

*На правах рукописи*



**Петров Алексей Андреевич**

**Клиническое и прогностическое значение биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом  
при применении системной терапии**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Притуло Ольга Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Шарова Наталья Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, образовательный отдел, профессор отдела

**Хайрутдинов Владислав Ринатович** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «19» февраля 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Вопросы оптимизации лечения псориаза остаются в центре внимания дерматовенерологов и врачей других специальностей, что связано с высоким уровнем распространенности этого заболевания в популяции (на уровне 3%), гетерогенностью течения заболевания с частым вовлечением в патологический процесс ногтей, ассоциацией с поражением костно-мышечного аппарата и позвоночника, повышенным риском развития кардиоваскулярных заболеваний и отсутствием терапевтических препаратов, приводящих к ремиссии заболевания у большинства больных. В настоящее время для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения предложено большое количество методов системной терапии, включая базисные противовоспалительные препараты, ацитретин, а также таргетные и генно-инженерные биологические препараты. В то же время в качестве наиболее изученного и доступного препарата первой линии все-таки продолжает использоваться метотрексат, обладающий клиническим эффектом в отношении многих клинических проявлений псориаза, псориатической ониходистрофии и артрита. Назначение других препаратов чаще всего предпринимается при наличии противопоказаний к назначению метотрексата или при появлении признаков его непереносимости или неэффективности. Поэтому актуальным направлением клинических научных исследований является разработка критериев прогноза терапевтического ответа пациента на метотрексат с целью оптимизации выбора метода системной терапии и мониторинга клинического эффекта.

Одним из важных патогенетических механизмов псориатического воспаления кожи, ногтей и суставов является патологический ангиогенез, проявляющийся в гипертрофии сосудистой стенки, вазодилатации и повышении проницаемости сосудов кожи, ногтевого ложа, синовиальной оболочки суставов и энтезисов. Способствуя инициации и поддержанию иммунного воспаления, рекрутизации мононуклеарных лейкоцитов в очаги воспаления, усилению митогенеза кератиноцитов, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ангиогенез может являться универсальным механизмом развития псориаза и ассоциированных с ним патологических состояний и рассматриваться в качестве перспективного объекта для исследования напряженности воспалительного процесса, лежащего в основе клинических проявлений псориаза.

Среди существующих методов оценки ангиогенеза в коже больных псориазом наибольшее количество публикаций посвящено лабораторным маркерам — эндотелиальному фактору роста сосудов (ФРЭС) и эндотелину-1 (Эн-1). Было показано, что концентрация ФРЭС и Эн-1 в крови повышается при обострении псориаза и уменьшается по мере достижения ремиссии и низкой активности заболевания. Методом визуализации капиллярной сети дермы является

видеодерматоскопия, которая при использовании линз с увеличением  $\times 100$  и выше может обнаружить скопления гипертрофированных и дилатированных капилляров, определить их количество и измерить их размеры. В ряде работ показано, что при активном псориатическом поражении кожи плотность капиллярных скоплений (клубочков) достигает 60-80 в  $1 \text{ мм}^2$ , их размеры увеличиваются более чем в 8-10 раз по сравнению с неповрежденной кожей, а по мере достижения клинического эффекта от терапии псориаза число и размеры сосудистых клубочков уменьшаются. Для оценки состояния кожи и степени васкуляризации кожи и ногтевого ложа применяется ультразвукография с использованием высокочастотных датчиков с частотой 22 МГц и выше. В ряде исследований были получены данные о повышении количества и площади доплеровских сигналов в слое дермы в области псориатической бляшки и ногтевом ложе при псориатическом поражении ногтей, а также изменения характера кровотока в артериях ногтевого ложа.

Патологический ангиогенез в настоящее время может рассматриваться как неотъемлемая часть патогенеза иммуноопосредованного процесса при псориазе и важный компонент механизма терапевтического эффекта системной терапии. В связи с этим изучение динамики маркеров патологического ангиогенеза при проведении системной терапии больных псориазом является перспективным подходом к разработке критериев мониторинга напряженности иммуноопосредованного процесса, прогноза терапевтического ответа пациентов на метотрексат и обоснования раннего применения генно-инженерных биологических препаратов.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на достаточно большое количество опубликованных результатов исследований биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом в работах Мурашкина Н.Н. и соавт. (2006); Коротяевой Т.В. (2014); Штоды Ю.М. и соавт. (2014); Болотной Л.А., Сариян Е.И. (2013); Пустовой Н.А. (2015); Перламутрова Ю.Н., Айвазовой Т.В. (2017); Creamer D. et al. (2002); Chua R.A. et al. (2009); Heidenreich R. et al. (2009); Malecic N. et al. (2017); Gerkowicz A. et al. (2018); только единичные работы основаны на проведении комплексной оценки их клинической значимости с параллельным использованием нескольких методов изучения ангиогенеза (Grajdeanu I.A. et al. (2019); Muralidharan E. et al. (2021)), в двух публикациях приведены результаты изучения динамики биомаркеров ангиогенеза по влиянием различных методов системной терапии (Micali G. et al. (2012) и Micali G. et al. (2015)). Эти исследования были проведены на сравнительно небольших выборках пациентов (20 и 42 пациентов соответственно), не были дополнены лабораторным исследованием ангиогенеза, в ходе исследований не применялась доплерография, а период наблюдения не превышал 2 месяцев.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют клинические исследования, комплексно оценивающих лабораторные, видеодерматоскопические и доплерометрические показатели у

больных псориазом при применении системной терапии. Вышеизложенное позволило нам сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Совершенствование лечения псориаза путем обоснования предикторов клинического течения псориаза и терапевтического ответа больных при применении метотрексата, адалимумаба и нетакимаба на основе изучения их влияния на показатели патологического ангиогенеза.

### **Задачи исследования**

1. Изучить у больных псориазом плазменную концентрацию ФРЭС и Эн-1, частоту выявления и характер ультразвуковых доплеровских сигналов в псориатических бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей во взаимосвязи с дерматоскопическими данными и морфометрическими особенностями сосудистых клубочков в псориатических бляшках.
2. Изучить взаимосвязь между клиническими показателями тяжести течения псориаза, качества жизни, развитием симптомов энтезиального и синовиального воспаления и дерматоскопическими характеристиками локусов ангиогенеза в псориатических бляшках, показателями ультразвукового доплеровского исследования кожи и ногтевого ложа и плазменной концентрацией ФРЭС и Эн-1.
3. Изучить взаимосвязь показателей клинической эффективности метотрексата и динамики изменений значений плотности и размеров сосудистых клубочков при дерматоскопии, плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1 и степени повышения кровотока в псориатических бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей при ультразвуковой доплерографии на протяжении 12-месячного периода терапии метотрексатом.
4. Оценить вероятность достижения терапевтического ответа на лечение метотрексатом через три месяца от начала лечения по критериям PASI50 у больных псориазом в зависимости от динамики изменений биомаркеров ангиогенеза в более ранние сроки.
5. Провести сравнительную оценку влияния адалимумаба, нетакимаба и метотрексата на дерматоскопические, ультразвуковые доплерографические и плазменные биомаркеры ангиогенеза во взаимосвязи с показателями клинической эффективности лечения.

