

На правах рукописи



Никурадзе Виктория Олеговна

**Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител
к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом**

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 Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Олисова Ольга Юрьевна

Официальные оппоненты:

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

Притуло Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующая кафедрой

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

Защита состоится «20» марта 2023 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 «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТИРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Псориаз – хронический иммунозависимый дерматоз, характеризующийся поражением кожи, ногтей и суставов в результате девиации цитокинового профиля и аномального усиления пролиферации кератиноцитов [Терлецкий, 2011; Qian и др., 2019]. Пациенты с псориазом представляют собой гетерогенную популяцию с индивидуально выраженными особенностями заболевания [Dopytalska и др., 2018].

В настоящее время в понимании эпидемиологии псориаза существуют значительные пробелы – большое количество заболевших в странах с низким и средним уровнем дохода остается неучтенным. По имеющимся данным, распространенность заболевания у взрослых находится в диапазоне от 0,51% до 11,43%, а у детей от 0 до 1,37% [Michalek, Loring, John, 2017; Takeshita и др., 2017].

Эпидемиология псориаза имеет некоторые социально-экономические и географические особенности. Данная патология чаще наблюдается у лиц, проживающих в странах с холодным климатом. По данным Parisi и др. (2013), в развитых странах выявляется больше больных псориазом, чем в странах со средним или низким уровнем дохода [Pacheco и др., 2018].

Псориаз отличается не только эстетическими проблемами из-за поражения кожи, но и сопровождается зудом и возникновением болезненных ощущений [Michalek, Loring, John, 2017]. Он значительно ухудшает качество жизни заболевшего человека. Пациенты, имеющие тяжелые формы псориаза (около 10% от всех больных), особенно часто страдают от депрессии и тревоги [Pacheco и др., 2018; Takeshita и др., 2017].

Для псориаза также характерны многие сопутствующие и коморбидные заболевания, включающие сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, хронические заболевания почек, пародонтит и депрессию [Kvist-Hansen и др., 2018; Mendes и др., 2018; Tsai и др., 2011a; Vena и др., 2010; Yeung и др., 2013]. Общая смертность среди больных, страдающих тяжелыми и средней тяжести формами псориаза на 74% больше, чем среди здоровых людей того же возраста. Основными причинами смертности среди таких пациентов являются рак, гастроэнтерологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и инфекции [Danielsen, 2019].

Отличительной особенностью патогенеза является активация Т-лимфоцитов после стимуляции различными триггерами дендритных антигенпрезентирующих клеток, которые продуцируют значимые количества ИЛ-12 и ИЛ-23 [Rendon, Schäkel, 2019]. Далее следует пролиферация Т-лимфоцитов с их последующим дифференцированием и экспрессией генов, которые обеспечивают синтез цитокинов, формирующих профиль клеток Th-L и Th17. ИЛ-1 стимулирует активность дендритных клеток, а высвобождение ИЛ-17 поддерживает воспаление тканей на высоком уровне не только в коже, но и в соединительнотканых структурах [Rendon, Schäkel, 2019]. ИЛ-17-опосредованная активация хондроцитов и фибробластов приводит к выбросу металлопротеиназ и окиси азота, что провоцирует повреждение хрящевой ткани суставов. Также ИЛ-17 стимулирует остеокласты, которые, затем активируют рецепторы нуклеарного фактора каппа В (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), что клинически проявляется в появлении костных эрозий в проекции суставов [Blauvelt, Chiricozzi, 2018]. Соответственно, основной целью терапии псориаза является подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса цитокинов [Christophers и др., 2014]. Появление «биологических препаратов» привело к определенной революции в лечении псориаза [Rønholt, 2017]. Лечение биологическими препаратами является достаточно дорогостоящим и имеет ряд побочных эффектов, однако, благодаря внедрению генно-инженерных биологических препаратов PASI 90 и PASI 100 стали новым стандартом измерения конечной точки в клинических испытаниях [Daudén, 2016]. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к) и обладает селективным действием в отношении ИЛ-17А [Кунгуров, 2017]. Он селективно связывает и ингибирует ИЛ-17А, сокращая также степень взаимодействия с рецепторами ИЛ-17 [Nestle и др., 2009].

В настоящее время известны результаты 11 масштабных клинических исследований, участниками которых стали 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза. Стоит отметить, что среди результатов всех исследований является высокая скорость ответа на проводимую терапию, что можно считать значительным преимуществом этого препарата [Gottlieb и др., 2016]. Однако в России подобные исследования по применению секукинумаба для лечения рефрактерного вульгарного

псориаза с учетом определения циркулирующих цитокинов и морфологических изменений в пораженной коже не проводились.

Все вышесказанное стало обоснованием проведения исследования по изучению эффективности и безопасности секукинумаба у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести как нового метода лечения псориаза, оказывающего воздействие на патогенетические звенья системного процесса.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время известны результаты 11 масштабных клинических исследований, участниками которых стали 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза. Были исследованы не только эффективность и безопасность, но также влияние терапии секукинумабом на качество жизни пациентов [8,128]. Стоит отметить, что среди результатов всех исследований является высокая скорость ответа на проводимую терапию, что можно считать значительным преимуществом этого препарата [148]. Однако в России подобные исследования по применению секукинумаба для лечения рефрактерного вульгарного псориаза с учетом определения циркулирующих цитокинов и морфологических изменений в пораженной коже не проводились. Все вышесказанное стало обоснованием проведения исследования по изучению эффективности и безопасности секукинумаба у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести как нового метода лечения псориаза, оказывающего воздействие на патогенетические звенья системного процесса.

