

На правах рукописи

**Свистунова Дарья Андреевна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И  
ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА С УЧЕТОМ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И  
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОЖЕ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Олисова Ольга Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических основ дерматологии, заведующий лабораторией

**Матушевская Елена Владиславовна** – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

**Ведущее учреждение:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «21» декабря 2020 г. в 13-00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 в 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 им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Псориаз - хроническое генетически детерминированное заболевание мультифакториальной природы с рецидивирующим течением, обусловленное иммуноопосредованным воспалением, а также с частым поражением других органов и систем, в связи с чем в последнее время все большее распространение получает термин "псориазная болезнь" (Олисова О.Ю. и соавт., 2017; Boehncke W. et al., 2015).

В последние годы во всем мире наблюдается очевидный рост заболеваемости псориазом, что может быть связано с увеличением распространенности факторов риска. По данным Всемирной организации здравоохранения заболеваемость псориазом в мире составляет 0.5-5.5% от общей численности населения и находится в прямой зависимости от климатогеографического региона (Parisi R. et al., 2013). В России ежегодно регистрируется около 100000 новых случаев заболевания (Знаменская Л.Ф. и соавт., 2012; Кожанов А.С. и соавт., 2016; Кубанова А.А., 2017; Бакулев А.Л. и соавт. 2018; Гудинова Ж.В. и соавт., 2018).

Актуальность проблемы обусловлена не только значительным ростом заболеваемости псориазом среди населения, но и влиянием дерматоза на психологический статус и качество жизни пациента, а также наличием резистентных к проводимой терапии форм (Бакулев А.Л. и соавт. 2018, Кочергин Н.Г. и соавт. 2017, Vena G.A. et al., 2010).

В настоящее время особое внимание исследователями уделяется изучению цитокинов у больных псориазом. Важная роль в развитии псориазного поражения отводится ФНО- $\alpha$  (Prinz J.C., 2009). Также многие исследователи говорят о том, что ИЛ-23 в ассоциации с ИЛ-6 и трансформирующим фактором роста  $1\beta$  регулируют трансформацию CD4+ наивных клеток в Th17, которые в последующем продуцируют ИЛ-17, ИЛ-22 и ФНО- $\alpha$ . ИЛ-23 в ассоциации с ФНО- $\alpha$  также приводят к продукции Th22-клеток, которые секретируют ИЛ-22 и ФНО- $\alpha$ . Все эти медиаторы в дальнейшем поддерживают активацию кератиноцитов, продуцируя так называемый аутоантиген LL-37, провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), хемокины и белки S100, способствующие развитию хронического воспаления (Карапетян Ш.В. и соавт., 2018; Eberle F. et al., 2016).

Генетические механизмы, системное воспаление и неправильный образ жизни пациентов с псориазом способствуют повышенному риску развития коморбидностей в сравнении с общей популяцией, утяжеляющих течение дерматоза (Олисова О.Ю. и соавт., 2017; Feldman S.R et al., 2015). Наиболее часто встречается сочетание псориаза с псориазным артритом, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), депрессией, ожирением, сахарным диабетом, хронической

обструктивной болезнью легких, злокачественными новообразованиями (Кочергин Н.Г. и соавт., 2009; Li K., Armstrong A.W., 2012).

В последние годы разработаны и предложены новые высокоэффективные и патогенетически обоснованные методы лечения псориаза, однако лечение больных до сих пор остается актуальной и сложной задачей. При распространенных формах дерматоза назначают базисные системные препараты (метотрексат, циклоспорин А, неотигазон) и фототерапию, но данные методы лечения при средней и тяжелой степени процесса нередко оказываются или малоэффективными, или вызывают кратковременную ремиссию.

В этой связи разработка нового метода терапии больных псориазом с использованием так называемых селективных ингибиторов сигнальных путей, также именуемых «малыми молекулами», представляется особенно актуальной. Появление в дерматологической практике ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласт) для лечения бляшечного псориаза средне-тяжелой и тяжелой степени и псориатического артрита у взрослых пациентов значительно расширило список терапевтических возможностей врача (Garcet S. et al., 2018. Afra T.P. et al., 2019, Ghoreschi K. et al., 2015).

Перспективным направлением лечения псориаза можно считать терапию апремиластом в сочетании с базисными системными, биологическими препаратами, а также с фототерапевтическими методами.

Американская академия дерматологии и Европейские руководства S-3 рекомендуют узкополосную УФБ-311 нм в качестве терапии первой линии при псориазе (Pathiriana D. et al., 2009; Menter A. et al., 2010). Существует только одно зарубежное исследование, свидетельствующее о положительном терапевтическом эффекте УФБ-311 нм и апремиласта у больных псориазом (Bagel J. et al., 2017).

Анализируя данные литературы, можно сделать вывод, что клинический потенциал апремиласта, а также его комбинация с другими методами терапии псориаза остается слабо освещенным и в России, и за рубежом. Учитывая уникальное действие препарата на основные звенья патогенеза псориаза, неизученными остаются вопросы влияния апремиласта и его комбинации с фототерапией УФБ-лучами 311 нм на цитокиновый профиль больных и морфологические изменения в процессе лечения. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности изучаемой проблемы.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** изучение эффективности ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласта) и УФБ-терапии 311 нм с учетом цитокинового профиля, гистологических,

иммуногистохимических изменений в коже и качества жизни у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

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

1. Изучить анамнестические данные и клиническую характеристику с помощью индексов PASI, BSA, sPGA больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.
2. Оценить эффективность и переносимость комбинированного метода с использованием ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласта) и УФБ-терапии 311 нм больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.
3. Оценить динамику уровней циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ ) в процессе комбинированной терапии больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.
4. Изучить гистологические, морфометрические и иммуногистохимические изменения в пораженной коже больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени до и после лечения ингибитором фосфодиэстеразы-4 (апремиласом) в сочетании с УФБ-терапией 311 нм.
5. Определить качество жизни, а также уровень выраженности депрессии и тревоги у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с помощью Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и шкалы HADS на фоне лечения.