### **Научная новизна**

Впервые у больных псориазом проведена комплексная оценка нарушений ангиогенеза с параллельным изучением плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1, дерматоскопических характеристик сосудистых клубочков в области псориатических бляшек и энергетического ультразвукового доплеровского исследования степени васкуляризации кожи и ногтевого ложа в зоне псориатического поражения. Были изучены взаимосвязи между степенью тяжести

псориаза, клиническими особенностями течения псориаза и вовлечения в патологический процесс ногтей и костно-мышечной системы.

Впервые изучены особенности влияния метотрексата, адалимумаба и нетакимаба на дерматоскопические, ультразвуковые доплерографические и лабораторные показатели, характеризующие нарушения ангиогенеза, и проведен анализ взаимосвязи между наступлением клинического эффекта и его стойкостью, а также биомаркерами ангиогенеза при проспективном наблюдении за больными в течение 12-месячного периода. Впервые были получены данные о том, что уменьшение размеров сосудистых клубочков, снижение плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1 и выраженности доплеровских сигналов в коже в области псориатической бляшки и ногтевом ложе пораженных ногтей наблюдаются раньше, чем происходит клиническое улучшение при оценке динамики индексов PASI, NAPS1 и DAS28.

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

На основании изучения взаимосвязи между динамикой клинических индексов оценки тяжести псориаза при применении системной терапии метотрексатом, адалимумабом и нетакимабом и дерматоскопических, ультразвуковых доплерографических и лабораторных показателей патологического ангиогенеза была обоснована возможность использования в качестве дополнительных критериев активности псориаза следующих показателей: плазменная концентрация ФРЭС и Эн-1, значение среднего диаметра сосудистых клубочков и степень повышения доплеровского кровотока кожи в области псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных ногтей.

Были разработаны критерии прогноза достижения клинического эффекта метотрексата, адалимумаба и нетакимаба, основанные на оценке динамики значений предложенных биомаркеров ангиогенеза в ранние сроки лечения (1 и 3 месяца).

### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа данного исследования спланирована согласно цели и включает последовательное применение методов научного исследования с целью решения поставленных задач.

В основу работы положен анализ данных обследования 185 больных вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в стадии обострения за период 2020-2022 годов. 82 пациентам из основной группы впервые назначался метотрексат в виде подкожных инъекций в дозе 10-15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю, у больных с неэффективностью или непереносимостью метотрексата и при наличии противопоказаний к его назначению применялась генно-инженерная биологическая терапия адалимумабом (26 больных) и нетакимабом (36 больных). Пациентам определяли уровни ФРЭС и эндотелина-1 (Эн-1) в плазме крови на 0, 1, 3 и 12 месяцах (при лечении метотрексатом) и на 0, 1 и 3 месяцах (при

лечении адалимумабом и нетакимабом) от начала системной терапии, проводили цифровую дерматоскопию с изучением характеристик сосудистых локусов ангиогенеза (сосудистых клубочков) в сосочковом слое дермы и ультразвуковую доплерографию псориатических бляшек и ногтевого ложа пораженных ногтей и определением доплеровских параметров кровотока. Все больные псориазом с симптомами поражения опорно-двигательного аппарата проходили обследование у ревматолога, которое дополнялось ультразвуковым исследованием суставов.

Сравнение полученных данных было проведено с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

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

1. У больных псориазом определяются признаки патологического ангиогенеза, которые проявляются в увеличении количества и плотности сосудистых локусов в псориатических бляшках, повышении интенсивности кровотока в псориатических бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей по данным ультразвуковой доплерографии и увеличении плазменной концентрации ФРЭС и эндотелина-1, и коррелируют со степенью тяжести поражения кожи и частотой вовлечения в патологический процесс суставов и энтезисов.
2. Клиническая эффективность системной терапии больных псориазом с применением метотрексата, адалимумаба и нетакимаба коррелирует с уменьшением выраженности биомаркеров ангиогенеза: снижением количества и плотности сосудистых локусов и показателей ультразвукового доплеровского кровотока в пораженной коже и ногтевом ложе пораженных ногтей, плазменной концентрации ФРЭС и эндотелина-1.
3. Снижение значений дерматоскопических, ультразвуковых доплерографических и лабораторных биомаркеров ангиогенеза под влиянием системной терапии опережает изменения клинических индексов оценки течения заболевания, что обуславливает возможность использования биомаркеров ангиогенеза в качестве предикторов терапевтического ответа и рецидива псориаза.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, объемом проанализированного материала. Определение лабораторных, видеодерматоскопических и ультразвуковых доплеровских маркеров проводилось на сертифицированном оборудовании. Полученные данные обработаны с помощью адекватных методов статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях: «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (Симферополь, 2022); «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (Симферополь, 2022), «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (Симферополь, 2023),

«IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма» (Севастополь, 2023), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2023).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии института «Медицинская академии им. С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №5 от 01.06.2023.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертации внедрены в клиническую практику работы отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер» и поликлиники Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, статистической обработке и анализе полученных данных, обсуждении результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, из них 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе SCOPUS).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Клиническое и прогностическое значение биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии» соответствует паспорту научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология п. No 1 и п. No 3.



## Структура и объем диссертации

Работа изложена на 113 страницах печатного текста и состоит из разделов: «введение», «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «заклучение», «выводы», «практические рекомендации» и «список литературы». Список литературы содержит 216 источников, текст иллюстрирован 15 рисунками и 25 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

#### Общая характеристика обследованных пациентов

В исследовании приняли участие 185 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Среди них было 122 женщины и 63 мужчины, средний возраст больных составил 44,9 [26,2; 57,1] лет. Длительность псориаза варьировала в диапазоне от 1 до 35 лет, в среднем, составляя 11,6 [3,38; 16,1] лет.

Критериями включения пациентов в исследования являлись: возраст от 18 до 70 лет на момент подписания информированного согласия; верифицированный диагноз вульгарного псориаза в стадии обострения; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании; наличие среднетяжелой или тяжелой формы псориаза: BSA > 10%, PASI > 10, DLQI > 10.

Критерии невключения в исследование были: комбинация вульгарного псориаза с другими клиническими формами псориаза (псориаз эритродермия, пустулезный псориаз, каплевидный псориаз и т.д.); наличие острых инфекционных заболеваний, наличие первичных и вторичных иммунодефицитных состояний, активного вирусного гепатита, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности выше II функционального класса по классификации NYHA, выраженных нарушений функции почек и дыхательной системы; значительные отклонения в лабораторных анализах (повышение печеночных трансаминаз более, чем в 2,5 раза, снижение общего белка менее 50 г/л, снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л, лейкоцитов — ниже 3 тыс/мл, тромбоцитов — ниже 100 тыс/мл); психические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимости; онкологические заболевания; установленный диагноз активного туберкулеза; реакция повышенной чувствительности на компоненты применяемых препаратов; беременность и кормление грудью; прием для лечения псориаза (псориаз артрита) системных препаратов (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерных биологических препаратов), применение топических препаратов

(глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина Д) в течение двух недель до обследования, прохождения фототерапии в течении последних двух месяцев.