Цель исследования: на основании изучения цитокинового профиля, морфологических изменений в коже и качества жизни больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести обосновать с позиции доказательной медицины применение ингибитора ИЛ-17А (секукинумаб) для достижения PASI 100 и PASI 90.

В соответствии с целью исследования были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности обследуемых больных вульгарным псориазом с определением индексов тяжести и распространенности кожного процесса, поражения ногтевых пластинок и субъективных ощущений.
2. С помощью индексов PASI, NAPSI, Пруриндекс и ДИКЖ оценить эффективность монотерапии больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести ингибитором ИЛ-17А (секукинумаб) и в сочетании с метотрексатом.

3. Сравнить эффективность монотерапии секукинумабом с комбинированным методом, включающим секукинумаб и метотрексат, у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.
4. Определить уровень сывороточных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ) у больных вульгарным псориазом в процессе лечения и провести корреляционный анализ между абсолютными значениями цитокинов.
5. Изучить пролиферативную активность и особенности иммунопатологической реакции в коже больных вульгарным псориазом в процессе терапии ингибитором ИЛ-17А с учетом экспрессии CD45RO, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, индекса пролиферативной активности.

Научная новизна

1. Впервые в России для терапии больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени изучена эффективность монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаб (ингибитор ИЛ-17-А) и его комбинация с метотрексатом. При наблюдении пациентов обеих групп в течение года отмечалась незначительная тенденция к снижению эффективности (эффект ускользания), при этом в первой группе PASI 90 сохранялся у 70%, PASI 100 – 30%, во второй группе PASI 90 - у 74%, PASI 100 – 26% соответственно.
2. При оценке эффективности терапии выявлено достоверное снижение индекса NAPSИ больных вульгарным псориазом в первой группе с $20,05 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$, во второй – с $21,09 \pm 1,4$ до $11,1 \pm 1,3$ в конце терапии.
3. Впервые изучена динамика сывороточных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ) ($p < 0,01$) у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени в процессе лечения секукинумабом и проведена корреляция между абсолютными значениями провоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ФНО- α , ИЛ-22/ИНФ- γ) в крови. Показано ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов в виде статистически значимого снижения их исходно повышенного уровня.
4. Впервые доказано, что применение секукинумаба в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом значительно улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени: в первой группе - с $25,6 \pm 3,7$ до $3,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), во второй группе – с $23,3 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,6$.

5. Впервые в России иммуногистохимическое исследование на фоне терапии секукинумабом зафиксировало существенное снижение пролиферативной активности кератиноцитов– Ki-67+-клеток (в 4 раза), а также подавление интенсивности воспалительной реакции в виде снижения экспрессии CD3, CD45RO, CD68.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. С учетом клинико-лабораторных показателей и динамики уровня цитокинов разработан и внедрен в практику здравоохранения новый патогенетически обоснованный метод комбинированного лечения пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени с применением секукинумаба в сочетании с метотрексатом, позволившими в конце терапии достичь PASI 90 у 69% пациентов первой группы, у 68% пациентов второй группы, PASI 100 – у 31% и 32% больных соответственно.

2. В ходе исследования установлено, что комбинированный метод терапии псориаза с применением секукинумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукинумаба до 150 мг и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с монотерапией секукинумабом.

Методология и методы исследования

Выполненная научно-исследовательская работа – это контролируемое, рандомизированное, проспективное исследование; она посвящена изучению результатов лечения генно-инженерным препаратом (секукинумаб) и метотрексатом пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести псориаза. Методом адаптивной рандомизации согласно критериям включения и невключения были отобраны две группы пациентов. В первой группе проводили монотерапию препаратом секукинумаб; во второй группе – комбинацию секукинумаба и метотрексата. Научно-исследовательская работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением высокотехнологических методов обследования и современного сертифицированного оборудования, результаты исследования основаны на клиническом материале достаточного объема. Сбор, обработка и анализ исходных данных проведен с использованием современных статистических методов и соответствующих компьютерных программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Лечение пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести препаратом ингибитором ИЛ-17А демонстрирует высокую эффективность и безопасность, позволяя достичь PASI 90 и PASI 100 в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом при сохранении полной клинической ремиссии (PASI 100) на протяжении года наблюдения у 31% и 32% соответственно.
2. В ходе терапии у пациентов отмечается снижение показателей ДИКЖ ($p < 0,01$). Применение ингибитора ИЛ-17А значительно улучшает качество жизни пациентов вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.
3. Терапия ингибитором ИЛ-17А оказывает иммуносупрессивный эффект в виде снижения изначально высокого уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ , показатели которых коррелируют с положительной кожной динамикой.
4. Лечение ингибитором ИЛ-17А пациентов с вульгарным псориазом приводит к сокращению степени пролиферативной активности кератиноцитов (в 4 раза), а также уменьшению степени выраженности воспалительной реакции в коже.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов групп исследований, наличием групп сравнения, современными методами исследования (клинические, гистологические, иммуногистохимические, применением методов статистической обработки). Результаты исследования научно обоснованы. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Проверена первичная документация (истории болезней, таблицы первичных данных, протоколы исследований, фотографии пациентов до и в процессе лечения).

Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

1. XXXVI Научно-практической конференции с международным участием Рахмановские чтения, г. Москва 24-25 января 2019.
2. Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет) от 22.12.20 «Системный подход к лечению пациентов с рефрактерным псориазом».

3. 1137-м заседании Московского Общества Дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова от 17.03.2020 «Ингибирование ИЛ-17А в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза»

4. XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов; Москва 7–10 сентября 2021 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 30 августа 2022 года.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные в результате исследования результаты и рекомендации успешно применяются в лечебной и учебной работе кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Результаты исследования используются в педагогическом процессе, включая додипломный и последипломный уровень, на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автором сформированы цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту; выводы и практические рекомендации. При личном участии автора был проведен анализ и систематизация критериев включения в исследование; дерматологическое обследование, включающее клинико-anamnestическую оценку; получение биологического материала для последующих гистологических, иммуногистохимических исследований; обработка полученных данных с применением математико-статистического анализа; интерпретация полученных результатов; подготовка материалов диссертации, публикаций и докладов. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4; публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Дерматовенерология – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем.

Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований соответственно п. 1, 3, 4.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 168 источников (23 на русском и 14 на иностранных языках). Работа иллюстрирована 32 рисунками, 10 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ№2 Сеченовского Университета. Под наблюдением находилось 50 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз».

В исследование вошли 50 пациентов с диагнозом «псориаз», из них 22 мужчин (44 %) и 28 женщин (56 %). Возраст больных – от 30 до 69 лет ($37,3 \pm 3,1$ года).

Всем больным проводилось обследование согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020): общий анализ крови, биохимическое исследование крови, ИФА крови на ВИЧ-инфекцию, сифилис, HBsAg, HCV, общий анализ мочи.

Непосредственно перед лечением ГИБП проводилась рентгенография органов грудной клетки, диаскин-тест и консультация фтизиатра для исключения абсолютного противопоказания – туберкулеза.

Методом адаптивной рандомизации согласно критериям включения и невключения были отобраны 2 группы пациентов. В первой группе проводили монотерапию препаратом секукинумаб; во второй группе - комбинацию секукинумаба и метотрексата.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагноз «Вульгарный псориаз средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести», возраст от 18 лет, отсутствие беременности и периода лактации, подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения, псориатический артрит, нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам, возраст до 18 лет, наличие туберкулеза, острых инфекционных заболеваний, злокачественных заболеваний, болезни Крона в стадии обострения, наличие в анамнезе инфицирования ВИЧ, вирусом гепатита В или С, алкоголизм или наркомания в период 12 месяцев до начала исследования, выраженные изменения со стороны функции почек, печени, гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), индивидуальная непереносимость, гиперчувствительность к препарату.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании, несоблюдение пациентом рекомендаций, заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью, возникновение побочных эффектов, индивидуальной аллергической реакции.

Для определения площади поражения и оценки тяжести течения распространенного псориаза использовали **индекс PASI** (Psoriasis Area and Severity Index). Поражение кожи при псориазе было средней тяжести при значении $10 \leq \text{PASI} < 20$, тяжелым – при $\text{PASI} \geq 20$.

Оценку выраженности зуда, а также его влияние на повседневную жизнь больных проводили по опроснику Behavioral rating scores (BRS) и индексу зуда «**Пруриндекс**». Опросник BRS содержит два вопроса и оценивает степень выраженности и влияние зуда в дневное и ночное время суток.

В исследовании с целью **оценки качества жизни** больных псориазом была использована русскоязычная версия дерматологического индекса качества жизни (**ДИКЖ**), разработанного А.У. Finlay и G.K. Khan в 1994 году и руссифицированного в 2001 году профессором Н.Г. Кочергиным.

Расчет индекса производится путем суммирования баллов за каждый вопрос. Каждый ответ оценивается по шкале от 0 до 3 баллов: положительный ответ оценивается в 3 балла, а отрицательный – 0 баллов.

Оценку индексов PASI, ДИКЖ, Пруриндекс у больных псориазом проводили до назначаемой терапии, на 4, 12 и 24 неделях лечения.

Для оценки поражения ногтевых пластинок кистей и стоп при псориазе использовали индекс **NAPSI** (Nail Psoriasis Severity Index). Для расчета NAPSI каждый ноготь делится на четыре квадранта, каждый из которых оценивается на предмет наличия каких-либо проявлений псориаза в матрице ногтя (точечная коррозия, лейконихия, красные пятна в лунке, крошение ногтевой пластины) и ногтевое ложе (масло-капельное изменение цвета, онихолизис, гиперкератоз, осколочные кровоизлияния). Оценку индекса проводили до и на 24-й неделе лечения.

Иммуноферментный анализ определения циркулирующих цитокинов

Цитокиновый статус 25 пациентов, получавших монотерапию секукинумабом, исследовали иммуноферментным анализом (ИФА) с применением соответствующих моноклональных антител на базе Межклинической иммунологической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы Лабораторно-Гемотрансфузиологического комплекса ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Оценку проводили дважды: до и после 24-х недель терапии. Исследование образцов крови проводили количественным методом с помощью реактивов R&D Systems (США) по технологии Хмар на аппарате Luminex 200 для определения уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ .

В группу контроля были включены 15 практически здоровых лиц в возрасте $45 \pm 3,1$ лет, не имеющих сопутствующих заболеваний.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пораженной кожи

Для патоморфологической оценки 20 биоптатов больных вульгарным псориазом первой группы под местной анестезией 0,5% раствором новокаина проводилась биопсия

из очага поражения до и после 24-х недель терапии (2 биопсии у 10 пациентов, до и после лечения).

Материал, полученный от пациентов, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали по стандартной методике в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica» и заливали в парафин. Затем готовили серийные срезы толщиной 3-4 мкм, которые помещали на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубировали в термостате при температуре 37⁰С в течение 12 часов. Далее срезы депарафинировали последовательно в ряде растворов, после чего препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфометрическое исследование проводилось с использованием окулярмикрометра: определялась толщина различных слоев эпидермиса, высоты сосочков, подсчет количества капиллярных петель в сосочках и клеток воспалительного инфильтрата (в поле зрения при увеличении x 200).

Иммуногистохимическое исследование биоптатов для изучения клеточного состава и пролиферативной активности осуществляли на серийных парафиновых срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизиновым слоем (Leica, Германия). В качестве первичных антител были взяты следующие моноклональные антитела: CD45RO, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68. Также проводилась оценка индекса пролиферативной активности Ki-67. В месте нахождения антигена выявлялся продукт реакции коричневого цвета. Результаты оценивались полуколичественным методом с учетом степени интенсивности окраски (слабая, умеренная, выраженная). Исследование проводилось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем.

Данные исследования были проведены д.м.н. Тертычным А.С. на базе кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ПМГМУ им.И.М.Сеченова (зав.каф. - профессор Е.А.Коган).

Методы лечения

Исследуемые пациенты были рандомизированы. Первая группа включала 25 пациентов, которые получали терапию препаратом секукинумаб (14 женщин и 11 мужчин) в возрасте 55 (30-67) лет. Средняя степень тяжести заболевания диагностирована у 19 (76%) больных, тяжелая - у 6 (24%) больных. У 7 (28%) пациентов отмечалось поражение ногтей. Вторая группа включала 25 пациентов, которые получали терапию препаратом секукинумаб в сочетании с препаратом метотрексат (14 женщин и

11 мужчин) в возрасте 56 (34-69) лет. У 18 (72%) из них была определена средняя степень тяжести, у 7 (28%) – тяжелая. У 4 (16%) пациентов отмечалось поражение ногтей.

Пациенты первой группы получали терапию препаратом секукинумаб подкожно в область бедра или живота в места, свободные от псориатических высыпаний. Нагрузочная доза проводилась на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующей поддерживающей дозой 1 раз в месяц, начиная с 4 недели. Каждая доза 300 мг в виде двух подкожных инъекций по 150 мг ежемесячно до 24-х недель.

До инъекции пациентам проводилось измерение уровня артериального давления, пульса, температуры тела. В течение одного часа пациенты находились под наблюдением медицинского персонала с целью контроля общего состояния, уровня артериального давления, пульса и температуры тела каждые 30 минут после проведенной инъекции.

Пациенты второй группы также получали терапию препаратом секукинумаб подкожно в область бедра или живота в области вне псориатических высыпаний в комбинации с метотрексатом. Доза секукинумаба составила 300 мг в виде п/к инъекции при инициации на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы 150 мг с четвертой недели. Метотрексат пациентам назначался в дозе 15 мг/неделю внутримышечно. Пациенты ежедневно получали фолиевую кислоту по 10 мг в течение всего курса терапии, кроме дней инъекций метотрексата. Курс лечения в обеих группах составил 24 недели.

Результаты терапии оценивались перед ее проведением и через 4, 12 и 24 недели лечения. Также проводилось наблюдение за испытуемыми в течение года от начала терапии с целью оценки продолжительности ремиссии и влияния на частоту возникновения рецидивов.

Оценку индексов PASI, ДИКЖ, Пруриндекс у больных псориазом проводили до назначаемой терапии, на 4, 12 и 24 неделях лечения, NAPSI – на 0 и 24-й неделе. Также были сделаны цифровые фотографии больных до начала и после окончания терапии.

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ лабораторных данных производился с помощью программ STATISTICA 10, GraphPad Prism 6. Для оценки результатов применяли стандартные методы параметрической и непараметрической статистики.

Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное

отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 -Lower Quartile, Q3 - Upper Quartile).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование вошли 50 пациентов с диагнозом «псориаз», из них 22 мужчин (44 %) и 28 женщин (56 %). Возраст больных – от 30 до 69 лет ($37,3 \pm 3,1$ года).

У больных длительность псориаза на момент обращения составила в среднем $10,42 \pm 2,42$ лет (от 3 до 13 лет); у 27 (54 %) пациентов стаж дерматоза - более 9 лет. Средний возраст дебюта заболевания псориазом составил $25,2 \pm 3,5$ лет. У женщин раннее проявление псориаза наблюдались в более молодом возрасте, чем у мужчин. В среднем количество рецидивов в год – $3,4 \pm 0,5$. У 43 (71,7%) больных ежегодно отмечалось по 2-3 рецидива.