#### **Научная новизна**

1. Впервые в России для терапии больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени использована комбинация ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласта) и УФБ-терапии 311 нм с обоснованием эффективности и хорошей переносимости разработанного метода, позволяющего сохранить полную клиническую ремиссию (PASI $\geq$ 90 и более) у 83,3% больных на протяжении года.
2. Впервые при изучении цитокинового профиля больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени выявлена прямая связь между ИЛ-17 ( $r=0,43$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r=0,51$ ) и тяжестью кожного процесса: чем выше был показатель корреляции, тем более значительным наблюдалось влияние уровней экспрессии цитокинов на показатель индекса PASI.
3. Впервые изучена динамика уровня цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ) ( $p<0,01$ ) у больных вульгарным псориазом в процессе лечения

апремиластом в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и доказан иммуносупрессивный эффект комбинированной терапии в виде нормализации (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10) ( $p < 0,01$ ) и тенденции к нормализации (ИЛ-17, ИЛ-23) ( $p > 0,05$ ) уровня исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, показатели которых коррелировали с положительной кожной динамикой.

4. Впервые гистологическим, морфометрическим и иммуногистохимическим методами исследования выявлена выраженная цитоплазматическая реакция в лимфоцитах провоспалительного цитокина ИЛ-17, способствующая усилению пролиферативной активности, о чем свидетельствует экспрессия маркера пролиферации Ki67 до 70% клеток базального слоя эпидермиса.
5. Впервые показано, что комбинированная терапия апремиластом и УФБ-лучами 311 нм вызывает подавление иммунопатологической реакции и пролиферативной активности в коже в виде исчезновения паракератоза, акантоза, восстановления зернистого слоя эпидермиса, уплощения сосочков дермы, снижения экспрессии CD3+лимфоцитов, восстановления цитотоксического звена иммунитета с нормализацией соотношения CD4/CD8, а также снижения цитоплазматической экспрессии ИЛ-17 и маркера пролиферации Ki67 (с 60-70% до 15-20%).

### **Практическая значимость исследования**

1. С учетом клинико-лабораторных показателей и динамики уровня цитокинов разработан и внедрен в практическое здравоохранение новый патогенетически обоснованный метод комбинированного лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени с применением апремиласта и УФБ-терапии 311 нм, позволяющий достичь клиническую ремиссию при достижении (PASI 100 – у 43,3 % больных и PASI 90 – у 46,7%), в том числе при «проблемной» локализации на волосистой части головы, ладонях и в складках кожных покровов.
2. В ходе исследования установлено преимущество комбинации апремиласта и УФБ-311 нм по сравнению с комбинацией метотрексата и УФБ-311 нм, которая позволяет быстрее достичь клинического эффекта и, соответственно, уменьшить количество процедур с минимальным количеством побочных эффектов.

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

1. Комбинированный метод с использованием ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласта) и УФБ-лучей 311 нм для лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени, в том числе «проблемных локализаций», является высокоэффективным и

безопасным, о чем свидетельствует снижение средних значений индексов PASI, BSA, sPGA и ДИКЖ.

2. Апремиласт в сочетании с УФБ-терапией 311 нм оказывает системное иммунокорректирующее действие, способствующее нормализации или тенденции к нормализации уровня исследуемых циркулирующих цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-альфа), что является важным патогенетическим обоснованием применения этого метода.

3. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апремиласт) в сочетании с УФБ-терапией 311 нм приводит к подавлению иммунного воспаления в коже и уменьшению пролиферативной активности, что подтверждается снижением экспрессии CD3, ИЛ17 и Ki67.

4. В процессе комбинированного метода лечения вульгарного псориаза отмечен выраженный антидперессивный эффект данной терапии и повышение качества жизни пациентов

### **Внедрение в практику результатов исследования**

Полученные результаты и рекомендации успешно используются 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 применяются в педагогическом процессе как на додипломном, так и последипломном уровне на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Апробация результатов**

Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

- XIX Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 18-21 июня 2019 г.);

- Межвузовской научно-практической конференции, посвященной Дню псориаза (г. Москва, 29 октября 2019 г.);

- Осенней сессии XXV междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, косметологии, андрологии и гинекологии: наука и практика» в рамках научно-практической конференции «Медицинская и образовательная неделя: Наука и практика РУДН 2019» (г. Москва, 26 ноября 2019 г.);

- XXXVII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи» (г. Москва, 30-31 января 2020 г.).

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) 11 июня 2020 года.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, и 2 статьи в Scopus (Q2).

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

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – 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 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 275 источников (95 - на русском и 180 - на иностранных языках). Работа иллюстрирована 31 рисунком, 12 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период 2017-2019 гг.

В исследование было включено 60 больных вульгарным псориазом, из которых мужчин было 27 (45%) и женщин - 33 (55%).

Для установления диагноза осуществлялось клинико-anamnestическое обследование (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценка клинических проявлений



и определение их степени тяжести) с учетом индекса PASI, BSA, sPGA, а также определение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

Из данных анамнеза важными были: возраст и пол пациентов, длительность и характер течения заболевания, наличие провоцирующего фактора, наличие дерматоза у других членов семьи, оценка эффективности от предшествующей терапии, сопутствующие заболевания. Учитывая то, что коморбидные состояния утяжеляют кожный процесс при псориазе, особое внимание уделяли наличию коморбидностей: сердечно-сосудистой патологии, депрессивным состояниям, нарушению толерантности к глюкозе, сахарного диабета, депрессии, метаболического синдрома.

У всех исследуемых определяли антропометрические данные: масса тела, рост, окружность талии (ОТ) и объем бедер (ОБ), отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). Также проводили расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (в кг) / рост (в м<sup>2</sup>).

Все испытуемые были клинически обследованы согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению псориаза (2016): общий анализ крови, биохимическое исследование крови, ИФА крови на ВИЧ-инфекцию, сифилис, HBsAg, HCV, общий анализ мочи.

Лабораторное исследование клинических и биохимических параметров крови осуществлялось в Межклинической биохимической лаборатории (руководитель – Тугаринова В.Г.) Централизованной лабораторно-диагностической службы Лабораторно-Гемотрансфузиологического комплекса ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) (руководитель – к.м.н. Гитель Е.П.). Исследование показателей проводилось всем пациентам (n=60) по стандартным общепринятым методикам до начала и после проведения лечения (во время терапии метотрексатом: 1 месяц – 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц).