В соответствие со сформулированными задачами исследование включало 3 основных этапа: 1) оценка данных исследования биомаркеров ангиогенеза и изучение их взаимосвязи с клиническими особенностями течения заболевания; 2) оценка динамики биомаркеров ангиогенеза в сопоставлении с показателями клинической эффективности у больных, принимающих системную терапию метотрексатом; 3) сравнительная оценка влияния адалимумаба, нетакимаба и метотрексата на биомаркеры ангиогенеза и показателями клинической эффективности у больных псориазом.

На первом этапе исследования проводился сбор анамнеза, осмотр, дерматоскопическое, ультразвуковое и лабораторное исследование 132 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Все больные псориазом, имевшие симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, проходили обследование у ревматолога, которое дополнялось ультрасонографией болезненных и/или припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок. В контрольную группу входили 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для участия во втором этапе исследования были отобраны 82 пациента с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, которым после первичного исследования был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции метотрексата сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев лечения; у большинства из которых доза метотрексата оставалась неизменной - 15 мг в неделю, у 12 больных доза метотрексата была снижена до 10 мг в неделю по причине неудовлетворительной переносимости, у 19 больных метотрексат был отменен из-за появления побочных явлений. При неэффективности метотрексата проводилась его замена на другие препараты. В динамике лечения проводилось клиническое исследование с оценкой динамики клинических индексов поражения кожи, ногтей, суставов и позвоночника через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев от начала терапии. Повторное исследование маркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат, проводилось через 1, 3 и 12 месяцев.

На третьем этапе исследования были сформированы три группы пациентов. Больным 1 группы (30 пациентов) был впервые назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю с повышением дозы через 1 месяц до 15 мг в неделю при

удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Больным 2 группы (26 пациентов) был назначен адалимумаб в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели. Больным 3 группы (36 пациентов) была назначена терапия нетакимабом в виде подкожных инъекций с разовой дозой препарата 120 мг по следующей схеме: неделя 0, 1 и 2, затем 1 раз в две недели до 14 недели, начиная с 14 недели 1 раз в 4 недели. Во 2 и 3 группы были включены больные, которым метотрексат ранее был отменен из-за неэффективности или из-за непереносимости или имевшие противопоказания к назначению метотрексата. В динамике лечения проводилось повторное клиническое исследование с оценкой динамики клинических индексов через 3 и 6 месяцев от начала терапии, повторное исследование маркеров ангиогенеза у больных на третьем этапе исследования проводилось через 1 и 3 месяца от начала терапии.

Клиническое исследование на разных этапах включало в себя определение следующих клинических индексов: PASI (Psoriasis area severity index – индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area – площадь пораженной псориазом кожи), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни), sPGA (static Physician Global Assessment – общая оценка тяжести псориаза врачом), LEI (Leeds Enthesitis Index – Лидский энтезиальный индекс), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита) и DAS28 (Disease Activity Score – счет активности болезни).

Лабораторное обследование пациентов включало общий анализ крови, биохимический анализ крови и определение уровня С-реактивного белка. Концентрация ФРЭС в плазме крови оценивалась с помощью определения концентрации ФРЭС, как доминирующего фактора в семействе ФРЭС. Концентрацию ФРЭС определяли в плазме крови сэндвич-методом ИФА с использованием стандартного набора реактивов «ELISA Kit for VEGFA» («Cloud-Clone Corp., США). Для определения концентрации эндотелина-1 в плазме крови использовали «ELISA Kit for Endothelin 1» («Cloud-Clone Corp., США).

Для проведения цифровой дерматоскопии использовался видеодерматоскоп Dr. Camscope DCS-105 PRO (Sometch, Южная Корея) с увеличением объектива 100-400 крат. Перед проведением дерматоскопии каждый пациент акклиматизировался в течение 30 минут в помещении с регулируемой температурой при  $24 \pm 1^\circ \text{C}$ . У каждого пациента выбирали самую крупную псориатическую бляшку на верхних конечностях (в случае отсутствия таковых – на нижних) и определяли ее центр. После контакта линзы дерматоскопа с кожей пациента настраивали резкость изображения и производили фотофиксацию с помощью устройства захвата, получая изображение в формате 1920 x 1080 (2 млн. пикселей) (Рисунок 1).

С помощью программ Multi Doctor 3.5 и TourView 3.7 в каждом дерматоскопическом изображении центра бляшки подсчитывали количество расширенных капилляров в пересчете на 1 мм<sup>2</sup>. Затем измеряли диаметр 10 различных капиллярных локусов и рассчитывали среднее значение его диаметра. Результаты дерматоскопии кожи в области псориатических бляшек сравнивались с результатами исследования неповрежденной кожи той же анатомической области, для исследования выбирался участок с наименьшей выраженностью гиперкератоза.