Сопутствующие заболевания выявлены у 46 больных. Так, артериальная гипертензия зафиксирована у 12 больных (26,08 %), глаукома – у 1 больного (2,17%), тонзиллит – у 3 пациентов (6,52%), бронхолитиаз – у 3 больных (6,52%), холецистит – у 3 больных (6,52%), хронический гастрит – у 19 пациентов (44,1%), ишемическая болезнь сердца – у 6 больных (13,04%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 3 больных (6,52%), ожирение – у 4 пациентов (8%). Всем пациентам лечение сопутствующих заболеваний не требовалось, т.к. заболевания находились в фазе ремиссии.

При оценке степени тяжести кожного процесса у пациентов первой группы средней степени тяжести (76%, $n=19$) показатель индекса PASI составил $24,4 \pm 12,2$, тяжелой (24%, $n=6$) степени - $34,4 \pm 14,2$. У 7 (28%) пациентов отмечалось поражение ногтей: показатель

NAPSI составил $20,05 \pm 1,40$. Во второй группе пациентов, получавших терапию препаратом секукинумаб в сочетании с препаратом метотрексат, показатель индекса PASI составил $23,8 \pm 12,5$ у пациентов со средней степенью тяжести псориаза (72%, n=18) и $36,3 \pm 6,5$ у пациентов с тяжелой степенью (28%, n=7). У 4 (16%) пациентов отмечалось поражение ногтей: показатель NAPSI был равен $21,09 \pm 1,40$.

До лечения 84 % (n=21) пациентов первой группы предъявляли жалобы на зуд кожных покровов разной интенсивности, от легкой до очень сильной. У 80 % (n=20) пациентов второй группы также отмечались жалобы на зуд кожных покровов.

Средний индекс зуда по опроснику «Пруриндекс» составил $2,65 \pm 1,15$ балла в первой группе, во второй - $1,73 \pm 1,16$ балла.

До лечения у пациентов ДИКЖ в среднем составлял $25,6 \pm 3,7$ балла в первой группе, во второй - $23,3 \pm 3,7$, что свидетельствует о негативном влиянии заболевания на качество жизни пациентов с псориазом.

Исследуемые больные имели резистентные к общепринятым стандартным методам терапии клинические формы псориаза: цитостатики (метотрексат), гораздо реже иммуносупрессоры (циклоsporин), кортикостероиды (дипроспан), ретиноиды (ацитретин), фотохимиотерапия (ПУВА-терапия), фототерапия УФБ-лучами узкого спектра 311 нм, УФБ-терапия эксимерным лазером 308 нм.

Лечение пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести препаратом секукинумаб, ингибитором ИЛ-17А показало высокую эффективность и безопасность препарата, позволяющее достичь PASI 90 - у 69%, PASI 100 - у 31%, также как и в комбинации с метотрексатом PASI 90 был у 68%, PASI 100 составлял у 32% пациентов. При наблюдении пациентов обеих групп в течение года отмечалась незначительная тенденция к снижению эффективности (эффект ускользания), при этом в первой группе PASI 90 сохранялся у 70%, PASI 100 – 30%, во второй группе PASI 90 - у 74%, PASI 100 – 26% соответственно (Рисунок 1).

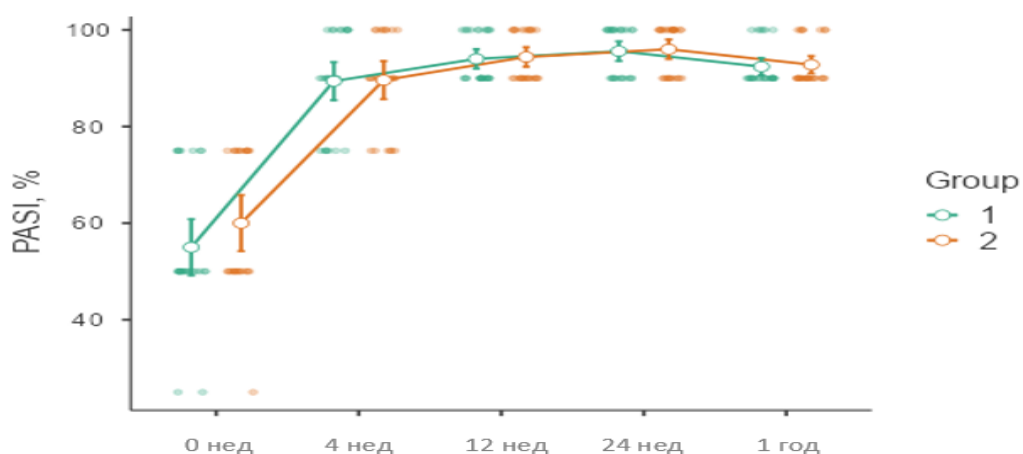


Рисунок 1 – Средние значения PASI, % с 95% ДИ в разные периоды времени в каждой группе

Выявлено достоверное снижение NAPSИ: в первой группе снизился с $20,05 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$, во второй – с $21,09 \pm 1,4$ до $11,1 \pm 1,3$ в конце терапии. У пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени выявлено сильное негативное влияние заболевания на их жизнь: средний показатель ДИКЖ составил $25,9 \pm 2,3$ баллов. В ходе терапии у пациентов обеих групп отмечалось снижение показателей ДИКЖ: в первой группе - с $25,6 \pm 3,7$ до $3,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), во второй группе – с $23,3 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,6$ (Рисунок 2). Доказано, что применение секукинумаба в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом значительно улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени.

