas JF, et al. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biological therapy. *Bull Dermatol Venereol*. 2010;1:35-47. (In Russ.).
- Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;3:123-125. <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000125>
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4-12.

37. Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.Л. и др. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М. 2015;59. Znamenskaya LF, Chikin VV, Bakulev AL, et al. *Federal clinical guidelines for the management of psoriasis patients*. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. М. 2015;59. (In Russ.).
38. Короткий Н.Г., Полякова А.А. Современная терапия тяжелых форм псориаза. *Con med.* 2005;07(1). Korotkiy NG, Polyakova AA. Modern therapy of severe forms of psoriasis. *Con med.* 2005;07(1). (In Russ.).
39. D'Amico F, et al. Effects of adalimumab, etanercept and ustekinumab on the expression of psoriasis (S100A7) in psoriatic skin. *J Dermatol Sci.* 2015;80(1):38-44. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.009>
40. Enbrel (Etanercept) prescribing information. Immunex Corporation, Thousand Oaks, Calif. 2003.
41. Короткий Н.Г., Гамаюнов Б.Н. Опыт успешного таргетного лечения псориатической эритродермии у ребенка 5 лет. *Педиатрия.* 2017;96(2):214-218. Korotkiy NG, Gamayunov BN. The experience of successful targeted treatment of psoriatic erythroderma in a child of 5 years. *Pediatrics.* 2017;96(2):214-218. (In Russ.).
42. Tsai TF, Ho V, Song M, et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1145-1152.
43. Чеботарев В.В. *Дерматовенерология.* 2016;680. Chebotarev VV. *Dermatovenerology.* 2016;680. (In Russ.).
44. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-1374.
45. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):179-188.
46. NICE Technology appraisal, Psoriasis — ustekinumab (TA180). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. Accessed on Jan 2010. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA180Guidance.pdf>
47. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;168(4):825-836. <https://doi.org/10.1111/jdv.12118>
48. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, et al. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network metaanalysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol.* 2014;172(2):504-512. <https://doi.org/10.1111/bjd.13437>