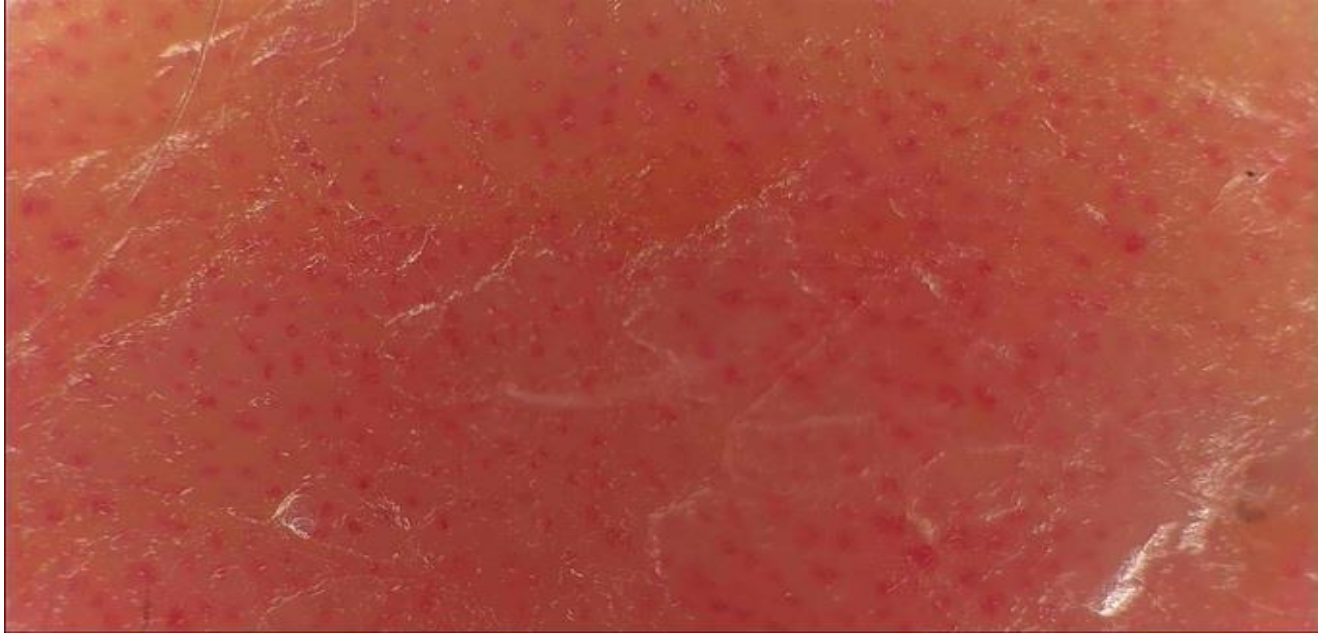


Рисунок 1 – Множественные сосудистые локусы при видеодерматоскопии x100

Ультразвуковое исследование кожи в области пораженной бляшки, ногтевого ложа (в случае поражения ногтей) с применением линейного датчика (частота - 22 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab One с частотой энергетического доплера 14,3 МГц и частотой повторения импульсов 750 КГц.

Для оценки степени повышения доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе применялась полуколичественная шкала: 0 — отсутствие доплеровских сигналов в дерме, 1 степень (минимальный кровоток) — обнаружение 3 и менее изолированных доплеровских сигналов в поле зрения, 2 степень (умеренный кровоток) — обнаружение более 3 изолированных сигналов или одного и более сливающихся сигналов, занимающих менее половины площади поля зрения, 3 степень (выраженный кровоток) — обнаружение изолированных и сливных доплеровских сигналов, покрывающих более половины поля зрения. В статистическом анализе учитывались наибольшие показатели кровотока, измеренные у определенного больного. У больных с псориатической ониходистрофией с помощью спектрального доплера проводили измерение скоростных параметров кровотока в артериальных сосудах ногтевого ложа с определением пиковой скорости кровотока, диастолической скорости и индекса резистивности.

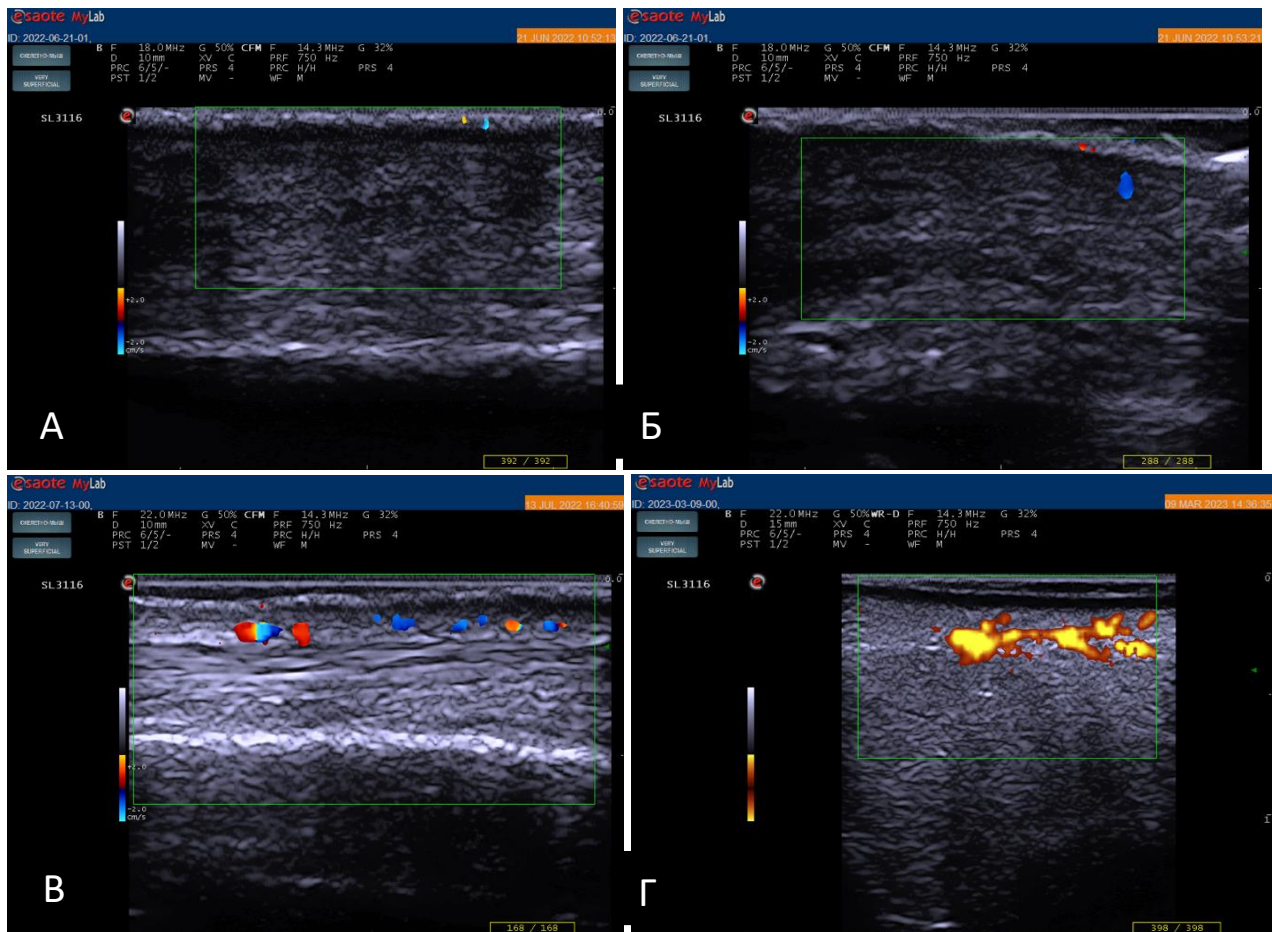


Рисунок 2 – Ультразвуковое энергетическое доплеровское исследование с применением датчика 22 МГц (частота доплера - 14,3 МГц, частота повторения импульсов – 750 КГ сигналов). А. Псориатическая бляшка в стадии разрешения, 0 степень повышения кровотока. Б. Единичные дискретные доплеровские сигналы в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие 1 степени повышения кровотока. В. Крупные доплеровские сигналы сливного характера в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие 2 степени повышения кровотока. Г. Сливные доплеровские сигналы, соответствующие 3 степени повышения кровотока

### Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Базы данных были сформированы с помощью программ MS Excel. Статистический анализ данных проводили при помощи специализированных программ SPSS Statistics v. 11.0 и «STATISTICA® for Windows 10.0» (StatSoft Inc).