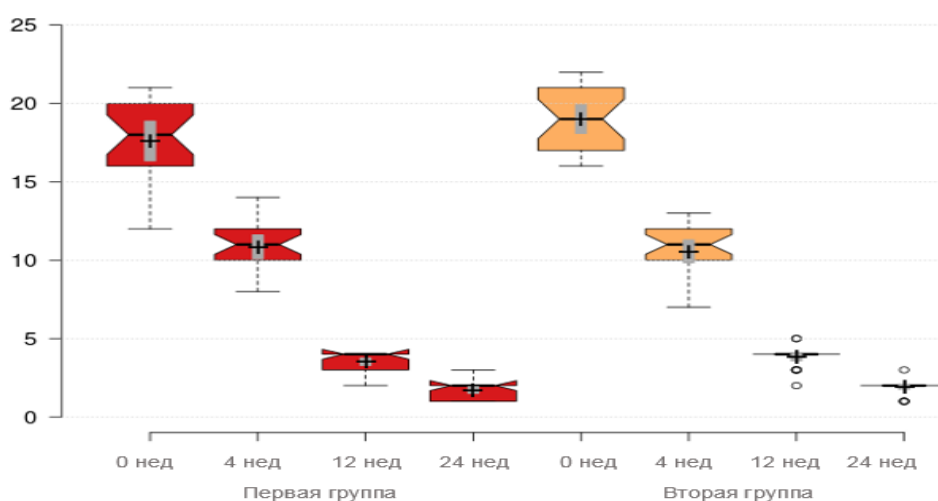


Рисунок 2 – Ящичные диаграммы ДИКЖ в баллах на 0, 4, 12 и 24-й неделе в каждой группе

После лечения отмечена достоверная внутригрупповая динамика снижения зуда по индексу «Пруриндекс» у пациентов первой группы с $2,65 \pm 1,15$ до $0,2 \pm 0,1$ балла, во второй группе - с $1,73 \pm 1,16$ до $0,1 \pm 0,04$ балла, $p \leq 0,01$.

Нужно отметить наступление довольно быстрого ответа на терапию. Уже к концу первого месяца после 4 инъекций секукиумаба отмечается значительное очищение кожных покровов и сокращение зуда. Достижение выраженного терапевтического эффекта подтверждается редукцией всех применяемых индексов (PASI, NAPSI, Пруриндекс и ДИКЖ). Очищение кожных покровов или достигнутая ремиссия приводит к значительному улучшению качества жизни

Препарат хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности, сравнимый с другими противопсориатическими генно-инженерными биологическими препаратами.

При сравнении монотерапии секукиумабом в дозе 300 мг и сочетании секукиумаба в дозе 150 мг и метотрексата 15 мг в неделю полученные результаты свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте комбинированной терапии, сопоставимом с монотерапией секукиумабом.

Еще одной задачей работы было оценить динамику уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО-альфа, ИНФ- γ) в процессе лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести ингибитором ИЛ-17А. В результате исследования у больных вульгарным псориазом до лечения были отмечены статистически значимые различия в уровне цитокинов по сравнению с контрольной группой, а именно, повышение уровня провоспалительных цитокинов: ИНФ- γ , величина которого была в 1,8 раза выше референтных значений, ИЛ-8 - в 1,7 раз, ИЛ-17 - в 2,4 раз, ФНО- α - в 2,6 раза ($p < 0,01$). На уровне значимости 0,05 (ничтожная статистическая значимость) наблюдается прямая взаимосвязь между абсолютными изменениями ИЛ-8 и ФНО- α и обратная взаимосвязь между абсолютными изменениями ИЛ-22 и ИФН- γ (Рисунок 3).

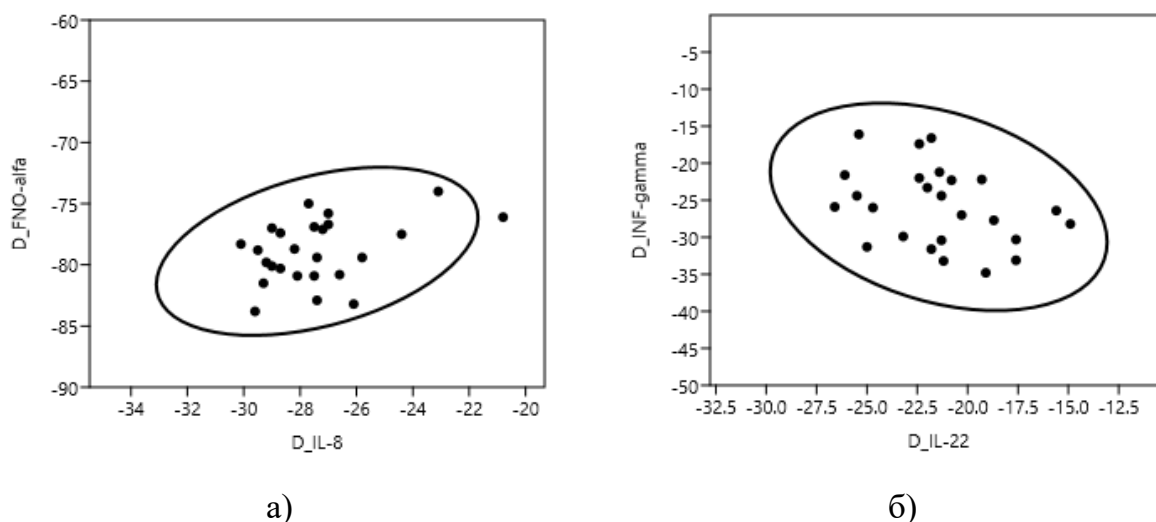


Рисунок 3 – Эллипсы рассеяния между абсолютными изменениями показателей ИЛ-8 и ФНО- α (а) и ИЛ-22 и ИФН- γ (б)