Были проведены консультации терапевта, эндокринолога, при необходимости - гастроэнтеролога, психотерапевта, оториноларинголога, гинеколога (уролога). Инструментальная диагностика включала проведение флюорографии органов грудной клетки, ЭКГ, при необходимости - УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы и малого таза.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: Верифицированный диагноз «вульгарный псориаз», средне-тяжелая и тяжелая степень тяжести с PASI > 10, BSA > 10%, sPGA > 3 баллов и площадью поражения свыше 20% поверхности кожи. Возраст пациентов более 18 лет; три и более рецидивов заболевания в год; добровольное желание

принимать участие в исследовании; подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

**Критерии невключения:** Псориатический артрит; нежелание пациента принимать участие в исследовании; наличие сопутствующих соматических, а также инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наркомания, алкоголизм, гипертиреоз, фотодерматозы, повышенная чувствительность к УФ-излучению; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (клинически значимая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипоплазия костного мозга), повышение уровня трансаминаз; беременность, период лактации.

**Критерии исключения:** Добровольное желание пациента завершить участие в исследовании; несоблюдение пациентом режима, а также назначенной схемы диагностики и терапии.

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

**Индекс BSA** рассчитывали следующим образом: 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. Индекс BSA (Body Surface Area, %). рассчитывали следующим образом: 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При значении  $BSA < 3$  диагностируется легкая степень тяжести псориаза, при  $BSA > 3 < 10$  – средняя, при  $BSA > 10$  – тяжелая.

**sPGA (static Physician Global Assessment)** — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом, включающая оценку трех критериев (инфильтрация, шелушение, эритема): 0 баллов — отсутствие проявлений псориаза, 5 баллов — очень тяжелая степень проявления заболевания.

Оценку степени тяжести псориаза проводили на 0, 4, 8, 12 неделях лечения.

Установление степени выраженности депрессии у больных вульгарным псориазом осуществлялось с помощью русской версии **госпитальной шкалы тревоги и депрессии** (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale, Snaith и Zigmond, 1983, Сыропятов и соавт., 2003) до назначаемой терапии, на 4, 8, 12 неделях лечения.

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 русифицированного 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 качества жизни больных псориазом проводили до назначаемой терапии, на 4, 8, 12 неделях лечения.

#### **Иммуноферментный анализ определения циркулирующих цитокинов**

Цитокиновый статус больных вульгарным псориазом основной (первой) группы (n=30) изучали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих моноклональных антител на базе Межклинической иммунологической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы Лабораторно-Гемотрансфузиологического комплекса ПМГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) (руководитель – проф. Рагимов А.А.). Исследование образцов крови проводили количественным методом с помощью реактивов R&D Systems (США) по технологии Xmap на аппарате Luminex 200 для определения уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО-альфа.

В группу контроля вошли 15 практически здоровых лиц в возрасте  $46 \pm 3,2$  лет), не предъявлявших жалоб и не имевших хронических очагов инфекции на момент обследования.

#### **Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пораженной кожи**

У 10 больных вульгарным псориазом основной группы под местной анестезией 0,5% раствором новокаина проводилась биопсия из очага поражения до и после терапии (всего 20 биопсий). Контролем служили 5 биопсий клинически неизменной кожи больных, прооперированных по поводу паховой грыжи.

Материал, полученный от пациентов, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica» и заливали в парафин. Затем готовили серийные срезы толщиной 3-4 мкм, которые помещали на полилизинные стекла (Leica, Германия) и инкубировали в термостате при температуре 37<sup>0</sup>С в течение 12 часов. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на парафиновых срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия). Исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond max (Германия), позволяющем депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, проводить энзиматическую демаскировку антигенов. В качестве первичных антител использовались следующие

моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD68, Ki-67 (RTU Bond), ИЛ17 (Invitrogen). В месте нахождения антигена определялся продукт реакции коричневого цвета. Результаты оценивались полуколичественным методом с учетом степени интенсивности окраски (слабая, умеренная, выраженная). Исследование проводилось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем.

Морфометрическое исследование проводилось с помощью окулярмикрометра и включало измерение толщины различных слоев эпидермиса и подсчет количества позитивных клеток воспалительного инфильтрата (в поле зрения при увеличении  $\times 200$ ).

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 получала УФБ-терапию 311 нм в сочетании с апремиластом; вторая группа (группа сравнения) – УФБ-терапию 311 нм и метотрексат.

Первую группу составили 30 пациентов, которые получали УФБ-терапию 311 нм и апреиласт (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте 55 (32-67) лет. Средняя степень заболевания наблюдалась у 23 (76,7%) больных, тяжелая - у 7 (23,3%) больных. Согласно реакции чувствительности кожи на УФ-облучение II фототип (по В.В.Владимирову) был установлен у 25 (41,7%) больных, III фототип – у 5 (8,3%).

УФБ-терапию 311 нм и метотрексат получали 30 больных второй группы (15 женщин и 15 мужчин) в возрасте 49 (34-66) лет, у 24 (80%) из которых была установлена средняя степень, у 6 (20%) – тяжелая. У 22 (36,7%) больных второй группы наблюдался II фототип, у 8 (13,3%) - III фототип (по В.В.Владимирову).

Узкополосная УФБ-терапия 311 нм проводилась всем пациентам 4 раза в неделю (понедельник, вторник, четверг, пятница). Терапию начинали без предварительного определения минимальной эритемной дозы (МЭД). В зависимости от фототипа пациента начальной являлась доза 0,05-0,1 Дж/см<sup>2</sup>. Для проведения фототерапии подбирали пациентов с II и III фототипом (по В.В.Владимирову). Пациентам со II фототипом первая процедура начиналась с 0,05 Дж/см<sup>2</sup>, пациентам с III фототипом – с 0,1 Дж/см<sup>2</sup> с постепенным увеличением каждые одну-две процедуры на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> (при отсутствии эритемы). В случае пропуска сеанса терапии разовая доза оставалась такой же, как и предыдущая. При появлении фотодерматита терапия прекращалась до регресса явлений фотодерматита, после чего возобновлялась с разовой дозы, меньшей на 0,1 Дж/см<sup>2</sup> по сравнению с предыдущей.

Курс фототерапии УФБ-311 нм в обеих группах составил 6 недель. Перед проведением процедур проводилось дообследование пациентов с целью исключения противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями для проведения УФБ-311 нм являлись: наличие рака кожи, злокачественных опухолей внутренних органов, гемобластозы. Относительными противопоказаниями являются фотодерматозы и I фототип по В.В.Владимирову, фиброзно-кистозные образования внутренних органов (мастопатия, миома матки и т.д.), заболевания почек и/или печени, кардиоваскулярной системы в стадии декомпенсации, беременность и период лактации.

Для проведения фототерапии применяли кабину для общего облучения («Waldmann UV7002», Германия) с люминисцентными лампами длинно- и средневолнового диапазона, что позволяет работать в режиме УФБ-терапии 311 нм и ПУВА-терапии.

Пероральный прием апремиласта осуществлялся по 30 мг дважды в день (утром и вечером). Суточная дозировка составляла 60 мг. Схема начального приема препарата с титрованием дозы: 1-е сутки – 10 мг (утром), 2-е сутки – 20 мг (10 мг - утром, 10 мг - вечером), 3-и сутки – 30 мг (10 мг - утром, 20 мг - вечером), 4-е сутки – 40 мг (20 мг - утром, 20 мг - вечером), 5-е сутки – 50 мг (20 мг - утром, 30 мг - вечером), 6-е сутки – 60 мг (30 мг - утром, 30 мг - вечером), далее - по 30 мг дважды в день.

Метотрексат пациентам второй группы назначался в дозе 25 мг/нед внутримышечно. Также пациенты ежедневно получали фолиевую кислоту в дозе 10 мг (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение всего курса терапии, кроме дней инъекций метотрексата. Больным, получавшим метотрексат, мониторировали показатели общеклинического анализа крови (лейкоциты и тромбоциты), активность печеночных трансаминаз, функцию почек (креатинин) еженедельно в течение первого месяца, затем – 1 раз в 2 недели.

Курс терапии апремиластом и метотрексатом составил 12 недель.

Результаты терапии оценивались перед ее проведением и через 4, 8 и 12 недель после начала лечения. Также проводилось проспективное наблюдение за испытуемыми на протяжении года (52 недели) после начала терапии с целью оценки длительности ремиссии и влияния на частоту возникновения рецидивов.

Оценку эффективности лечения проводили по динамике индексов PASI, BSA, sPGA, ДИКЖ и HADS.

Также были сделаны цифровые фотографии больных до начала и после окончания терапии.

#### **Методы статистической обработки данных**

Для формирования баз данных пациентов применялись электронные таблицы Microsoft Excel 2007. С целью статистической обработки данных был использован пакет

прикладных программ STATISTICA 7.0. Для сравнения количественных переменных при нормальном распределении признака применяли t-критерий Стьюдента, а в случае отличия распределения от нормального – T-критерий Уилкоксона для зависимых переменных и U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. С целью изучения связей между признаками использовали корреляционный анализ и непараметрический критерий Спирмена. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Из 60 больных вульгарным псориазом 42 (70%) пациентов трудоспособного возраста (от 32 до 50 лет). Гендерное соотношение было представлено следующим образом: 27 (45%) мужчин и 33 (55%) женщин.

Из анамнеза установлено, что средняя длительность течения псориаза составила  $10,42 \pm 2,42$  лет. Наследственный анамнез был отягощен у 31,7% пациентов. Вредными привычками (курение) страдали 17 (28,3%) больных.

Средние показатели индексов PASI, BSA и sPGA составили  $25,4 \pm 12,2$ ,  $31,2 \pm 11,2$  и  $4,3 \pm 1,5$ , что соответствовало средней степени тяжести (78,3%) и тяжелой (21,7%). У всех пациентов были диагностированы стационарная стадия и зимняя форма.

У 24 (40%) пациентов отмечались коморбидные состояния, из них у 8 (13,3%) – несколько коморбидностей (2-3).

Среди кардиоваскулярной патологии у 12 (20%) пациентов отмечалась артериальная гипертензия I-II степени, у 3 (5%) - ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс 1-2.

Со стороны эндокринной патологии: у 6 (10%) пациентов нарушена толерантность к глюкозе, диагностирован сахарный диабет II типа в стадии компенсации – у 6 (10%). У 2 (3,3%) больных отмечено одновременное развитие псориаза и сахарного диабета. Из заболеваний щитовидной железы отмечены: гипотиреоз - у 4 (6,6%), аутоиммунный тиреоидит – у 5 (8,3%) пациентов. У 16 (26,7%) больных псориазом диагностирован метаболический синдром.

Установлено, что сопутствующая соматическая патология была отмечена у всех пациентов. У большинства отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические стоматологические заболевания (n=48, 80%).

Пациенты были резистентны к проводимой терапии. Из анамнеза установлено, что больные получали мазевую и системную терапию, а наиболее частыми были кортикостероиды (дексаметазон, дипроспан; 38,3%), метотрексат (21,7%), ацитретин (11,7%), циклоспорин (8,3%). ПУВА-терапия проводилась 45 (75%) больным, УФБ-311 нм

– 30 (50%). Со временем были отмечены: недостаточная эффективность (76,6%), противопоказания к назначению (15%) и плохая переносимость (31,7%) предшествующей терапии, непродолжительная ремиссия.

Начальная доза УФБ-311 нм составляла 0,05-0,1 Дж/см<sup>2</sup> у обеих групп. В первой группе суммарная доза составила 32 Дж/см<sup>2</sup> (от 28,5 до 35 Дж/см<sup>2</sup>), во второй группе - 31 Дж/см<sup>2</sup> (от 27 до 34 Дж/см<sup>2</sup>). Количество процедур на курс и длительность терапии в обеих группах были одинаковыми – 24 процедуры в течение 6 недель. Максимальная разовая доза варьировала от 1,6 до 2,1 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 1,9 Дж/см<sup>2</sup>) у пациентов первой группы и от 1,5 до 2,0 Дж/см<sup>2</sup> (в среднем 1,8 Дж/см<sup>2</sup>) – у пациентов второй группы.

PASI 50, т.е. незначительное улучшение, на 4-й неделе лечения было достигнуто у 16/30 (53,3%) пациентов первой группы (УФБ-терапия 311 нм и апремиласт) и у 19/30 (63,3%) пациентов второй группы (УФБ-терапия 311 нм и метотрексат), в то время как PASI 75, т.е. значительное улучшение, было получено у 12/30 (40%) больных первой группы и у 7/30 (23,3%) больных второй группы. Стоит отметить, что PASI 50 не достигли 2/30 (6,7%) больных первой группы и у 4/30 (13,3%) больных второй группы, а PASI 90 не был достигнут в обеих группах.

К 8-й неделе терапии PASI 50 был получен у 11/30 (36,7%), PASI 75 – у 7/30 (23,3%) пациентов первой группы (УФБ-терапия 311 нм и апремиласт), PASI 50 - у 12/30 (40%) и PASI 75 – у 13/30 (43,3%) пациентов второй группы (УФБ-терапии 311 нм и метотрексат). Клинический эффект от УФБ-терапии 311 нм и апремиласта достигался значительно быстрее, чем во второй группе: на 8-й неделе лечения 12/30 (40%) больных вульгарным псориазом первой группы достигли PASI 90, т.е. клинического излечения, что соответствовало регрессирующей стадии, в то время, как во второй группе – 5/30 (16,7%).

На 12-й неделе лечения 3/30 (10%) пациентов первой группы достигли PASI 75, второй – 15/30 (50%). PASI 90 был достигнут у 14/30 (46,7%) пациентов первой группы, у 12/30 (40%) - второй группы. Было отмечено достижение PASI 100 у 13/30 (43,3%) больных вульгарным псориазом первой группы и у 3/30 (10%) пациентов второй группы.

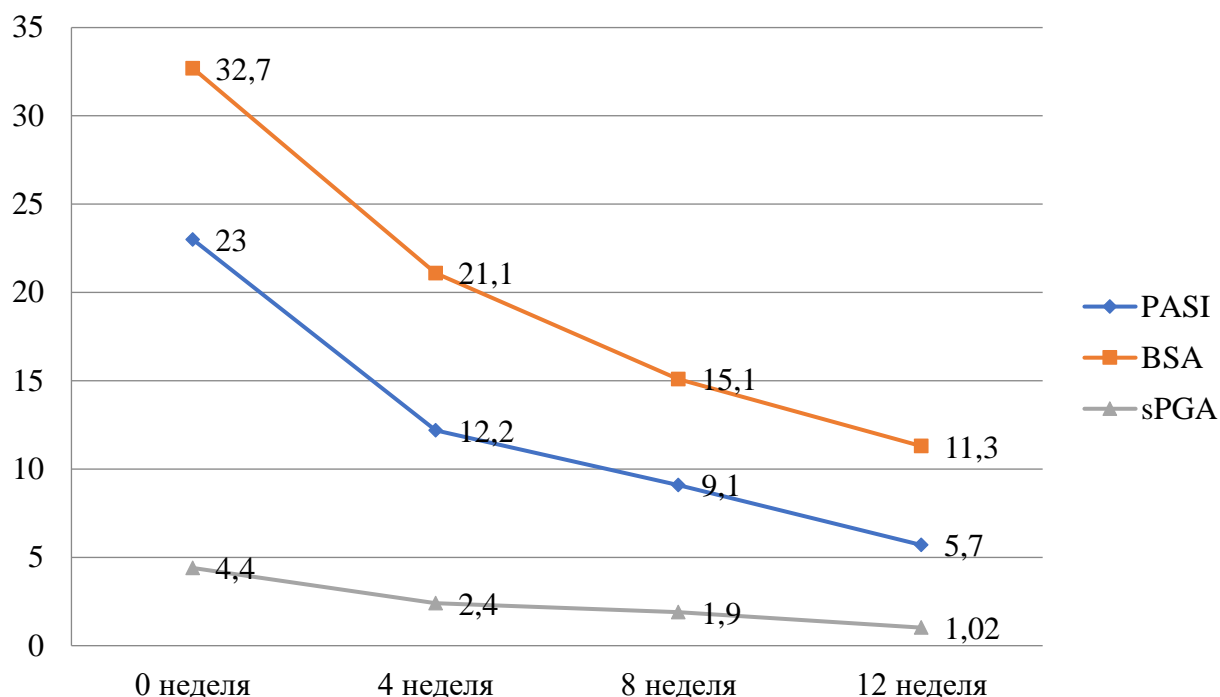


Рисунок 1 - Динамика показателей индексов PASI, BSA и sPGA в процессе терапии в первой группе (УФБ-терапия 311 нм+апремиласт).

Исходя из полученных данных, более значимая редукция индексов PASI, BSA и sPGA была в первой группе, получавшей УФБ-терапию 311 нм и апремиласт, в сравнении с группой, получавшей УФБ-терапию 311 нм и метотрексат, что свидетельствовало о регрессе высыпаний или почти полном клиническом излечении исследуемых пациентов, в том числе при «проблемной локализации» - на волосистой части головы, ладонях и в складках кожи.

Стоит отметить, что критерием эффективности проводимой терапии являлось достижение PASI 100, т.е. клинического излечения в виде кожных покровов, полностью свободных от высыпаний (Бакулев А.Л., 2018). Было установлено, что при использовании для терапии больных псориазом комбинации апремиласта и УФБ-терапии 311 нм достигалась большая эффективность (PASI 100 – у 43,3 % больных и PASI 90 - у 46,7%) по сравнению с метотрексатом и УФБ-терапией 311 нм (PASI 100 у 10% больных и PASI 90 – у 40%). Таким образом, PASI 90 и более не удалось достичь 10% пациентов первой группы, 50% - второй группы.

У пациентов с псориазом первой группы жизнеугрожающих побочных эффектов от использования апремиласта не наблюдалось. В первые 3 недели терапии отмечались



головная боль – у 1 (3,3%), диарея – у 2 (6,7%), у одного (3,3) пациента наблюдалась субфебрильная температура тела (до 37,5°) по вечерам в течение 5 дней, однако установить точную связь с приемом препарата не представлялось возможным. Данные побочные эффекты были легкой степени тяжести, кратковременные, не требовали назначения дополнительного лечения.

Полученные данные указывают на преимущество применения апремиласта и УФБ-терапии 311 нм больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени, способствующего достижению PASI  $\geq 90$  в более короткие сроки (8,3 $\pm$ 0,6 недель) по сравнению с использованием комбинации метотрексата и УФБ-терапии 311 нм (12,7 $\pm$ 1,3 недель).

Также комбинация апремиласта и УФБ-терапии 311 нм зарекомендовала себя как высокоэффективный и безопасный метод терапии вульгарного псориаза средней и тяжелой степени, позволяющий сохранить полную клиническую ремиссию (PASI 90) у 83,3% больных на протяжении года и более. Необходимо отметить, что наши данные сопоставимы с исследованием по эффективности апремиласта Knuckles M. et al. (2018), однако эффективность сочетания апремиласта и узкополосной фототерапии 311 нм у небольшой группы больных описано только в одной научной публикации (Bagel J. et al., 2017).

Спустя 12 недель терапии у пациентов первой группы, получавших апреиласт и УФБ-терапию 311 нм, изменений показателей периферической крови не было отмечено. У больных вульгарным псориазом второй группы (метотрексат и УФБ-терапия 311 нм) были выявлены: статистически недостоверные ( $p > 0,05$ ) лимфопения - у 1 (3,3%), тромбоцитопения – у 3 (10%). Оставшиеся показатели были в пределах нормы.

На 12-й неделе был определен индекс массы тела больных повторно. Было выявлено его статистически достоверное снижение у пациентов первой группы (апреиласт и УФБ-терапия 311 нм) (с 27,25 $\pm$ 4,32 кг/м<sup>2</sup> до 24,36 $\pm$ 4,21 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). У пациентов второй группы (УФБ-311 нм+метотрексат) отметилась тенденция к снижению (с 26,8 $\pm$ 3,49 кг/м<sup>2</sup> до 25,2 $\pm$ 3,35 кг/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). С одной стороны, это могло быть обусловлено соблюдением диеты с ограничением углеводов и жира пациентами обеих групп, с другой стороны, есть сообщения о действии апреиласта, способствующего снижению веса, поэтому в первой группе отмечалось достоверное снижение массы тела (Донцова Е.В. и соавт., 2018).

Таким образом, при анализе полученных результатов лабораторных показателей больных псориазом первой группы была отмечена тенденция к нормализации углеводного и липидного обмена в процессе лечения апреиластом и УФБ-терапией 311 нм. Во второй группы на фоне применения метотрексата и УФБ-терапии 311 нм отмечалось незначительное повышение уровня трансаминаз как побочный эффект цитостатической

терапии. Анализируя полученные нами результаты по изучению показателей общего анализа крови и обменных процессов у больных псориазом, получавших комбинированное лечение апремиластом в сочетании с узкополосной фототерапией 311 нм, не выявлено никакого отрицательного влияния метода на эти показатели.

В результате исследования цитокинового профиля 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: ИЛ-1 $\beta$ , величина которого была в 1,8 раза выше референтных значений, ИЛ-8 - в 1,7 раз, ИЛ-17 - в 2,4 раз, ИЛ-23 – в 1,4 раза, ФНО- $\alpha$  - в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ). Также у больных основной группы отмечалось снижение противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 – в 2 раза, ИЛ-10 - в 3,4 раза по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,01$ ).

Согласно полученным результатам, процесс хронического воспаления кожи сопровождался значительным повышением уровня провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ ) и снижением провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, что свидетельствует о выраженном системном воспалении и дисбалансе цитокиновой регуляции у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени и согласуется с другими исследованиями (Пинегин Б.В. и соавт., 2012; Johnston A. et al., 2017) (Таблица 1).

Таблица 1 - Динамика уровня цитокинов у больных вульгарным псориазом до и после лечения

	Группа I (УФБ-311 нм+апремилласт; n=30)		Контрольная группа (n=15)
	До лечения	После лечения	
<b>Провоспалительные цитокины</b>			
<b>ИЛ-1<math>\beta</math></b>	29,2 $\pm$ 1,7	15,4 $\pm$ 2,3*	16,3 $\pm$ 2,1
<b>ИЛ-8</b>	56,2 $\pm$ 2,1	31,6 $\pm$ 1,6*	32,7 $\pm$ 1,2
<b>ИЛ-17</b>	18,2 $\pm$ 2,3	8,3 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 2,4
<b>ИЛ-23</b>	69,4 $\pm$ 4,2	49,3 $\pm$ 4,1	48,3 $\pm$ 8,8
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>	141,4 $\pm$ 4,2	54,3 $\pm$ 3,7*	53,4 $\pm$ 1,6
<b>Противовоспалительные цитокины</b>			

<b>ИЛ-4</b>	18,2 $\pm$ 2,3	35,3 $\pm$ 1,2*	36,8 $\pm$ 2,1
<b>ИЛ-10</b>	3,1 $\pm$ 1,3	10,7 $\pm$ 0,1*	10,6 $\pm$ 2,3

С помощью коэффициента корреляции Спирмена была отмечена взаимосвязь степени тяжести с уровнем сывороточных цитокинов. Исходя из полученных данных, выявлена прямая выраженная взаимосвязь между ИЛ-17 ( $r=0,43$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r=0,51$ ) и тяжестью кожного процесса; чем выше был показатель корреляции, тем выраженнее отмечалось влияние уровней экспрессии отдельно взятых цитокинов на показатель индекса PASI (степень тяжести) у исследуемых пациентов. Отмечалась взаимосвязь уровней цитокинов ИЛ-10 с ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,82$ ) и ИЛ-8 ( $r=0,37$ ) (Таблица 2).

Определение уровня цитокинов в крови у больных псориазом после проведения комбинированного лечения показало иммунокорректирующий эффект терапии в виде нормализации (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10) ( $p<0,01$ ) и тенденции к нормализации (ИЛ-17, ИЛ-23) ( $p>0,05$ ) уровня исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Полученные данные служат патогенетическим обоснованием лечения больных псориазом апремиластом в сочетании с УФБ-лучами 311 нм.

Таблица 2 - Корреляционные связи между степенью тяжести и уровнем цитокинов у больных вульгарным псориазом

<b>PASI и цитокины</b>	<b>Статистические показатели</b>	<b>ИЛ-1<math>\beta</math></b>	<b>ИЛ-4</b>	<b>ИЛ-8</b>	<b>ИЛ-10</b>	<b>ИЛ-17</b>	<b>ИЛ-23</b>	<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>
<b>PASI</b>	r	0,21	-0,11	0,33	0,61	<b>0,43</b>	0,11	<b>0,51</b>
	p	0,15	0,06	0,14	0,09	<b>0,01</b>	0,1	<b>0,02</b>
<b>ИЛ-1<math>\beta</math></b>	r		0,25	-0,53	<b>0,82</b>	0,52	0,76	0,11
	p		0,21	0,07	<b>0,04</b>	0,23	0,41	0,87
<b>ИЛ-4</b>	r			0,12	0,21	0,48	-0,01	0,29
	p			0,43	0,08	0,29	0,06	0,24
<b>ИЛ-8</b>	r				<b>0,37</b>	-0,27	0,31	0,12
	p				<b>0,01</b>	0,31	0,72	0,04
<b>ИЛ-10</b>	r					0,62	0,15	-0,11
	p					0,08	0,45	0,08
<b>ИЛ-17</b>	r						-0,26	0,23
	p						0,06	0,54
<b>ИЛ-23</b>	r							0,13
	p							0,43

Примечание: статистически значимыми являются показатели  $r>0,20$  ( $p<0,05$ )

Нормализация уровня цитокинов соответствовала клиническому улучшению течения кожного процесса и редукции индексов PASI, BSA, sPGA (регрессирующая стадия), что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Нами были изучены 20 биоптатов кожи 10 пациентов с вульгарным псориазом стационарной стадии, получавших апремиласт и УФБ-терапию 311 нм. Биопсии проводились до и после лечения у одних и тех же больных. Проведенные исследования показали наличие выраженных изменений как в эпидермисе, так и в дерме, а именно, паракератоз, гиперкератоз, акантоз, папилломатоз, экзоцитоз лимфоцитов, единичных макрофагов и нейтрофилов с формированием микроабсцессов Мунро, воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, представленная CD3+ лимфоцитами, единичными CD68+ макрофагами, усиление Т-хелперного звена в общем пуле лимфоцитов и, соответственно, изменение соотношения CD4/CD8, выраженная экспрессия провоспалительного цитокина ИЛ-17, усиление пролиферативной активности, о чем свидетельствует экспрессия маркера пролиферации Ki67 до 70% клеток базального слоя эпидермиса.

В результате проведенной комбинированной терапии апремиластом и УФБ-лучами 311 нм происходило подавление воспалительной иммунопатологической реакции в пораженной коже в виде исчезновения паракератоза, восстановления зернистого слоя эпидермиса и уплощения сосочков дермы. На основании полученных данных иммуногистохимического изучения кожи показано иммуносупрессивное действие комбинированной терапии по отсутствию лимфоцитарных клеточных инфильтратов и значительному снижению цитоплазматической экспрессии ИЛ-17 в лимфоцитах, которое коррелировало с положительной кожной динамикой и ослаблением пролиферативной активности в эпидермисе, о чем свидетельствовали восстановление цитотоксического звена иммунитета с нормализацией соотношения CD4/CD8 и снижением экспрессии маркера пролиферации Ki-67 до 15-20%. Наши результаты согласуются с данными других исследований (Хайрутдинов В.Р. и соавт., 2016; Weedon ED, 2009, Calonje EJ, 2011 Chau T. et al., 2017), однако в литературе отсутствуют работы по изучению гистологических и иммуногистохимических изменений в коже при лечении больных этим заболеванием апремиластом в сочетании с УФБ-лучами 311 нм. Особенно важным является изучение экспрессии провоспалительного цитокина в коже ИЛ-17, являющегося ключевым цитокином в патогенезе псориаза, который мы определили впервые.

Для определения оценки качества жизни и уровня депрессии больных вульгарным псориазом до, во время и после лечения применяли анкеты-опросники ДИКЖ и HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Во время и после проводимой терапии у пациентов первой группы отмечалось снижение показателей DLQI – с  $25,9 \pm 2,3$  до  $13,3 \pm 4,2$  на 8-й неделе и до  $3,5 \pm 3,1$  на 12-й неделе ( $p < 0,01$ ); второй группы - с  $22,3 \pm 2,6$  до  $14,3 \pm 3,2$  и  $7,1 \pm 1,7$  ( $p < 0,01$ ), что являлось статистически достоверным и соответствовало выраженному улучшению качества жизни пациентов.

Так, у больных первой группы (УФБ-311 нм+апремиласт) отмечалась следующая динамика показателей индекса HADS («тревога») - с  $6,5 \pm 3,02$  до  $4,6 \pm 3,1$  на 8-й неделе и  $2,1 \pm 2,05$  ( $p < 0,01$ ) на 12-й неделе терапии; HADS («депрессия») - с  $5,8 \pm 3,12$  до  $4,2 \pm 3,01$  ( $p < 0,01$ ) и  $1,4 \pm 2,5$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение УФБ-терапии 311 нм и апремиласта дает более выраженный антидепрессивный эффект (71,5% vs 52,9%) и значительно улучшает качество жизни пациентов вульгарным псориазом (86,4% vs 68%) по сравнению с терапией УФБ-311 нм и метотрексатом, что подтверждается достижением клинического излечения и значительного улучшения кожных проявлений.

Разработанный комбинированный метод терапии псориаза, включающий УФБ-терапию 311 нм и апремиласт, с изучением его влияния на цитокиновый статус и качество жизни больных показал высокую эффективность и безопасность.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенные клинико-эпидемиологические исследования установили, что из 60 больных вульгарным псориазом, вошедших в исследование 42 (70%) были трудоспособного возраста (от 32 до 50 лет). Средние показатели индексов PASI, BSA и sPGA составили  $24,4 \pm 12,2$ ,  $31,2 \pm 11,2$  и  $4,3 \pm 1,5$ , что соответствовало средней (78,3%) и тяжелой (21,7%) степени тяжести. Коморбидные состояния регистрировались у 24 (40%) пациентов: заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) - у 25% пациентов, эндокринной (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет II типа, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) – у 34,9%, у 16 (26,7%) пациентов был диагностирован метаболический синдром.

2. Комбинированный метод лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с применением апремиласта и УФБ-лучей 311 нм является эффективным и безопасным, позволяющим достичь PASI 100 – у 43,3 % и PASI 90 - у 46,7% больных и сохранить полную клиническую ремиссию ( $PASI \geq 90$ ) у 83,3% больных на протяжении года и более.

3. Изучение цитокинового профиля у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени показало дисбаланс цитокиновой регуляции в виде увеличения уровня провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов с прямой выраженной

взаимосвязью между ИЛ-17 ( $r=0,43$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r=0,51$ ) и тяжестью кожного процесса: чем выше был показатель корреляции, тем выраженнее отмечалось влияние уровней экспрессии цитокинов на показатель индекса PASI. После проведенной терапии отмечались достоверно значимое снижение по сравнению с исходным уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ) и тенденция к снижению содержания ИЛ-17, ИЛ-23 ( $p>0,05$ ), а также статистически достоверное повышение противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 ( $18,2\pm 2,3$  пг/мл) и ИЛ-10 ( $p<0,01$ ), что является важным патогенетическим обоснованием применения комбинированного метода лечения.

4. Гистологические, морфометрические и иммуногистохимические исследования биоптатов кожи у пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени до лечения установили наличие выраженных изменений как в эпидермисе, так и в дерме. На основании полученных данных иммуногистохимического изучения кожи показано иммуносупрессивное действие комбинированной терапии по отсутствию лимфоцитарных клеточных инфильтратов и значительному снижению цитоплазматической экспрессии ИЛ-17 в лимфоцитах, которое коррелировало с положительной кожной динамикой и ослаблением пролиферативной активности в эпидермисе, о чем свидетельствовали восстановление цитотоксического звена иммунитета с нормализацией соотношения CD4/CD8 и положительная экспрессия маркера пролиферации Ki-67, которая была выявлена только в 15-25% клеток, что приближается к норме.

5. У пациентов 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, получавших апремилст и УФБ-терапию 311 нм, отмечалось снижение показателей ДИКЖ – с  $25,9\pm 2,3$  до  $3,5\pm 3,1$  ( $p<0,01$ ). Также было выявлено снижение показателей индекса HADS («тревога») - с  $6,5\pm 3,02$  до  $2,1\pm 2,05$  ( $p<0,01$ ); HADS («депрессия») - с  $5,8\pm 3,12$  до  $1,4\pm 2,5$  ( $p<0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия апремиластом в сочетании с УФБ-лучами 311 нм имеет более выраженный антидепрессивный эффект (71,5%) и значительно улучшает качество жизни пациентов (86,4%), что подтверждается достижением клинической ремиссии и значительного улучшения кожного процесса.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления противопоказаний для проведения фототерапии УФБ-лучами 311 нм рекомендовано проводить клиничко-лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, гинеколога (уролога), также назначение

проведения флюорографии органов грудной клетки, ЭКГ, при необходимости - УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы и малого таза.

2. Абсолютными противопоказаниями для проведения УФБ-311 нм являлись: наличие рака кожи, злокачественных опухолей внутренних органов, гемобластозы. Относительными противопоказаниями являются фотодерматозы и I фототип по В.В.Владимирову, фиброзно-кистозные образования внутренних органов (мастопатия, миома матки и т.д.), заболевания почек и/или печени, кардиоваскулярной системы в стадии декомпенсации, беременность и период лактации. Для проведения фототерапии рекомендовано применение кабин для общего облучения с люминисцентными лампами длинно- и средневолнового диапазона, что позволяет работать в режиме УФБ-терапии 311 нм и ПУВА-терапии.

3. С целью достижения клинической ремиссии у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени целесообразно применение УФБ-терапии 311 нм по методике 4-разового облучения в неделю в комбинации с апремиластом. Курс состоит из не менее 24 процедур фототерапии при длительности около 6 недель с начальной дозы 0,05-0,1 Дж/см<sup>2</sup> и последующим увеличением разовой дозы каждые 2 процедуры на 0,1-0,2 Дж/см<sup>2</sup> в зависимости от реакции на облучение. Апремиласт в дозе 60 мг перорально ежедневно на протяжении 12 недель и более.

4. Пероральный прием апремиласта осуществляется по 30 мг дважды в день (утром и вечером) вне зависимости от приема пищи при запивании обильным количеством жидкости с обязательным соблюдением интервала - 12 часов. Суточная дозировка составляет 60 мг. Схема начального приема препарата с титрованием дозы: 1-е сутки – 10 мг (утром), 2-е сутки – 20 мг (10 мг - утром, 10 мг - вечером), 3-и сутки – 30 мг (10 мг - утром, 20 мг - вечером), 4-е сутки – 40 мг (20 мг - утром, 20 мг - вечером), 5-е сутки – 50 мг (20 мг - утром, 30 мг - вечером), 6-е сутки – 60 мг (30 мг - утром, 30 мг - вечером), далее - по 30 мг дважды в день.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**1. Свистунова Д.А.** Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита / О.Ю. Олисова, Д.А. Свистунова, Д.М. Чернявская, Е.М. Анпилогова // **Вестник дерматологии и венерологии – 2019. - № 95 (2. – С. 74-80.**

**2. Свистунова Д.А.** Эффективность УФБ-терапии 311 нм в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 4 у больных вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени /

О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова, Д.А. Свистунова // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. – 2019. - №5 (6). - С. 149-155.

3. **Свистунова Д.А.** Комбинированная системная терапия больных вульгарным псориазом / Н.Г. Кочергин, Д.А. Свистунова // **Сборник тезисов XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения»**. - Москва, 25-31 января 2019 г. - С.58-59.

4. **Svistunova D.A.** Apremilast and NB-UVB combination therapy in moderate-to-severe plaque type psoriasis / O.Yu. Olishova, **D.A. Svistunova**, E.M. Anpilogova // **International Journal of Womens Dermatology**. – 2020. - №6 (3). - P.225.

5. **Свистунова Д.А.** Спектр коморбидностей при среднетяжелом и тяжелом псориазе / О.Ю. Олисова, Д.А. Свистунова, Е.В. Грекова // **Сборник тезисов XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения»**. - Москва, 30-31 января 2020 г. - С.52-53.

6. **Svistunova D.A.** Apremilast as a potential treatment option for COVID-19 no symptoms of infection in a psoriatic patient / O.Yu.Olishova, E.M.Anpilogova, **D.A.Svistunova** // **Dermatologic Therapy**. – 2020. - DOI: 10.1111/dth.13668.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ИЛ (IL) – интерлейкин, ИФН (IFN) - интерферон

ИФА - иммуноферментный анализ

ОБ – объем бедер, ОТ – объем талии

УФБ 311 нм – узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона Б спектра 311 нм

ФДЭ-4 - фосфодиэстераза 4 типа

ФНО-α - фактор некроза опухоли-α

BSA (Body Surface Area) - площадь поражения кожи псориазом

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) - госпитальная шкала тревоги и депрессии

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