Полученные количественные данные проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмагорова-Смирнова (в случаях, если выборка более 50 человек) и Шапиро-Уилка (в случаях, если выборка менее 50 человек). При  $p > 0,05$  считалось, что выборка подчиняется нормальному закону распределения; при  $p < 0,05$  выборка не соответствует нормальному закону распределения. В абсолютном большинстве параметры в исследовании имели распределение, отличное от нормального, и были представлены в формате Me (Q 25%; Q 75%), где Me – медиана, а Q 25% и Q 75% – верхний и нижний квантили. Сравнительный анализ

двух выборок проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. В случаях, когда выборка подчинялась нормальному закону распределения, ее описывали при помощи среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а сравнительный анализ проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента.

Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществляли с помощью ранговой корреляции Spearman. При определении прогностической значимости отдельных биомаркеров ангиогенеза силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### **Результаты собственных исследований**

При анализе данных первого этапа исследования было установлено, что у обследованных больных псориазом при дерматоскопии в наиболее активных псориазных бляшках наблюдаются расширенные, извитые капиллярные сосуды в виде клубочков в удлинённых дермальных сосочках. Плотность капиллярных клубочков варьировала от 29/мм<sup>2</sup> до 74/мм<sup>2</sup>, а их средний диаметр от 14 мкм до 36 мкм. В неповрежденной коже определялись единичные в поле зрения капилляры, диаметр которых не превышал 8 мкм.

При оценке данных энергетического доплерографического ультразвукового исследования кожи в области псориазных бляшек было отмечено повышение кровотока в коже в виде множественных изолированных и сливных доплеровских сигналов по сравнению с отсутствием подобных сигналов в неповрежденной коже (рис. 2.) У большинства (72 пациента, 54,5%) обследованных больных наблюдались признаки 2-ой (умеренной) степени повышения кровотока, у 39 (29,5%) больных – 1-ой (минимальной) степени и у 21 (15,9%) пациента – 3-ей (выраженной) степени. Среднее значение шкалы градации степени повышения доплеровского энергетического кровотока у обследованных больных составило 1,87. При оценке данных доплерографии ногтевого ложа у больных с псориазным поражением ногтей (n=63) признаки повышения кровотока 1-ой степени наблюдались у 23 (36,5%) больных, а 2-ой – у 31 (49,2%), а 3-ей — у 9 (14,3%). Среднее значение степени повышения кровотока составило 1,76. При проведении спектрального доплеровского исследования артериальных сосудов ногтевого ложа в сравнении с характеристиками кровотока в здоровых ногтях наблюдалось снижение значений индекса резистивности в артериях ногтевого ложа пораженных ногтей (0,56 против 0,63 в не пораженных ногтях,  $p=0,014$ ).

При оценке данных иммуноферментного анализа было установлено, что у обследованных больных псориазом была повышена концентрация ФРЭС и Эп-1 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл и 96,5 [32; 188] пг/мл,  $p=0,004$  и  $p=0,002$ ). При корреляционном анализе были

выявлены взаимосвязи между значениями плазменных концентраций ФРЭС и Эп-1 и показателями дерматоскопии с силой корреляционной связи, варьирующей от 0,56 до 0,71 (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели корреляционной связи (r) между плазменными концентрациями ФРЭС и Эп-1 у больных псориазом и морфометрическими показателями видеодерматоскопии

Показатели дерматоскопии и спектральной доплерографии	ФРЭС	р	Эп-1	р
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм <sup>2</sup>	0,65	0,001	0,58	0,004
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	0,74	0,001	0,56	0,005

Не было отмечено различий в значениях показателях плотности капиллярных клубочков и среднего диаметра клубочка у больных разной степенью тяжести и длительности псориаза, а также в зависимости от поражения ногтей и суставов. Коэффициенты корреляции между средним количеством клубочков в 1 мм<sup>2</sup> и средним диаметром капиллярного клубочка и значением индекса PASI составили соответственно 0,22 (p=0,02) и 0,46 (p=0,005).

При проведении корреляционного анализа между показателями, характеризующими степень тяжести и активность отдельных доменов псориаза и псориатического артрита, и сывороточными концентрациями лабораторных маркеров ангиогенеза сильная и средняя степени корреляционной связи были отмечены между следующими показателями: концентрацией ФРЭС и значениями DAS28 (0,73, p=0,001) DLQI (0,69, p=0,002), PASI (0,68, p=0,001) и NAPSИ (0,61, p=0,03), концентрацией Эп-1 и значениями PASI (0,62, p=0,001), BSA (0,54, p=0,006) и DLQI (0,61, p=0,001).

При сравнении суммарных значений индекса NAPSИ в зависимости от степени повышения доплеровского кровотока отличий в его значениях между больными с 1-ой степенью повышения кровотока (21,1 [14,2; 28,5]) и 2-ой степенью повышения кровотока (22,1 [14,5; 33,7]) не наблюдалось (p=0,15). Между тем, при сравнении значений индекса, полученных при клинической оценке одного ногтя (от 0 до 8 балла) с наиболее высоким уровнем доплеровского кровотока, было отмечено, что для больных с 2-ой степени кровотока были характерны большие значения индекса (5,9 [3,0; 6,5]) по сравнению с больными с 1-ой степенью повышения доплеровского кровотока (3,8 [2,5; 4,5]).

На втором этапе у наблюдаемых больных была проведена оценка клинической эффективности метотрексата и изучено влияние этого препарата на показатели ангиогенеза.

Показатели клинической эффективности метотрексата у наблюдаемых больных характеризовались достижением клинического улучшения через 3 месяца лечения по критериям PASI50 у 39,5% больных, PASI75 — у 25,6%, PASI90 – у 9,8%, NAPSI50 — 8,8%, ACR50 — 40,0%. Через 6 месяцев от начала терапии метотрексатом процентная доля больных с клиническим улучшением составила: по критериям PASI50 – 45,1%, PASI75 – 32,9%, PASI90 – 15,9%, NAPSI50 – 52,9%, ACR50 – 51,1%. В дальнейшем (через 12 месяцев) прирост показателей эффективности метотрексата не отмечался. В сравнении с исходными значениями достоверные различия в значениях индексов PASI, BSA, DLQI, DAS28 определялись только через 3 месяца от начала лечения, индексов NAPSI и LEI — только через 6 месяцев от начала лечения. Терапию метотрексатом на протяжении 3 месяцев продолжали принимать 82,9% больных из числа начавших лечение, через 6 месяцев — 51,2% больных, а через 12 месяцев — 45,1%. Остальным больным терапия метотрексатом была прекращена из-за неэффективности или непереносимости.