После проведенной терапии при анализе уровня провоспалительных цитокинов были выявлены достоверно значимое снижение по сравнению с исходным уровнем ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α ($p < 0,01$). Доказан иммуносупрессивный эффект секукинумаба в виде нормализации уровня исследуемых провоспалительных цитокинов, что ассоциировалось с значимым улучшением в клинической картине.

Одной из задач нашей работы явилось изучить гистологические, морфометрические и иммуногистологические изменения в пораженной коже больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени до и после лечения ингибитором ИЛ-17А (секукинумаб).

До начала лечения во всех биоптатах изменения заключались в наличии паракератоза, акантоза с удлинением эпидермальных выростов, истончении росткового слоя эпидермиса над удлинненными и отечными дермальными сосочками, повышенной васкуляризации дермы, лимфогистиоцитарной инфильтрации вокруг сосудов. Морфометрическое исследование подтвердило статистически достоверные увеличение толщины эпидермиса, удлинение сосочков и увеличение количества клеток воспалительного инфильтрата ($p < 0,001$).

При иммуногистохимическом исследовании была выявлена пролиферативная активность клеток эпидермиса (ядерная экспрессия Ki-67 колебалась в различных биоптатах от 50 до 80% в клетках эпидермиса и 20-30% - в лимфоцитах дермального инфильтрата).

Клетки воспалительного инфильтрата были представлены в основном CD3- и CD45RO-положительными и в одной трети клеток инфильтрата - CD68 макрофаги. Доля CD8-положительных клеток от общего количества Т-лимфоцитов в инфильтрате сосочкового слоя дермы составила от 30 до 35%. Соотношение CD4/CD8 составило 3/1.

В результате проведенной терапии секукинумабом в гистологической картине пациентов с вульгарным псориазом наблюдалось исчезновение паракератоза, сглаживание сосочков, уменьшение воспалительного инфильтрата, отсутствие нейтрофильных лейкоцитов в нем. Морфометрическое исследование подтвердило статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса, как в области акантотических выростов, так и в надсосочковой зоне. Кроме того, статистически достоверно были снижены высота сосочков и количество клеток воспалительного инфильтрата.

Иммуногистохимическое исследование на фоне терапии зафиксировало существенное снижение пролиферативной активности кератиноцитов и клеток инфильтрата, а также уменьшение интенсивности воспалительной инфильтрации. В результате проведенной терапии наблюдалось значимое снижение пролиферативной активности кератиноцитов – Ki-67+-клеток (в 4 раза): положительная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена в 15-20% кератиноцитов.

Таким образом, высокая эффективность и безопасность секукинумаба, подтвержденная иммунологическими, гистологическими, морфометрическими и иммуногистохимическими исследованиями, делает его оптимальным терапевтическим патогенетически обусловленным выбором для пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, особенно при рефрактерном течении. Наше исследование показало, что комбинированный метод терапии псориаза с применением секукинумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукинумаба до 150 мг и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с монотерапией секукинумабом.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных псориазом преобладали женщины (1,3:1). Возраст участников исследования составил в среднем $37,3 \pm 3,1$ года. Длительность заболевания в среднем составляла $19,6 \pm 2,3$ лет. До начала лечения средний показатель индекса PASI составил $29,65 \pm 7,1$ у первой группы пациентов, $31,67 \pm 6,3$ – у второй группы, что соответствовало

средней и тяжелой степени тяжести вульгарного псориаза. У пациентов первой группы NAPSI составил $20,05 \pm 1,40$, второй - $21,09 \pm 1,40$. Из субъективных ощущений наиболее часто пациентов беспокоил зуд различной степени интенсивности (83,7%). Индекс зуда по опроснику «Пруриндекс» в первой группе составил $2,65 \pm 1,15$ балла, во второй группе - $1,73 \pm 1,16$ балла соответственно.

2. Лечение пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести препаратом секукинумаб, ингибитором ИЛ-17А, показало высокую эффективность и безопасность монотерапии секукинумабом, позволяющей достичь PASI 90 - у 69%, PASI 100 - у 31% пациентов, также как и в комбинации с метотрексатом - PASI 90 был у 68%, PASI 100 - у 32% пациентов. При наблюдении пациентов обеих групп в течение года отмечалась незначительная тенденция к снижению эффективности (эффект ускользания), при этом в первой группе PASI 90 сохранялся у 70%, PASI 100 – 30%, во второй группе PASI 90 - у 74%, PASI 100 – 26% соответственно. Выявлено достоверное снижение NAPSI: в первой группе с $20,05 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$, во второй – с $21,09 \pm 1,4$ до $11,1 \pm 1,3$ в конце терапии. У пациентов в ходе терапии отмечалось снижение показателей ДИКЖ: в первой группе - с $25,6 \pm 3,7$ до $3,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), во второй группе – с $23,3 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,6$, что ассоциировалось с достижением клинической ремиссии и являлось критерием эффективности проводимой терапии.