Наблюдавшееся у обследованных больных клиническое улучшение на фоне терапии метотрексатом сопровождалось снижением выраженности экспрессии маркеров ангиогенеза и признаков доплеровского кровотока (Таблица 2). Было установлено, что применение метотрексата приводит к ограничению выраженности ангиогенеза: снижению плазменной концентрации ФРЭС и Эп-1, уменьшению плотности и размеров сосудистых клубочков, обнаруживаемых в псориазных бляшках при видеодерматоскопии, и уменьшению степени повышения кровотока в коже области псориазной бляшки и ногтевых ложах пораженных ногтей при ультразвуковой доплерографии. Было отмечено, что статистически достоверные изменения значений некоторых маркеров ангиогенеза наблюдались уже через 1 месяц от начала лечения метотрексатом. Между тем первые статистически значимые изменения клинических индексов активности псориаза регистрировались только к концу 3 месяца.

Этот факт послужил основой для проведения корреляционного анализа между значениями индексов PASI, BSA, NAPSI, DAS28, регистрируемых у наблюдаемых больных через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии метотрексатом, и значениями изучаемых биомаркеров ангиогенеза, оцениваемых в ранние сроки лечения (через 1 и 3 месяца от начала лечения).

Таблица 2 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения.

Показатель	Период времени от начала приема метотрексата			
	До лечения	Месяц 1	Месяц 3	Месяц 12
Плотность клубочков, среднее кол-во в 1 мм <sup>2</sup>	53,5 [34,6; 67,4]	51,9 [31,2; 63,8] p=0,78	44,6 [31,6; 53,3] p=0,04	35,2 [28,2; 42,5] p=0,003



Продолжение Таблицы 2

Средний диаметр клубочка, мкм.		25,2 [17,1; 33,7]	18,9 [14,8; 23,8] p=0,02	16,2 [12,9; 22,5] p=0,002	14,2 [12,9; 22,5] p=0,001
Степень повышения кровотока в коже в области псориатической бляшки	0, %	0	31,7 p=0,001	35,3 p=0,001	56,8 p=0,001
	1, %	28,1	28,0 p=0,78	30,3 p=0,53	32,4 p=0,25
	2, %	57,3	30,5 p=0,003	27,9 p=0,001	10,8 p=0,001
	3, %	14,6	9,7 p=0,11	5,9 p=0,043	0,0 p=0,001
Степень повышения кровотока в коже		1,87	1,18 p=0,003	1,04 p=0,001	0,54 p=0,001
Степень повышения кровотока в ногтевом ложе (n=34)	0, %	0	20,6 p=0,003	35,3 p=0,001	61,3 p=0,001
	1, %	35,3	32,4 p=0,78	30,3 p=0,56	29,0 p=0,72
	2, %	52,9	35,3 p=0,045	27,9 p=0,001	9,7 p=0,001
	3, %	11,8	11,7 p=0,76	5,9 p=0,001	0,0 p=0,001
Степени повышения кровотока в ногтевом ложе		1,76	1,38 p=0,042	1,04 p=0,001	0,48 p=0,001
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл		19,5 [4,7; 48,1]	15,1 [8,2; 31,2] p=0,041	12,5 [6,7; 26,8] p=0,002	11,9 [6,2; 21,3] p=0,001
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл		274,5 [146; 439]	248,6 [192; 404] p=0,27	168,2 [97; 319] p=0,003	125,4 [72; 167] p=0,001

Примечание: 1) p — достоверность различий показателей ангиогенеза в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии метотрексатом; 2) средние значения показателей и процентные величины рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом.

Согласно результатам корреляционного анализа динамики значений биомаркеров ангиогенеза и показателей клинической эффективности метотрексата в отношении кожных проявлений заболевания корреляционная связь сильной и средней силы была отмечена между следующими показателями: значениями индекса PASI через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения метотрексатом и определяемых через 1 месяц от начала терапии метотрексатом значениями следующих биомаркеров: средний диаметр сосудистого клубочка ( $r=0,54$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,65$ ,  $p=0,002$  и  $0,76$ ,  $p=0,005$  соответственно), степень повышения кровотока в коже в области

псориатической бляшки ( $r=0,64$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,66$ ,  $p=0,002$  и  $0,75$ ,  $p=0,003$  соответственно). Также была отмечена ассоциация между динамикой плазменной концентрации ФРЭС и Эп-1 к концу 3 месяца лечения и определяемыми через 6 и 12 месяцев значениями индексов PASI ( $r$  — от  $0,62$  до  $0,78$ ) и BSA ( $r$  — от  $0,54$  —  $0,67$ ). При оценке клинической эффективности метотрексата в отношении поражения ногтей были получены данные о существовании корреляционной связи средней силы между значениями индекса NAPSI, определяемыми через 6 и 12 месяцев и значениями биомаркеров, определяемых к концу 3 месяца терапии: степенью повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе ( $r=0,71$ ,  $p=0,006$  и  $r=0,73$ ,  $p=0,006$  соответственно), значением индекса резистентности артериальных сосудов в ногтевом ложе ( $r=0,53$ ,  $p=0,003$  и  $r=0,55$ ,  $p=0,002$  соответственно) и плазменной концентрацией ФРЭС ( $r=0,61$ ,  $p=0,002$  и  $r=0,65$ ,  $p=0,002$  соответственно). При проведении корреляционного анализа динамики значений индекса DAS28 была установлена зависимость средней силы между значениями этого индекса через 6 и 12 месяцев от назначения метотрексата и плазменной концентрацией ФРЭС ( $r=0,57$ ,  $p=0,001$  и  $r=0,59$ ,  $p=0,001$  соответственно) и Эп-1 ( $r=0,53$ ,  $p=0,002$  и  $r=0,59$ ,  $p=0,002$  соответственно), измеряемой через 3 месяца от начала лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения данных динамики биомаркеров ангиогенеза на ранних сроках лечения в прогностической оценке терапевтического эффекта метотрексата в отношении клинических проявлений поражения кожи, ногтей и суставов. Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца составили у больных псориазом при наличии следующих критериев, оцениваемых через 1 месяц от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании уровня кровотока кожи в области активных псориазных бляшек —  $1,76$  [ $1,38$ ;  $2,30$ ],
- снижение среднего диаметра сосудистого клубочка кожи в области активных псориазных бляшек на 25: и более —  $1,30$  [ $1,38$ ;  $2,30$ ].

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 6 месяцев составили у больных со следующими критериями, оцениваемыми через 3 месяца от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании уровня кровотока кожи в области активных псориазных бляшек —  $2,37$  [ $1,82$ ;  $2,56$ ],
- снижением среднего диаметра сосудистого клубочка кожи в области активных псориазных бляшек на 25% и более —  $2,46$  [ $2,12$ ;  $2,98$ ],
- снижением сывороточной концентрации ФРЭС на 50% от исходного уровня -  $2,97$  [ $2,52$ ;  $3,45$ ],
- снижением сывороточной концентрации Эп-1 на 50% от исходного уровня -  $2,05$  [ $2,52$ ;  $3,45$ ].

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям NAPSI50 через 6 месяцев составили у больных с отсутствием кровотока в ногтевом ложе через 1 и 3 месяца: 1,46 [1,18; 1,96] и 2,65 [2,06; 2,97] соответственно.

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям ACR50 через 6 месяцев от начала лечения у больных со снижением сывороточной концентрации ФРЭС и Эн-1 на 50% от исходного уровня — соответственно 2,13 [1,82; 2,77] и 1,86 [1,37; 2,15].

На третьем этапе исследования было проведено изучение влияния адалимумаба и нетакимаба на изучаемые биомаркеры ангиогенеза во взаимосвязи с динамикой показателей клинической эффективности. С этой целью был проведен сравнительный анализ результатов лечения в течение 6 месяцев наблюдения в попарных группах: адалимумаб – метотрексат и нетакимаб – метотрексат.

При проведении сравнительного анализа показателей клинической эффективности адалимумаба и метотрексата было установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе больных, принимавших адалимумаб, наблюдалась более выраженная динамика значений индексов DLQI (-15,1 [10,3; 23,4] против -6,9 [4,9; 8,5] у больных, принимавших метотрексат,  $p=0,045$ ) и DAS28 (-0,5 [0,1; 0,8] против -1,2 [0,8; 1,6],  $p=0,046$ ) и снижение уровня С-реактивного белка (-9,9 [6,3; 11,3] мг/л против -2,0 [0,5; 5,4] мг/л,  $p=0,039$ ). Через 6 месяцев от начала терапии у больных, принимавших адалимумаб, был достигнут больший процент клинического улучшения по критериям PASI90 (38,5% против 13,3%,  $p=0,048$ ) и более выраженное снижение индекса LEI (-1,95 [1,2; 2,2] против -0,8 [0,3; 1,0],  $p=0,039$ ).

Применение адалимумаба характеризовалось однонаправленным с метотрексатом влиянием на биомаркеры ангиогенеза и сопровождалось к концу первого месяца терапии более выраженным снижением плотности сосудистых клубочков в коже активных псориатических бляшек: на 16,7 [11,7; 23,2] в мм<sup>2</sup> по сравнению с 1,6 [0,7; 6,2] в мм<sup>2</sup> ( $p=0,003$ ). Через 3 месяца от начала лечения у больных, принимавших подкожные инъекции адалимумаба, по сравнению с лечением метотрексатом определялось более выраженное снижение плотности сосудистых клубочков (-23,9 [19,6; 26,5] в мм<sup>2</sup> против -13,0 [27,6; 34,8] в мм<sup>2</sup>,  $p=0,039$ ) и среднего значения степени повышения ультразвукового доплеровского кровотока в коже (-1,44 против -0,87,  $p=0,451$ ) и ногтевом ложе пораженный ногтей (-1,94 против -0,15,  $p=0,018$ ). Следует отметить, что в отличие от метотрексата адалимумаб не приводил к снижению концентрации Эн-1.

При проведении сравнительного анализа показателей клинической эффективности нетакимаба и метотрексата было установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе больных, принимавших нетакимаб, наблюдалась более выраженная динамика значений многих клинических индексов: PASI (-33,0 [24,5; 37,4] против -10,8 [6,5; 14,3],  $p=0,023$ ), BSA (-30,2 [22,8; 36,1] против -13,6 [5,8; 19,2],  $p=0,036$ ), DLQI (-17,4 [13,5; 26,7] против -6,9 [4,9; 8,5],  $p=0,038$ ),

NAPSI (-9,7 [5,5; 11,4] против -2,6 [1,7; 3,3],  $p=0,031$ ), LEI (-1,9 [0,7; 2,4] против -0,5 [0,8; 5,4],  $p=0,048$ ) и снижение уровня С-реактивного белка (-7,1 [3,5; 10,2] мг/л против -2,0 [0,5; 5,4] мг/л,  $p=0,041$ ). К концу третьего месяца у больных на терапии нетакимабом был выше процент достижения клинического улучшения по критериям PASI75 (41,7% против 23,3% у больных, принимавших метотрексат,  $p=0,044$ ) и PASI90 (25,0% против 10,0%,  $p=0,032$ ). Через 6 месяцев от начала терапии у больных, принимавших нетакимаб, сохранялись более высокие показатели клинической эффективности по сравнению с метотрексатом. Наблюдалась большая удельная доля пациентов, достигших клинического улучшения по критериям PASI75 (52,8% против 36,7% у больных, принимавших метотрексат,  $p=0,047$ ) и PASI90 (38,9% против 13,3%,  $p=0,041$ ), что сопровождалось более выраженной динамикой индексов PASI (-34,7 [28,7; 38,0] против -21,4 [16,5; 25,5],  $p=0,048$ ), NAPSI (-20,0 [17,2; 28,0] против -12,8 [8,8; 16,8],  $p=0,035$ ), LEI (-2,15 [1,8; 2,4] против -0,8 [0,3; 1,0],  $p=0,024$ ).

Достижение более выраженной позитивной динамики клинических проявлений псориаза и псориатического артрита у наблюдаемых больных сопровождалось увеличением скорости снижения исходно повышенных значений биомаркеров ангиогенеза. К концу первого месяца терапии у больных, принимавших подкожные инъекции нетакимаба, по сравнению с пациентами, находящимися на терапии метотрексатом, наблюдались более выраженные изменения биомаркеров ангиогенеза: снижение плотности сосудистых клубочков (-21,4 [15,5; 29,8] в  $\text{мм}^2$  против -1,6 [0,7; 6,2] в  $\text{мм}^2$ ,  $p=0,002$ ), среднего диаметра сосудистых клубочков (-21,4 [15,5; 29,8] мкм против -6,3 [4,1; 11,6] мкм,  $p=0,036$ ), плазменной концентрации ФРЭС (-10,2 [7,1; 13,7] пг/мл против -4,4 [5,6; 11,7] пг/мл,  $p=0,045$ ) и снижение степени повышения ультразвукового доплеровского кровотока в активных псориатических бляшках (-1,05 против -0,69,  $p=0,022$ ) и ногтевом ложе пораженных ногтей (-0,95 против -0,38,  $p=0,032$ ). Различия в значениях некоторых показателей у больных, принимавших нетакимаб и метотрексат, сохранялись и через 6 месяцев: при применении нетакимаба отмечалось большее снижение плотности сосудистых клубочков (-31,4 [27,6; 34,8] в  $\text{мм}^2$  против -13,0 [9,7; 16,2] в  $\text{мм}^2$ ,  $p=0,025$ ) и среднего значения повышения доплеровского кровотока в коже в области псориатической бляшки (-1,47 против -0,87,  $p=0,035$ ) и ногтевом ложе пораженных ногтей (-1,65 против -1,15,  $p=0,047$ ).