После лечения отмечена достоверная внутригрупповая динамика снижения зуда по индексу «Пруриндекс» у пациентов первой группы с $2,65 \pm 1,15$ до $0,2 \pm 0,1$ балла, во второй группе - с $1,73 \pm 1,16$ до $0,1 \pm 0,04$ балла, $p \leq 0,01$.

3. Комбинированный метод терапии вульгарного псориаза средней и тяжелой степени тяжести с применением секукинумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукинумаба (150 мг) и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с применением монотерапии.

4. У пациентов с вульгарным псориазом отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов: ИНФ- γ , величина которого была в 1,8 раза выше референтных значений, ИЛ-8 - в 1,7 раз, ИЛ-17 - в 2,4 раз, ФНО- α - в 2,6 раза ($p < 0,01$). Наблюдается прямая взаимосвязь между абсолютными изменениями ИЛ-8 и ФНО- α и обратная взаимосвязь между абсолютными изменениями ИЛ-22 и ИФН- γ .

Лечение генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаб является патогенетически обоснованным, так как имеет иммуносупрессивный эффект в виде

снижения исходно высокого уровня исследуемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ) ($p < 0,01$) после проведенной терапии.

5. Морфометрическое исследование подтвердило статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса в области акантотических выростов и в надсосочковой зоне, а также высоты сосочков и количества клеток воспалительного инфильтрата ($p < 0,001$) у пациентов первой группы. Иммуногистохимическое исследование с использованием CD3, CD4, CD20, CD45RO, CD68, Ki-67 на фоне терапии секукинумабом показало существенное снижение пролиферативной активности кератиноцитов (в 4 раза) и клеток инфильтрата, а также уменьшение интенсивности воспалительной реакции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапия псориаза должна проводиться индивидуально на основе тщательного анализа анамнеза и особенностей течения заболевания у каждого пациента. Для оценки тяжести и распространенности псориатического процесса и субъективных ощущений, а также оценки эффективности проводимой терапии необходимо использовать индексы PASI, NAPSИ, Пруриндекс, ДИКЖ.

2. С целью выяснения негативного влияния псориаза на качество жизни больного, а также для оценки эффективности лечения рекомендуется проводить динамическую оценку качества жизни больного посредством специфического опросника (анкета для определения дерматологического индекса качества жизни, ДИКЖ), что позволяет получить интегральную и достоверную информацию о качестве жизни конкретного пациента.

3. С целью достижения клинической ремиссии у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени целесообразно применение секукинумаба подкожно в область бедра или живота в места, свободные от псориатических высыпаний. Нагрузочная доза проводится на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующей поддерживающей дозой 1 раз в месяц, начиная с 4 недели. Каждая доза 300 мг в виде двух подкожных инъекций по 150 мг ежемесячно до 20 недель.

4. Оптимальная доза при лечении в комбинации с метотрексатом 15 мг в неделю в/м у пациентов с вульгарным псориазом доза секукинумаба составляет 300 мг при инициации в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0 1 2 3 неделе с

последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы 150 мг, начиная с 4 недели.

5. Перед лечением необходимо исключить противопоказания для проведения генно-инженерных биологических препаратов (наличие туберкулеза, острых инфекционных заболеваний, злокачественных заболеваний, болезни Крона в стадии обострения, выраженные изменения со стороны функции сердечно-сосудистой системы, почек, печени, индивидуальная непереносимость, гиперчувствительность к препарату).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Никурадзе В.О.** Случай псориазической эритродермии и тяжелого коморбидного псориазического артрита / Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А., **Никурадзе В.О.** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2019; Том 22 №1-2; С.15-23.
2. **Никурадзе В.О.** Секукинумаб при лечении пациентов с рефрактерным псориазом / Олисова О.Ю., **Никурадзе В.О.** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2019; Том 22 №1-2; С. 51-55.
3. **Никурадзе В.О.** Применение моноклональных антител к ИЛ-17А у больных с рефрактерный псориазом / Олисова О.Ю., Смирнова Л.М., **Никурадзе В.О.** // Сборник тезисов XXXVI научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 24-25 января 2019 г.
4. **Никурадзе В.О.** Эффективность применения секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом / Олисова О.Ю., **Никурадзе В.О.** // **Эффективная фармакотерапия.** – 2020; Том 16; №9; С. 6–10.
5. **Никурадзе В.О.** Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей / Олисова О.Ю., **Никурадзе В.О.**, Королева М.А. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2021; Том 24; №4; С. 347-354.
6. **Никурадзе В.О.** Изменение ИЛ-17А в процессе лечения моноклональными антителами пациентов с вульгарным псориазом / Олисова О.Ю., Рагимов Г.А., Дашкова Н.Г., **Никурадзе В.О.** // Сборник тезисов XXI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 7–10 сентября 2021 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index, DLQI) - дерматологический индекс качества жизни

ИФА - иммуноферментный анализ

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИФН (IFN) - интерферон

ФНО- α - фактор некроза опухоли- α

CD (кластер дифференцировки) – маркер лимфоцитов

Ki-67 - маркер пролиферативной активности клетки

ПУВА (Psoralen + UltraViolet A) – псорален-ультрафиолет А

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) - индекс тяжести псориатического поражения ногтей