Таким образом, применение адалимумаба и нетакимаба в качестве методов системной терапии больных псориазом характеризовалось более выраженным супрессивным влиянием на показатели патологического ангиогенеза у больных псориазом и ассоциировалось с клинической эффективностью их применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, многие из которых имели признаки предшествующей рефрактерности к терапии метотрексатом. Скорость снижения значений биомаркеров ангиогенеза была сопоставима с клинической

эффективностью лечения. Это позволяет говорить о том, что изучаемые биомаркеры ангиогенеза отражают общие для методов системной терапии с различными мишенями механизмы терапевтического действия и могут использоваться в качестве универсальных маркеров в создании систем раннего прогноза ответа пациента на терапию.

## ВЫВОДЫ

1. У больных псориазом определяется повышение концентрации ФРЭС и Эп-1 (19,5 [4,7; 48,1] пг/мл и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл и 96,5 [32; 188] пг/мл в контрольной группе,  $p=0,004$  и  $p=0,002$ ), что сопровождается выявлением при ультразвуковом доплеровском исследовании нескольких (более 3) изолированных сигналов или одного и более сливающихся сигналов в псориазных бляшках у 71,9% больных и ногтевом ложе пораженных ногтей у 64,7% больных, определением при дерматоскопии псориазных бляшек сосудистых локусов ангиогенеза с средним диаметром от 12 мкм до 40 мкм и плотностью от 29/мм<sup>2</sup> до 77/мм<sup>2</sup> (в неповрежденной коже диаметр единичных обнаруживаемых сосудистых локусов не превышает 8 мкм).
2. У больных псориазом установлена прямая корреляционная зависимость ( $r$  – от 0,46 до 0,73) между тяжестью и распространенностью поражения кожи (значениями индексов PASI и BSA), ногтей (значениями индекса NAPSI), степенью нарушения качества жизни (значениями индекса DLQI), тяжести поражения суставов (значениями индекса DAS28) и повышением ФРЭС и Эп-1 в плазме крови, показателями повышения доплеровского кровотока в псориазных бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей и увеличением плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков.
3. Под влиянием терапии метотрексатом происходит снижение значений плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков, частоты обнаружения в псориазных бляшках повышенного доплеровского кровотока, плазменной концентрации ФРЭС и Эп-1, что наблюдается уже в течение 3 месяцев от начала лечения и коррелирует с динамикой снижения индексов PASI, BSI и DAS28 через 6 и 12 месяцев и NAPSI через 12 месяцев от начала терапии ( $r$  — от 0,53 до 0,79).
4. Вероятность достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца от начала терапии метотрексатом выше у больных с отсутствием доплеровского кровотока и снижением среднего диаметра сосудистых клубочков, наблюдаемом через 1 месяц от начала терапии; вероятность достижения клинического улучшения поражения ногтей по критериям NAPSI50 через 6 месяцев выше при отсутствии доплеровского кровотока в ногтевом ложе через 3 месяца от начала терапии.
5. У больных псориазом под влиянием терапии нетакимабом, адалимумабом и метотрексатом наблюдались однонаправленные изменения значений биомаркеров ангиогенеза, отличия в

выраженности которых в наибольшей степени проявлялись в течение первых трех месяцев терапии. Под влиянием наталимаба отмечалось более выраженное снижение плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков, адалимумаба - плотности сосудистых клубочков по сравнению с метотрексатом, что сопровождалось большей процентной долей достижения клинического улучшения по критериям PASI и ACR. У больных, принимавших адалимумаб, не наблюдалось снижение уровня Эн-1, в отличие от больных, принимавших метотрексат и наталимаб.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью уточнения активности воспалительного процесса при мониторинге больных псориазом во время проведения системной терапии рекомендовано исследование биомаркеров ангиогенеза с применением видеодерматоскопии, ультразвуковой доплерографии и иммуноферментного анализа с определением ФРЭС и Эн-1.
2. С целью оценки прогноза достижения клинической эффективности метотрексата рекомендовано исследование следующих биомаркеров ангиогенеза: среднего диаметра сосудистых клубочков, наличия доплеровских сигналов в области наиболее активной псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных псориазом ногтей, плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1.
3. Диапазонами значений биомаркеров ангиогенеза, ассоциирующиеся с низкой вероятностью достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца являются: сохранение повышенного доплеровского кровотока в псориатических бляшках и снижение среднего диаметра сосудистых клубочков менее, чем на 25% через 1 месяц от начала терапии метотрексатом. Прогностически неблагоприятными показателями в отношении достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 6 месяцев являются: сохранение повышенного доплеровского кровотока в псориатических бляшках и снижение среднего диаметра сосудистых клубочков менее, чем на 25%, плазменных концентраций ФРЭС и Эн-1 менее, чем на 50%.
4. Сохранение кровотока в ногтевом ложе через 3 месяца от начала лечения метотрексатом ассоциируется со снижением вероятности достижения клинического улучшения псориатической ониходистрофии по критериям NAPS150 через 6 месяцев. Снижение плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1 менее, чем на 50%, ассоциируется со снижением вероятности достижения клинического улучшения псориатического артрита по критериям ACR50 через 6 месяцев.
5. При наличии значений биомаркеров ангиогенеза, ассоциирующихся с низкой вероятностью достижения под влиянием метотрексата клинического улучшения поражений кожи, ногтей и суставов у больных псориазом, рекомендован перевод больных на другие виды системной

терапии с включением натакимаба и адалимумаба. При повышении плазменной концентрации Эн-1 препаратом выбора является натакимаб.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Притуло О.А., **Петров А.А.**, Мараках М.Я. Клиническое значение плазменных маркеров ангиогенеза у больных псориазом // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2022. – Т. 25. – №5. – С. 409-418.
2. Притуло О.А., **Петров А.А.** Клинико-прогностическое значение лабораторных маркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии метотрексатом: 12-месячное проспективное исследование // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2023. – Т. 26. – №1 – С. 40-46.
3. Притуло О.А., **Петров А.А.** Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2023. – Т. 99. – №1. – С. 37-47. [Scopus]
4. Притуло О.А., **Петров А.А.**, Бородавкин Д.В. Динамика данных инструментальных методов визуализации ангиогенеза у больных псориазом при терапии метотрексатом: клинико-прогностическое значение показателей дерматоскопии и ультразвуковой доплерографии // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2023. – Т. 26. – №2. – С. 119-130.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ФРЭС – фактор роста эндотелия сосудов

Эн-1 – эндотелин-1

ACR50 (American College of Rheumatology) – критерии 50% клинического улучшения артрита согласно Американской коллегии ревматологов

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита

BSA (Body Surface Area) – площадь поражения кожи псориазом

CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) – критерии псориатического артрита

DAS28 (Disease Activity Score) – оценка активности периферического артрита.

DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни

LEI (Leeds Enthesitis Index) – Лидский энтезиальный индекс

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – оценка тяжести поражения ногтевых пластин

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс определения площади поражения и оценки тяжести течения псориаза

sPGA (static Physician Global Assessment) – статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом