

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Никурадзе Виктория Олеговна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Олисова Ольга Юрьевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Этиология и патогенез псориаза, факторы, влияющие на развитие псориаза, классификация	13
1.2. Современные методы лечения псориаза (наружная и системная терапия), их эффективность.....	16
1.2.1. Местные методы лечения псориаза	17
1.2.2. Системная терапия.....	18
1.2.3. Фототерапия и фотохимическая терапия псориаза	19
1.2.4. Пероральные эфиры фумаровой кислоты	20
1.2.5. Биологические препараты.....	21
1.3. Опыт клинического применения секукинумаба у больных псориазом	24
1.3.1. Механизм действия препарата. Роль IL-17A в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний кожи и суставов.....	24
1.3.2. Эффективность и безопасность секукинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	36
2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	37
2.3. Методы исследования	38
2.3.1. Оценка тяжести кожного процесса	38
2.3.2. Дерматологический индекс качества жизни	39
2.3.3. Методы оценки зуда	40
2.3.4. Исследование содержания циркулирующих цитокинов с использованием моноклональных антител	42
2.3.5. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пораженной кожи	43
2.3.6. Фотографирование пациентов	44

2.4. Методы лечения	44
2.4.1. Методика проведения монотерапии препаратом секукинумаб.....	45
2.4.2. Методика применения препарата – ингибитора ИЛ-17А секукинумаб и метотрексата.....	46
2.5. Статистические методы.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Общая характеристика пациентов.....	48
3.2. Оценка результатов лечения больных псориазом	55
3.3. Динамика уровня циркулирующих цитокинов в процессе лечения.....	67
3.4. Результаты гистологического и иммуногистохимического метода исследования	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз – хронический иммунозависимый дерматоз, характеризующийся поражением кожи, ногтей и суставов в результате девиации цитокинового профиля и аномального усиления пролиферации кератиноцитов [8,19,133]. Пациенты с псориазом представляют собой гетерогенную популяцию с индивидуально выраженными особенностями заболевания [8,119].

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% [8,105,117].

Эпидемиология псориаза имеет некоторые социально-экономические и географические особенности. Данная патология чаще наблюдается у лиц, проживающих в странах с холодным климатом. Риск развития псориаза у лиц европеоидной расы гораздо выше, чем у азиатов или африканцев [61]. По данным Parisi R. et al. (2013), в развитых странах выявляется больше больных псориазом, чем в странах со средним или низким уровнем дохода [82]. Распространенность псориаза не имеет гендерных различий [168].

Псориаз отличается не только эстетическими проблемами из-за поражения кожи, но и сопровождается зудом и возникновением болезненных ощущений [8,105]. Он значительно ухудшает качество жизни заболевшего человека. Пациенты, имеющие тяжелые формы псориаза (около 10% от всех больных), особенно часто страдают от депрессии и тревоги [8,18,117,168].

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 [51,72,89,113,122].

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, в порядке убывания, рак, гастроэнтерологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и инфекции [56].

Отличительной особенностью патогенеза является активация Т-лимфоцитов после стимуляции различными триггерами дендритных антигенпрезентирующих клеток, которые продуцируют значимые количества IL-12 и IL-23 [128]. Далее следует пролиферация Т-лимфоцитов с их последующим дифференцированием и экспрессией генов, которые обеспечивают синтез цитокинов, формирующих профиль клеток Th1 и Th17. IL-1 стимулирует активность дендритных клеток, а высвобождение IL-17 поддерживает воспаление тканей на высоком уровне не только в коже, но и в соединительнотканых структурах [128]. IL-17-опосредованная активация хондроцитов и фибробластов приводит к выбросу металлопротеиназ и окиси азота, что провоцирует повреждение хрящевой ткани суставов. Также IL-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 [42]. Избыточное количество хемокинов и цитокинов начинают вырабатывать и кератиноциты, что провоцирует развитие в коже акантоза и нарушение дифференцировки клеток эпидермиса [44].

Соответственно, основной целью терапии псориаза является подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса цитокинов [9,48]. Появление «биологических препаратов» привело к определенной революции в лечении псориаза [9,132]. 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 [8,9,54]. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое

моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1κ (IgG1κ) и обладает селективным действием в отношении ИЛ-17А [5,8,11]. Он селективно связывает и ингибирует ИЛ-17А, сокращая также степень взаимодействия с рецепторами ИЛ-17 [108].

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.

Задачи исследования

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

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.

При оценке эффективности терапии выявлено достоверное снижение индекса NAPSI 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.

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.

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 $3,1 \pm 2,6$.

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 секукиумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукиумаба до 150 мг и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с монотерапией секукиумабом.

Методология и методы исследования

Выполненная научно-исследовательская работа – это контролируемое, рандомизированное, проспективное исследование; она посвящена изучению результатов лечения генно-инженерным препаратом (секукиумаб) 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 секукиумаб; во второй группе – комбинацию секукиумаба 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 1137-м заседании Московского Общества Дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова с докладом «Ингибирование ИЛ-17А в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза» (г. Москва, 17 марта 2020 года), Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с докладом «Системный подход к лечению пациентов с рефрактерным псориазом» (г. Москва, 22 декабря 2020 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №1 от 30.08.2022 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены и используются в учебном и лечебном процессе кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского 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-анамнестическую 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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 2 и 5 паспорта научной специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 168 источников (23 – на русском и 145 – на иностранных языках). Работа иллюстрирована 32 рисунками, 10 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Классический псориаз – это хроническое генетически детерминированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [7,16,43].

1.1. Этиология и патогенез псориаза, факторы, влияющие на развитие псориаза, классификация

За последние два десятилетия был достигнут огромный прогресс в понимании патофизиологии псориаза, и современный уровень знаний позволяет определить псориаз как системное иммунозависимое заболевание [117,120]. В связи с системным характером в последнее время наряду с общепринятым названием «псориаз» в научных кругах иногда употребляется термин «псориатическая болезнь», который более точно описывает существующую патогенетическую концепцию заболевания [8,20,88,90].

Несмотря на то, что этиология псориаза до сих пор остается неясной, в настоящее время точно установлено, что псориаз является многофакторным заболеванием и представляет собой процесс взаимодействия между факторами окружающей среды и сложным генетическим фоном [40,130].

Основными провоцирующими факторами в развитии псориаза считаются длительный стресс, инфекционные процессы (преимущественно фокальные стрептококковые инфекции), вакцинация, физические травмы кожи, гормональные изменения в организме, длительное пребывание в неблагоприятных климатических условиях (повышенная влажность, низкие температуры, инсоляция), лекарственная интоксикация, неправильные пищевые привычки и ожирение, злоупотребление психоактивными веществами, курение [116,121,129].

На сегодняшний день наиболее изученной и доказанной теорией возникновения псориаза является генетическая, которая предполагает, что в основе развития заболевания лежит наследственная способность покоящейся популяции базальных кератиноцитов трансформироваться под воздействием провоцирующих факторов в популяцию пролиферирующих клеток [8,102,124,160].

В многочисленных исследованиях было показано, что преобладающим молекулярным двигателем псориазического воспаления, по-видимому, является ФНО- α , который запускает гистопатологические изменения посредством активации эпидермальных кератиноцитов, антиген-презентирующих дендритных клеток, Т-лимфоцитов, эндотелиальных клеток и энтезосиновиоцитов [32,124].

В процессе трансформации кератиноциты инициируют продукцию аутоантител, которые, фиксируясь на них вместе с комплементом, продуцируют интерлейкин-1 (ИЛ-1), тем самым усиливая воспалительную реакцию. На ранних стадиях заболевания в пораженных участках кожи преобладает инфильтрат иммунокомпетентных клеток, в то время как клетки адаптивного иммунитета, такие как Т-лимфоциты, наблюдаются редко. Происходит быстрое накопление в пораженной коже клеток Т-хелперов, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-17 и ИЛ-22, пересекающиеся с осью ИЛ-12/ИЛ-23 [48,93,124].

На поздних стадиях заболевания воспалительный процесс смещается в сторону классического иммунного ответа Тх1-типа с преобладанием Тх1-клеточных цитокинов, таких как ФНО- α и интерферон- γ (ИНФ- γ) [48].

Таким образом, на своих начальных стадиях псориаз, по-видимому, воспроизводит патогенетическую модель классических аутовоспалительных заболеваний, которые обусловлены мутациями генов, регулирующих врожденный иммунитет [76,95,102,125].

Помимо ФНО, определенное значение в патогенезе псориаза играют и другие цитокины. Barnas J.L. et al. (2015) предположили модель, включающую 3 этапа молекулярного вовлечения в развитии псориаза: эпидермис, дерма и лимфатический узел. На уровне эпидермиса модель описывает активацию

кератиноцитов различными стимулами с высвобождением ДНК и РНК, которые распознаются плазматическими интерферон- α -индуцированными дендритными клетками. На уровне дермы ИНФ активирует дендритные клетки, которые стимулируют дренирование лимфатических узлов, высвобождая цитокины, влияющие на дифференцировку Т-клеток. ИЛ-23 запускает пролиферацию ИЛ-17-продуцирующих Т-клеток, в то время как ИЛ-12 способствует развитию ИНФ-продуцирующих Т-лимфоцитов, которые мигрируют обратно в кожу или колонизируют энтезы и суставы. Последующее высвобождение в дерму ИЛ-17 и ИЛ-22 индуцирует пролиферацию кератиноцитов с продукцией ИЛ-19 и ИЛ-36 и высвобождение нейтрофильных хемотаксических факторов. Накопление нейтрофилов приводит к образованию абсцессов Мунро с образованием псориатических бляшек [39].

Поиски генов восприимчивости к псориазу привели к идентификации основной генетической детерминанты псориаза, известной как «восприимчивость к псориазу 1» или PSORS1 – области, охватывающей ~ 250 кб в главном комплексе гистосовместимости на хромосоме 6p21.3 [75,79,86,111]. В частности, было показано, что гаплотип HLA-Cw0602 связан с кожными проявлениями болезни, а аллель HLA b27 – с тяжелыми суставными фенотипами, главным образом с псориатическим спондилоартритом [46,59].

Достижения в области современных технологий проложили путь к идентификации ряда генов восприимчивости к псориазу в контексте исследований GWAS. В совокупности эти исследования выявили 36 независимых областей, связанных с псориазом, у лиц европейского происхождения [85], а также еще пять уникально ассоциированных областей в китайской популяции [38].

В современную концепцию развития псориаза также часто включают микроскопическое поражение кишечника, описанное при псориатическом артрите (ПсА). Субклиническое воспаление кишечника у пациентов с ПсА характеризуется специфической гистологической и иммунологической характеристикой, выраженной гиперплазией клеток Панета и реакциями Тх17 и Тх9. Согласно ряду исследований, ФНО- α , стимулируя выработку факторов роста, молекул адгезии и

хемотаксических полипептидов, также способствует рекрутированию клеточной сети, которая колонизирует кишечник вместе с кожей, суставами и энтезами [124].

Согласно классификации, предложенной Международной Федерацией ассоциаций псориаза, в настоящее время выделяют следующие клинические формы псориаза: обыкновенный (вульгарный, бляшечный), себорейный, каплевидный, пустулезный (генерализованный Цумбуша; ладоней и подошв Барбера; акродерматит стойкий гнойный Аллопо), инверсный, псориазная эритродермия, псориазная артрит (псориаз артропатический).

Бляшечный псориаз, называемый вульгарным псориазом, является самой распространённой формой заболевания. Он встречается у 80–85% больных и характеризуется четко очерченными бляшками, покрытыми чешуйками. Размер очагов поражения может варьироваться от точечных до более крупных или слияния очагов [40,152].

Приблизительно у 20–30% пациентов с псориазом развивается серонегативное хроническое воспалительное заболевание скелетно-мышечной системы, называемое псориазной артритом (ПсА) [109]. ПсА имеет сложную этиологию и характеризуется общим поражением дистальных суставов, поражением позвоночника и энтезитом. В конечном итоге ПсА приводит к потере функции пораженных участков [58].

Всестороннее знание сложного взаимодействия между генетическими/эпигенетическими факторами и иммунологическими механизмами аутовоспаления должно способствовать разработке новых целевых терапевтических стратегий [8,76].

1.2. Современные методы лечения псориаза (наружная и системная терапия), их эффективность

Несмотря на многочисленные исследования, этиология псориаза остается до конца неизученной, и доступное на сегодняшний день лечение направлено на снижение активности заболевания и снятие симптомов [105]. Классическая терапия

варьируется от местного лечения (топические кортикостероиды, аналоги витамина D, смягчающие средства), используемого при псориазе легкой и умеренной степени, до фототерапии UVA/UVB или системной терапии, предназначенной для лечения умеренной и тяжелой степени заболевания [36,115].

При назначении терапии необходимо учитывать не только степень тяжести и распространенность заболевания, но и наличие или отсутствие факторов, провоцирующих рецидивы заболевания, семейный анамнез, комплаентность пациента и другие [7,168].

1.2.1. Местные методы лечения псориаза

В настоящее время имеется большой выбор местных средств для лечения псориаза. «Золотым стандартом» местного лечения являются кортикостероидные препараты. Их высокая эффективность при лечении псориаза основана на выраженном противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте и продемонстрирована во многих исследованиях [99,162]. Однако длительное применение местных кортикостероидов может привести к развитию побочных эффектов, таких как атрофия кожи, гипертрихоз, телеангиэктазии, стероидные акне и угнетение функции надпочечников [7].

Синтетические аналоги витамина D хорошо зарекомендовали себя в качестве высокоэффективных антипсориазных средств. Наиболее известен из этой группы кальцитриол. В отличие от топических стероидов возможно длительное применение препаратов данной группы [52,118].

Определенная роль в лечении псориаза также отведена эмолентам, которые смягчают кожу, уменьшают шелушение и сухость, усиливают ее гидратацию, особенно после ультрафиолетового воздействия, способствуют уменьшению зуда [99].

В кохрановском систематическом обзоре Mason A. et al. (2013) оценивались результаты местного лечения хронического бляшечного псориаза. Обзор включал 177 РКИ (34 808 участников). Результаты исследования показали, что

кортикостероиды оказались более эффективны, чем витамин D [163]. Аналогичные результаты были получены и в мета-анализе Schlager J.G. et al. (2016) в процессе изучения эффективности топических лекарственных форм в лечении псориаза кожи головы. В мета-анализ вошли 59 РКИ (11 561 участник). Доля пациентов, достигших значимых улучшений, оказалась выше в группе пациентов, получавших кортикостероиды (ОР 1,82). В дополнение к полученным результатам авторы оценили эффективность комбинации стероидов и витамина D против монотерапии указанными препаратами. Монотерапия стероидами и стероиды в сочетании с витамином D превосходили монотерапию топическим витамином D с точки зрения эффективности/безопасности лечения бляшечного псориаза кожи головы [164].

1.2.2. Системная терапия

Среди системных методов лечения, которые включают ретиноиды, метотрексат и циклоспорин, метотрексат, обладающий высокой иммунодепрессивной, цитостатической и противовоспалительной активностью и являющийся относительно недорогим, часто используется в качестве препарата первой линии лечения [58]. Благодаря многолетним наблюдениям и клиническим исследованиям профиль безопасности и эффективности метотрексата изучен достаточно хорошо [126,153]. Длительная (более чем 10 лет) терапия метотрексатом может быть эффективной для 50–60% пациентов с псориазом умеренной или тяжелой степени [24,153]. Препарат обладает большим количеством побочных эффектов, включая желудочно-кишечную непереносимость, гепатотоксичность, подавление функции костного мозга, развитие острого пневмонита и фиброза легких [153]. До 30% пациентов прекращают лечение метотрексатом из-за нежелательных явлений [84].

Циклоспорин (ингибитор кальциневрина) обладает самой высокой эффективностью среди всех небиологических системных методов лечения и позволяет взять заболевание под контроль даже в очень тяжелых случаях. Многие исследования показали, что использование циклоспорина в течение 12–16 недель

приводит к значительному улучшению у 80–90% пациентов с псориазом [55,60,94,166]. Однако длительная терапия циклоспорином вызывает гипертонию, серьезные побочные эффекты со стороны почек и может привести к нарушению их функции [101,127], а также увеличивает риск развития немеланомного рака кожи [131], поэтому применение циклоспорина при псориазе ограничивается короткими курсами [152].

Начиная с 1997 года для лечения рефрактерных форм псориаза используются ароматические ретиноиды второго поколения, основой химической формулы которых является ацитретин. Все ретиноиды модулируют пролиферацию и дифференцировку эпидермиса, обладают иммуномодулирующими, а также противовоспалительными свойствами. Эффективность средства зависит от дозы: более высокие дозы приводят к более быстрому разрешению псориатических высыпаний [7]. Ацитретин менее эффективен по сравнению с метотрексатом и циклоспорином, и для достижения максимальной реакции требуется 3–6 месяцев лечения [29]. Важными преимуществами этого препарата являются химиопрофилактика злокачественных опухолей и отсутствие иммуносупрессии, поэтому он является препаратом выбора у пациентов с псориазом, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, а также используется в качестве комбинированной терапии с биологическими препаратами [50].

1.2.3. Фототерапия и фотохимическая терапия псориаза

Особое место в лечении псориаза отводится УФВ-терапии (NB-UVB) и фотохимиотерапии (PUVA-терапии). Положительный эффект ультрафиолета у пациентов с псориазом связан с избирательным угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Назначение фототерапии целесообразно при вульгарном и экссудативном псориазе при умеренно инфильтрированных высыпаниях. Применение фотохимиотерапии (ПУВА) целесообразно при распространенном вульгарном и экссудативном псориазе, течении заболевания с выраженной инфильтрацией [7].

В исследовании Chen X. et al. (2013) было включено тринадцать РКИ (662 участника). Сравнение эффективности узкополосной УФБ-терапии (NB-UVB) и пероральной PUVA-терапии (с фотосенсибилизатором *per os*) для лечения хронического бляшечного псориаза не выявило статистически значимой разницы в отношении доли участников, достигших индекса PASI75 и более (ОР 0,91). При сравнении NB-UVB-терапии с PUVA-ваннами показатель очищения поверхности кожи был значительно выше в группе PUVA-ванн (ОР 0,18). При сравнении NB-UVB-терапии и локально применяемых PUVA (с местным применением фотосенсибилизатора) для лечения ладонно-подошвенного псориаза не было статистической разницы в скорости очищения (ОР 0,09). При сравнении NB-UVB-терапии и широкополосной УФБ-терапии для лечения бляшечного псориаза также не было различий в уровне очищения (ОР 1,40). При сравнении комбинированной терапии NB-UVB в комбинации с ретиноидами и PUVA с ретиноидами у пациентов с бляшечным псориазом также не было различий в скорости очищения (ОР 0,93) и в отношении доли пациентов, достигших PASI75 (ОР 0,89) [107].

1.2.4. Пероральные эфиры фумаровой кислоты

Сложные эфиры фумаровой кислоты (Faes) представляют собой группу небольших молекул, которые использовались в течение многих лет в Германии для лечения псориаза. Сегодня продолжаются работы по оценке эффективности сложных эфиров фумаровой кислоты при псориазе. В обзоре Atwan A. et al. (2015) оценивалось использование пероральных эфиров фумаровой кислоты для лечения псориатических пациентов. В исследование было включено 6 РКИ (544 участника). Авторы отмечают, что в большинстве исследований наблюдается следующее: доля пациентов, достигших значимых улучшений, оказалась выше в группе, получавших эфиры фумаровой кислоты, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Во всех отобранных исследованиях удалось достичь значения индекса PASI50 [110].

1.2.5. Биологические препараты

В последние два десятилетия прорыв в понимании иммунопатогенеза заболевания привел к появлению на рынке «биологических препаратов» [8,132]. Эти агенты блокируют определенные элементы иммунной системы, такие как ФНО- α (например, инфликсимаб, этанерцепт) или ИЛ-12/23 (в частности, устекинумаб) и применяются в терапии тяжелых или рефрактерных форм заболевания. Лечение биологическими препаратами дорогостоящее и имеет целый ряд побочных эффектов [8,152], однако благодаря внедрению генно-инженерных биологических препаратов в терапию псориаза достижение PASI90 и PASI100 стали реалистичным золотым стандартом измерения конечной точки в клинических испытаниях [8,54].

Первым биологическим препаратом, который был одобрен для лечения псориаза в 2003 году, был алефацепт. Препарат представляет собой гибридный белок, который состоит из внеклеточного CD2-связывающего фрагмента антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов LFA-3 человека, связанного с константным фрагментом иммуноглобулина человека G1 и, таким образом, селективно индуцирующий апоптоз CD2+ эффекторных Т-клеток памяти [33]. Клиническая эффективность препарата была показана в исследованиях III фазы: 40% пациентов показали достижение значения индекса PASI75, и более 50% показали достижение значения индекса PASI50 [27,34].

Вторым биологическим препаратом среди анти-Т-клеточных препаратов был эфализумаб, связывающий и блокирующий α -комплекс CD11, ключевую молекулу активации Т-клеток [155]. Несмотря на хороший профиль эффективности, доказанный в многочисленных исследованиях [38,62,78,134], препарат был изъят из продажи в 2009 году из-за трех случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [154].

Эффективной терапевтической стратегией оказалась также блокада ФНО- α с использованием этанерцепта – слитого белка рекомбинантного ФНО рецептора p75; инфликсимаба – химерного моноклонального антитела, или адалимумаба –

полностью человеческого моноклонального антитела к ФНО- α . Эффективность этанерцепта была продемонстрирована в трех исследованиях III фазы, когда около 50% пациентов достигли значений индекса PASI75 на 12 неделе [25,36,73,74].

Еще большую эффективность демонстрирует инфликсимаб: в мета-анализе ингибиторов ФНО- α и устекинумаба, инфликсимаб и устекинумаб были наиболее эффективными методами лечения с аналогичными показателями [70]. В двух исследованиях III фазы сообщалось, что инфликсимаб (5 мг/кг) на 2 и 6 неделе привел к ответам PASI75 на 10 неделе у 75,5% и 80% пациентов по сравнению с 1,9% и 3,0% в группе плацебо [26,91]. Самая низкая доля пациентов, достигших PASI75 на 10-й неделе, была в группе японских пациентов с псориазом от умеренной до тяжелой степени (PASI75; инфликсимаб – 68,6%, плацебо – 0%) [165].

Что касается адалимумаба, то результаты исследования III фазы показали, что 71% пациентов достиг ответа PASI75 на 16 неделе по сравнению с 7% в группе плацебо [31]. Расширение исследования III фазы показало, что 76% пациентов с достигнутым значением индекса PASI75 поддерживали результат после 160 недель непрерывного лечения [100]. Похожие по эффективности результаты были получены и у японских и китайских пациентов с псориазом от умеренной до тяжелой степени [30,100].

Несмотря на высокую эффективность лечения псориаза, анти-ФНО могут сами вызывать псориазоподобные поражения кожи – побочный эффект, называемый парадоксальным псориазом [106].

Биологические препараты второго поколения появились в 2009 году и представляли собой препараты с антителами, нацеленными на путь ИЛ-23/Tx17. Одобрение FDA получили устекинумаб, секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб и гуселькумаб, и в поздней стадии клинического развития псориаза – тилдракизумаб и ризанкизумаб. Устекинумаб представляет собой моноклональное антитело, одновременно блокирующее гетеродимерные белки ИЛ-12 и ИЛ-23 посредством его связывания с общей субъединицей p40 [64]. В отличие от прежних препаратов, зарегистрированных для лечения псориаза, устекинумаб специфически нацелен на

пути ИЛ-12/Tx1 и ИЛ-23/Tx17, важные для патогенеза псориаза [132]. Его эффективность довольно высока: 67% пациентов достигают значений индекса PASI75 через 12 недель лечения [64,65]. Два исследования III фазы продемонстрировали, что лечение устекинумабом 90 мг на 0 и 4 неделе лечения привело к ответу PASI75 на 12 неделе 66,4% и 75,7% соответственно, по сравнению с 3,1% и 3,7% в группе плацебо [64,65]. Еще в трех исследованиях III фазы использование 45 мг устекинумаба привело к достижению индекса PASI75 в диапазоне 59,4–82,5% по сравнению с 5–11,1% в группе плацебо [67,68,69].

Иксекизумаб является гуманизированным моноклональным антителом IgG4, которое нейтрализует ИЛ-17A. FDA одобрила иксекизумаб для лечения псориаза в 2016 году. Ответы PASI75, соответствующие схеме лечения иксекизумабом 160 мг в качестве начальной дозы с последующим приемом 80 мг каждые 2 недели, составили 87,3% и 89,7% на 12 неделе, в группе плацебо 7,3% и 2,4%, а в группе лечения этанерцептом 53,4% и 41,6%. Результаты по достижению PASI90 и PASI100 также были значительно выше по сравнению с плацебо и этанерцептом – PASI90: иксекизумаб = 68,1% и 70,7%; плацебо = 3,1% и 0,6%; этанерцепт = 25,7% и 18,7%, PASI 100: иксекизумаб = 37,1 % и 40,5%; плацебо = 0% и 0,6%; этанерцепт = 7,3% и 5,3% [53].

Бродалумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG2, которое избирательно связывается с человеческим ИЛ-17RA и ингибирует его взаимодействия с цитокинами ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-17C, ИЛ-17A/F гетеродимер и ИЛ-25 [81,159]. В исследовании III-й фазы на 12-й неделе доля пациентов, достигших индекса PASI75 с 210 мг бродалумаба каждую вторую неделю (2 дозы на 1 неделе), составляла 83–86%, аналогичный показатель в группе плацебо составил 3–8% [114,159]. РКИ, проведенное у японских пациентов, показало достижение значения PASI75 у 94,6% на 12 неделе [45]. В феврале 2017 года бродалумаб был одобрен FDA [132].

Несмотря на высокую эффективность биологических препаратов в сравнении со стандартной системной терапией, по крайней мере, одна треть пациентов не реагирует на биологическую терапию или утрачивает первоначальную реакцию из-

за развития антител против лекарств [35,47,83]. К тому же биологическая терапия – относительно дорогостоящее лечение. В то же время для биологических препаратов характерны специфические нежелательные явления, связанные с подавлением ими противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета [6].

Таким образом, несмотря на множество возможных методов, проблема лечения псориаза сохраняет свою актуальность и остается комплексной задачей, требующей персонифицированного и, в случае выявления тяжелых коморбидностей, – мультидисциплинарного подхода.

1.3. Опыт клинического применения секукинумаба у больных псориазом

1.3.1. Механизм действия препарата. Роль ИЛ-17А в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний кожи и суставов

Идентификация клеток Тх17 в коже с псориазом позволила понять, что эта популяция Т-клеток вносит основной вклад в воспалительный процесс [57,123]. Под действием ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста- β наивные CD4+ Т-клетки дифференцируются в клетки Тх17, которые индуцируют экспрессию рецепторов ИЛ-23 и ИЛ-17. В дополнение к Т-клеткам, тучные клетки и нейтрофилы также были идентифицированы как клеточные источники ИЛ-17 при псориазе, поэтому клетками-мишенями для ИЛ-17 выступают также макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты [5,103,112]. Семейство цитокинов ИЛ-17 охватывает группу цитокинов от ИЛ-17А до ИЛ-17F, однако ИЛ-17А является ключевым эффекторным цитокином линии клеток Тх17 [103,112]. Цитокины ИЛ-17 выполняют свои биологические функции посредством связывания их с соответствующим трансмембранным рецептором ИЛ-17. ИЛ-17F является наиболее близким гомологом ИЛ-17А. ИЛ-17А и ИЛ-17F передают сигналы через одни и те же рецепторные субъединицы (ИЛ-17RA и ИЛ-17RC). Однако ИЛ-17А примерно в 10–30 раз более активен, чем ИЛ-17F в активации экспрессии генов из-за разного сродства к рецептору лиганда [81,97,98].

ИЛ-17А экспрессируются на поверхности кератиноцитов, что делает эти клетки первичными мишенями при псориазе. Эфферентный путь от связывания с ИЛ-17R включает также секрецию хемокинов (CCL20, CXCL1 и CXCL8), которая усиливает воспалительный ответ при активации врожденного иммунитета. Это сложное взаимодействие в конечном итоге способствует гиперпролиферации эпидермиса и дисфункции кожного барьера – важных факторов в патогенезе псориаза [156,157]. Эффекты ИЛ-17 усиливаются другими цитокинами, такими как ИЛ-22, ФНО- α [49,92]. Синергетические эффекты ИЛ-17А и ФНО- α на кератиноциты поддерживают петлю положительной обратной связи для увеличения продукции ФНО- α и других медиаторов, а также для позитивной регуляции генов, участвующих в сигнатуре гена псориаза [92,157].

При псориазе экспрессия мРНК ИЛ-17 выше в пораженных участках по сравнению с интактной кожей [77]. Кроме того, уровни ИЛ-17А значительно коррелируют с тяжестью заболевания [37,151]. Когортное исследование, проведенное Yilmaz S.B. et al. (2012), продемонстрировало трехкратное увеличение уровней ИЛ-17А в сыворотке у пациентов с индексом PASI более 10 баллов по сравнению с пациентами, чей индекс PASI составлял менее 10 баллов [150]. Еще в одном исследовании было показано, что блокада ИЛ-17 снижает гиперпролиферацию кератиноцитов, инфильтрацию Т-клеток в дерме и экспрессию мРНК [87].

Таким образом, имеются убедительные данные, подтверждающие центральную роль ИЛ-17 в патогенезе псориаза и важность биологической терапии, нацеленной на ИЛ-17 в лечении псориаза умеренной и тяжелой степени [8,80,96,108].

Основная идея использования подобных препаратов состоит в том, чтобы блокировать процесс заболевания на очень ранней стадии, минимизируя побочные эффекты терапии [28]. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к) и обладает селективным действием в отношении ИЛ-17А [4,8]. Препарат был разработан швейцарской фармацевтической корпорацией Новартис Фарма АГ и

одобрен FDA для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени в январе 2015 года. Через год секукинумаб был также одобрен для лечения ПсА и анкилозирующего спондилита [8,80,132]. В России препарат был зарегистрирован в июле 2016 года [11].

Секукинумаб селективно связывает и ингибирует ИЛ-17А, уменьшая степень его взаимодействия с рецепторами ИЛ-17 [11,97]. В терапевтических дозах секукинумаб полностью нейтрализует ИЛ-17А, не блокируя при этом ИЛ-17F и непосредственно не влияя на другие функции T γ 17 или путь T γ 1. Эта таргетная специфичность определяет высокий профиль безопасности препарата [8,80].

1.3.2. Эффективность и безопасность секукинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Секукинумаб продемонстрировал отличную эффективность в клинических испытаниях, посвященных лечению бляшечного псориаза средней и тяжелой степени [8,80]. На сегодняшний день опубликованы результаты 11 масштабных клинических исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность секукинумаба, а также оценивалось влияние терапии секукинумабом на качество жизни исследуемых лиц. В целом в испытаниях приняли участие чуть более 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза (бляшечный, ладонно-подошвенный, псориаз волосистой части головы, псориатическая ониходистрофия) и псориатическим артритом [5,8]. Наиболее крупными из этих испытаний считаются исследования FIXTURE (n=1306), SCUPLTURE (n=965), ERASURE (n=738), CLEAR (n=669), TRANSFIGURE (n=198), SCALP (n=102), FEATURE (n=177), JUNCTURE (n=182), GESTURE (n=205) [4,8].

Исследования II фазы. В исследовании Papp K.A. et al. (2013) пациенты (всего 125 человек) были рандомизированы для получения секукинумаба подкожно или плацебо на 0, 4-й и 8-й неделе исследования. Статистически значимая разница с плацебо в достижении индекса PASI75 на 12-й неделе была получена в группах, получающих терапевтические режимы 3x150 мг и 3x75 мг в (82% и 57% против 9%

в группах секукинумаба и плацебо соответственно, $p < 0,001$ и $p = 0,001$). На 36 неделе соответствующие цифры составляли 26,19 и 4% [66]. В другом исследовании 404 взрослых пациента были рандомизированы на плацебо или один из трех режимов лечения препаратом секукинумаб по 150 мг: разовый (неделя 0; $n=66$), еженедельный (недели 0, 1, 2, 4; $n=133$) и ежемесячный (недели 0, 4, 8; $n=138$ пациентов). Значение индекса PASI75 было достигнуто в группе еженедельного и ежемесячного лечения у 54,5% и 42,0% пациентов соответственно. В группе плацебо соответствующий результат составил 1,5%. На 12-й неделе исследования пациенты, достигшие PASI75 из групп секукинумаба, были повторно рандомизированы либо для приема секукинумаба 150 мг на 12-й и 24-й неделе, либо на прием препарата в случае рецидива заболевания (потеря > 50 % от максимального улучшения PASI). Терапия с фиксированным интервалом в поддерживающем периоде превосходила терапию начала рецидивов – достижение PASI 75 составило 85% против 67% и PASI90 – 58% против 21%. Во всех режимах дозирования было достигнуто статистически значимое в сравнении с плацебо улучшение качества жизни пациентов ($p < 0,001$) [8,139].

Исследования III фазы. В исследовании III фазы SCULPTURE пациенты были рандомизированы для получения секукинумаба подкожно в дозе 300 мг или 150 мг еженедельно на 0, 4-й и 8-й неделе. На 12-й неделе достижение индекса PASI75 наблюдалось у 84,4–91,1% пациентов в обеих группах [8]. Все пациенты, достигшие PASI75, были повторно рандомизированы либо на прием секукинумаба в фиксированные интервалы времени (150 или 300 мг на 12-й и 24-й неделе), либо на прием секукинумаба в случае развития рецидива. Терапия с фиксированной дозировкой превосходила лечение по потребности – 78,2% и 62,1% и 67,7% и 52,4% в группах 300 и 150 мг соответственно. Во время дальнейшего наблюдения в течение трех лет исследуемые лица из группы фиксированной терапии 300 мг продемонстрировали устойчивый ответ на лечение в виде индекса PASI90 у 63,8% лиц и PASI100 у 42,6%. PASI 90 и PASI100 в группе лечения по необходимости через 3 года составляли 14,8% и 5,3%, соответственно [8,146].

В исследование Bissonnette R. et al. (2018) вошли респонденты исследования SCULPTURE, достигшие PASI75 на 12-й неделе и сохранившие этот результат до конца исследования (в течение 1 года), которые продолжали получать секукинумаб в течение последующих 5 лет (по 300 мг каждые 4 недели). В 1-й год 168 пациентов вошли в продолженное исследование, а в конце 5-го года 126 пациентов завершили лечение. Ответы PASI 75/90/100 в 1-й год составили 88,9, 68,5 и 43,8% соответственно, на 5-м году исследования – 88,5, 66,4 и 41%. Среднее улучшение PASI в течение 5 лет по сравнению с базовым уровнем составило приблизительно 90%. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) в течение пяти лет держался на уровне 0/1 у 72,7% исследуемых в год 1 и у 65,5% в год 5. Профиль безопасности секукинумаба оставался благоприятным на протяжении всех 5 лет исследования [8,137].

В испытаниях FEATURE и JUNCTURE, помимо эффективности и безопасности секукинумаба, оценивалась также практичность самостоятельного введения препарата с помощью автоинжектора [71,136]. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы (1:1:1) для приема секукинумаба 150 мг, 300 мг или плацебо, вводимого один раз в неделю в течение 4-х недель с последующим ежемесячным дозированием. В исследовании FEATURE на 12-й неделе исследования значение PASI75 были достигнуты у 75,9%, 69,5% и 0% в группах секукинумаба 300, 150 мг и плацебо соответственно. Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA составляла 69,0, 52,5 и 0% соответственно ($p < 0,0001$ для всех сравнений с плацебо). Удобство использования предварительно заполненного шприца было высоким: 100% субъектов успешно самостоятельно получали лечение [136]. В исследовании JUNCTURE на 12-й неделе в группах секукинумаба 300 и 150 мг PASI75 достигли 86,7% и 71,7% соответственно, а в группе плацебо – 3,3% ($p < 0,0001$). Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA составляла 73,3 и 53,3% в группах секукинумаба и 0% в группе плацебо. Приемлемость автоинжектора была высокой. Нежелательные явления были выше в группах секукинумаба (300 мг – 70,0%; 150 мг – 63,9%) по сравнению с плацебо (54,1%) [71].

Секукинумаб продемонстрировал высокую эффективность в ходе клинических исследований III фазы ERASURE и FIXTURE, которые были проведены у пациентов с умеренной и тяжелой формой бляшечного псориаза. Оба исследования длились 52 недели. В исследовании ERASURE (n=738) оценивалась эффективность ответа и безопасность двух фиксированных схем терапии секукинумабом. В исследовании FIXTURE (n=1306), помимо этого, проводилось сравнение лечения секукинумабом против терапии этанерцептом с использованием двух режимов дозирования. В обоих исследованиях секукинумаб вводился подкожно в дозе 300 мг или 150 мг (один раз в неделю в течение 5 недель, затем каждые 4 недели) [17]. В исследовании FIXTURE этанерцепт в дозе 50 мг вводился дважды в неделю в течение 12 недель, затем один раз в неделю). В исследовании ERASURE доля пациентов, которые достигли значения PASI75 на 12-й неделе составила 81,6% при приеме 300 мг секукинумаба, 71,6% при приеме 150 мг секукинумаба и 4,5% в группе плацебо. В исследовании FIXTURE эти показатели составили 77,1%, 67,0% и 4,9% соответственно. В группе этанерцепта 44,0% пациентов достигли PASI75. Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA на 12-й неделе в обоих исследованиях была выше в группах секукинумаба – в исследовании ERASURE эти показатели составляли 65,3% при 300 мг секукинумаба, 51,2% с 150 мг секукинумаба и 2,4% с плацебо; в исследовании FIXTURE эти показатели составили 62,5% для секукинумаба 300 мг, 51,1% для секукинумаба 150 мг, 27,2% для этанерцепта и 2,8% для плацебо ($p < 0,001$). В обоих исследованиях частота развития побочных эффектов была выше при использовании секукинумаба, чем при приеме плацебо и была сходной с таковой при применении этанерцепта [71,136,141].

Strober B. et al. (2017) оценили влияние секукинумаба на качество жизни пациентов, включенных в исследования ERASURE и FIXTURE (n=2042), используя шкалу ДИКЖ. Секукинумаб в дозе 300 и 150 мг ассоциировался с более быстрым достижением показателей ДИКЖ 0/1 по сравнению с этанерцептом (12 и 24 недели соответственно; $p < 0,01$). Через 52 недели показатели ДИКЖ оставались

0/1 у 79,9% пациентов в группе секукиумаба 300 мг, у 70,8% в группе секукиумаба 150 мг и 59,4% в группе этанерцепта [8,149].

Сравнительные исследования. Непосредственное сравнение безопасности и эффективности секукиумаба (300 мг) и устекиумаба проводилось в двух РКИ [136,142,143]. В общей сложности 676 субъектов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения подкожной инъекции секукиумаба 300 мг или устекиумаба в исследовании CLEAR. На 16-й неделе исследования в обеих группах было зарегистрировано достижение значения PASI90 у большей части пациентов, однако секукиумаб значительно превосходил устекиумаб (79,0% против 57,6%, $p < 0,0001$). Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA была значительно выше в группе секукиумаба (71,9%), чем в группе устекиумаба (57,4%) ($p < 0,0001$). Профиль безопасности секукиумаба был сопоставим с профилем безопасности устекиумаба [142]. В продолжение исследования CLEAR, Blauvelt A. et al. (2017) показали, что через 52 недели после начала исследования среди 676 рандомизированных субъектов достижение значений PASI90 наблюдалось у 76% лиц в группе секукиумаба и у 61% лиц в группе устекиумаба ($p < 0,0001$); PASI100 – у 46 и 36% соответственно ($p = 0,0003$). Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA составляла 80% в группе секукиумаба против 65% в группе устекиумаба ($p < 0,0001$). На 52-й неделе 72% пациентов, принимавших секукиумаб против 59% пациентов, принимавших устекиумаб ($p = 0,0008$), сообщали о значительном снижении боли, зуда и шелушения и о значительном улучшении качества жизни. Безопасность и переносимость препаратов были сопоставимы [143]. И, наконец, по сравнению с устекиумабом, секукиумаб имеет более быстрое начало действия. В исследовании CLEAR уже на 1-й неделе частота ответов PASI75 была значительно выше для секукиумаба по сравнению с устекиумабом, а на 4-й неделе доля пациентов, достигших PASI75 с секукиумабом составила 50,0% в сравнении с 20,6% в группе устекиумаба [142,143].

В мета-анализе Ruoo J.Y. et al. (2016) были объединены 7 клинических испытаний III фазы, посвященных оценке безопасности и эффективности

секукинумаба. В целом, отношение шансов (ОШ) для достижения значений PASI75 и, соответственно, от 0 до 1 баллов по шкале IGA составляло 65,6 и 62,5 для секукинумаба по сравнению с плацебо и 3,7 по сравнению с этанерцептом. Секукинумаб 300 мг превосходил дозу 150 мг, демонстрируя более высокую долю респондентов, достигших PASI75 (абсолютная разница 10,2%, $p < 0,01$) и IGA 0/1 (абсолютная разница 13,5%, $p < 0,01$). Также большее количество пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг, сохраняли ответ PASI 90 на 52-й неделе исследования ($p < 0,01$) [8,104].

Исследование IV фазы. Ohtsuki M. et al. (2017) оценили эффективность терапии секукинумабом после предыдущей терапии циклоспорином. До включения в исследование пациенты ($n=37$), в течение как минимум 12 недель получали терапию циклоспорином без ответа на лечение. Уже на 2-й неделе терапии секукинумабом 41,2% пациентов достигли PASI50. Значений PASI75 на 16-й неделе достигли 82,4% пациентов. Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA составила 70,6%. Следует отметить, что у пациентов, ранее не принимавших биологические препараты, наблюдались более высокие показатели ответа по сравнению с пациентами, которые их принимали ранее [8,138].

Другие виды псориаза. Ладонно-подошвенный псориаз связан со значительной инвалидностью и устойчивостью ко всем методам лечения. Использование секукинумаба при умеренном и тяжелом ладонно-подошвенном псориазе оценивалось в многоцентровом клиническом исследовании IIIb фазы GESTURE. В общей сложности 205 пациентов были рандомизированы для приема секукинумаба 150, 300 мг или плацебо. Дозы вводили еженедельно от исходного уровня до 4-й недели с последующим ежемесячным введением дозы до 16-й недели. Доля пациентов с ответом 0 или 1 по шкале IGA составляла 33,3% в группе лечения пациентов дозой 300 мг и 22,15% в группе лечения дозой 150 мг. В группе плацебо данный показатель оказался равен 1,5%. На фоне терапии секукинумабом также наблюдалось значительное улучшение показателей качества жизни – на 16 неделе 26,6, 16,9 и 1,5% пациентов, получавших секукинумаб 300 мг, 150 мг и плацебо соответственно, достигли показателей ДИКЖ 0/1 ($p < 0,0001$ и $p < 0,005$). К

концу исследования секукинумаб привел к значительному уменьшению боли, повышению работоспособности и к общему улучшению здоровья. Секукинумаб в дозе 300 мг продемонстрировал большую эффективность по всем измеряемым параметрам [148].

Использование секукинумаба в лечении ладонно-подошвенного псориаза оценивалось в открытом исследовании III-й фазы. Все пациенты получали подкожно секукинумаб 150 мг от исходного уровня (недели 0, 1, 2, 3, 4) с последующим ежемесячным дозированием с 8-й недели, которое либо поддерживалось на уровне 150 мг, либо титровалось до 300 мг, если достигнутое улучшение было недостаточным. На 16-й неделе лечения у 83,3% пациентов наблюдались значимые улучшения состояния. Все полученные результаты сохранялись и на 52-й неделе исследования [63].

Примерно у 50% пациентов с псориазом наблюдается поражение ногтей. Псориаз ногтей часто является важным предиктором ПсА [8]. TRANSFIGURE – первое крупное РКИ, сообщающее об отдаленных результатах терапии секукинумабом у пациентов с псориазом ногтей. Субъекты исследования (n=198) были рандомизированы 1:1:1 для получения секукинумаба 300 мг, 150 мг или плацебо в течение максимум 128 недель. На 16-й неделе все испытуемые, получавшие плацебо, были повторно рандомизированы 1:1 для получения секукинумаба 300 мг или 150 мг. На 80-й неделе исследования пациенты из обеих групп секукинумаба показали значительное среднее снижение индекса NAPSИ от исходного уровня – на 71,5% и 65,8% в группах 300 мг и 150 мг соответственно. Достижение значений PASI100 отмечалось у 41,6% и 23,9% пациентов в группах секукинумаба 300 мг и 150 мг. Терапия секукинумабом также оказала значимое влияние на качество жизни исследуемых лиц. На 80-й неделе исследования субъекты показали снижение общего среднего балла NAPPA-QOL от начального уровня на 47,7% и 22,5% в группах лечения секукинумаба 300 и 150 мг соответственно [8,147].

Секукинумаб в лечении ПсА. Эффективность секукинумаба в лечении ПсА была установлена в двух РКИ – FUTURE 1 и FUTURE 2. В первом из них были

рандомизированы 3606 больных ПсА, которые получали секукинумаб в дозах 150 мг или 75 мг подкожно каждые 4 недели (предварительно выполняли три внутривенных инфузии препарата по 10 мг/кг на неделе 0, 2 и 4) или плацебо. Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) через 24 недели частота ответа АКР20 была значительно выше в группе, получавшей секукинумаб в дозах 150 мг (50,0%) и 75 мг (50,5%), чем в группе, получавшей плацебо (17,3%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений с плацебо) [5]. У 80% пациентов с ПсА на фоне применения секукинумаба отсутствовали признаки прогрессирования структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет, у 80% пациентов отмечено полное разрешение дактилита и у 70% – энтезитов. В исследовании FUTURE 2 сравнивали эффективность подкожного введения секукинумаба в дозах 300, 150 и 75 мг каждые 4 недели (без предварительных внутривенных инфузий) и плацебо у 397 больных ПсА [5]. На 24-й неделе исследования значительно более высокая доля пациентов достигла АКР20 с секукинумабом 300 мг (ОШ 6,81, $p < 0,0001$), 150 мг (ОШ 6,52, $p < 0,0001$) и 75 мг (ОШ 2,32, $p = 0,0399$) по сравнению с плацебо [135,140,145].

В мета-анализ McInnes I.V. et al. (2016) вошли 20 РКИ, в которых секукинумаб сравнивали с другими биологическими агентами и апремиластом у взрослых с ПсА, которые не отвечали на терапию. У пациентов, которые были биологически наивными, на 16-й неделе исследования достижение значения АКР20 было значительно выше для секукинумаба 150 мг (61%) и 300 мг (58%), чем для устекинумаба 45 мг (ОР 1,95 и 1,84 соответственно) и апремиласта (ОР 2,51 и 2,37 соответственно). Применение секукинумаба в обеих дозах также продемонстрировало более высокие ответы АКР50 и АКР70. Не было отмечено статистической значимости в разнице эффекта при использовании секукинумаба и ингибиторов ФНО в лечение ПсА [161]. В другом мета-анализе исследовали эффективность биологических препаратов у пациентов с ПсА, которые давали неадекватный ответ или демонстрировали непереносимость стероидных противовоспалительных препаратов. Пациенты, принимавшие секукинумаб (150 мг и 300 мг), с большей вероятностью достигли АСР20 на 12–24-й неделях по

сравнению с пациентами, получавшими апремиласт, цертолизумаб или устекинумаб [167].

Результаты клинических исследований секукиномаба продемонстрировали высокую безопасность препарата, в том числе в отношении нежелательных явлений, характерных для биологической терапии (инфекции, иммуногенность, «эффект ускользания», злокачественные опухоли) и в отношении других средств лечения псориаза, таких, как метотрексат и блокаторы ФНО- α [5,41,144]. Blauvelt A. et al. (2016) в своем систематическом обзоре показали, что секукиномаб не несет повышенного риска токсичности для органов-мишеней, не повышает риск развития серьезной инфекции, рассеянного склероза, реактивации латентного туберкулеза или гепатита В, лейкемии/лимфомы и немеланомного рака кожи. Наиболее распространенным побочным эффектом является слизисто-кожный кандидоз, он встречается с частотой 3,55 на 100 человеко-лет при применении секукиномаба в дозе 300 мг. Другими часто встречающимися нежелательными явлениями на фоне применения секукиномаба являются инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечные расстройства [8,41].

Е.В. Свечникова и С.Е. Жуфина (2018) представили клинический случай применения секукиномаба в терапии тяжелого псориаза у 74-летнего пациента. Больной страдал распространенным вульгарным псориазом в течение 30 лет. В течение двух последних лет болезнь носила непрерывно рецидивирующий характер. Предыдущее лечение включало местную противовоспалительную терапию, PUVA-терапию и метотрексат, который имел временный положительный эффект, но был отменен в связи с непереносимостью. Исходные значения индекса PASI составляли 38,3 (тяжелое течение). Пациент получал секукиномаб в дозе 300 мг в виде подкожных инъекций, по одной инъекции в течение 4-х недель. В дальнейшем пациент получал секукиномаб в течение еще 3-х месяцев наблюдения. В результате лечения было зафиксировано снижение индекса PASI на 97% при отсутствии побочных эффектов [15].

Тюрин В.П. с соавторами (2018) описали пациента 37 лет, страдающего псориазом кожи (рецидивирующее течение) и анкилозирующим спондилитом.

Предыдущее лечение включало терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и метотрексатом. В связи с низкой эффективностью терапии пациенту был назначен адалимумаб, а впоследствии – голимумаб. В связи с сохраняющейся на фоне терапии высокой активностью заболевания пациенту провели терапию секукинумабом в дозе 300 мг подкожно по традиционной схеме. Через 4 месяца лечения было достигнуто значительное снижение активности заболевания [21].

Также интересен случай, описанный Губарь Е.Ф. с соавторами (2018). Пациентка в возрасте 26 лет, страдающая распространенным бляшечным псориазом и ПсА обратилась в связи с острой болью в правой пятке и в области правого голеностопного сустава, сопровождающихся отечностью. Несмотря на ранее проводимую терапию PUVA, нестероидными противовоспалительными препаратами и гидрокортизоном у больной сохранялся стойкий энтезит правой пяточной области с формированием энтезофита, множественных эрозий и активного остеита пяточной кости [2]. В связи с этим больной был назначен секукинумаб в дозе 150 мг в неделю. Было выполнено две подкожные инъекции. Уже после первой инъекции пациентка смогла ходить самостоятельно. В дальнейшем лечение было продолжено еще в течение 3-х недель. Состояние больной оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения [2].

Таким образом, как проведенные рандомизированные исследования, так и накопленный клинический опыт применения секукинумаба у пациентов с различными формами и степенью тяжести псориаза доказывают его высокую эффективность, в том числе в ситуациях, когда проводимое ранее местное и системное лечение не позволило достичь значимого результата. Однако, изученная литература показала, что в России отсутствуют работы по изучению эффективности и безопасности секукинумаба у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в виде монотерапии и комбинации с метотрексатом, не изучено влияние секукинумаба на сывороточные провоспалительные цитокины в процессе лечения, а также нет публикаций по морфологическим изменениям в коже на фоне терапии секукинумабом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Под наблюдением находилось 50 пациентов с диагнозом «вульгарный псориаз».

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 [16].

Непосредственно перед лечением ГИБП проводилась рентгенография органов грудной клетки, диаскин-тест и консультация фтизиатра для исключения абсолютного противопоказания – туберкулеза [9].

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 (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Рандомизация пациентов по методу лечения

2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерием включения в исследование стало длительное тяжелое рефрактерное течение псориаза со слабым ответом на базисные препараты (метотрексат, циклоспорин А, ацитретин), фототерапию, апремиласт [8,9].

В результате критериями включения пациентов в исследование явились:

- 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.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Оценка тяжести кожного процесса

Оценка степени тяжести псориаза была проведена по индексу распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), который является основным индексом определения тяжести течения псориаза [9,16].

Расчет PASI: общая оценка площади эритемы, инфильтрации, шелушения и площади псориатического поражения. Для расчета PASI тело необходимо условно разделить на четыре области (голова, туловище, руки, ноги), для каждой из которых производится оценка: 1) площадь поражения кожи псориазом (сначала в % из расчета: на голове ладонь пациента равна 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5% и на ногах – 2,5%, а затем в точках, где 0 – псориаз отсутствует, 1 – поражено менее 10% площади тела, 2 – от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69%, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%); 2) эритема, инфильтрация и шелушение (в баллах: 0 – отсутствие псориаза, 1 – минимальные проявления, 2 – умеренные, 3 – значительные, 4 – максимальные). Диапазон изменений составляет от 0 до 72 баллов. Калькулятор PASI доступен режиме онлайн [1]. Индекс PASI оценивали до и на 4, 12, 24-й неделе.

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). Если какой-либо признак присутствует во всех четырех квадрантах, ногтю присваивается оценка 4 и 0, если нет признаков ни в одном квадранте. Каждому ногтю присваивается матрица ногтя и оценка ногтевого ложа от 0 до 4, которые в сумме дают общую оценку от 0 до 8 для каждого ногтя.

Могут быть оценены все ногти, при этом общий балл NAPSI является суммой баллов, до 80, если учитываются только пальцы рук (10 ногтей), или до 160, если учитываются пальцы ног (20 ногтей). В клинических исследованиях для оценки эффектов лекарственной терапии часто используется только ноготь с самыми выраженными поражениями (целевой NAPSI). В некоторых исследованиях используются (целевые показатели) NAPSI-50, NAPSI-75 и NAPSI-90, чтобы указать процент пациентов, достигших (целевого) улучшения NAPSI как минимум на 50, 75 или 90%, соответственно. В данном исследовании интерпретация результатов была следующая: до 20 баллов соответствует легкой степени процесса, от 20 до 40 указывает на среднюю тяжесть процесса, более 40 на тяжелое течение патологического процесса [10].

NAPSI оценивали до и на 24-й неделе.

2.3.2. Дерматологический индекс качества жизни

С целью простоты практического применения ДИКЖ была использована автоматизированная программа-калькулятор с возможностью формирования базы данных [16].

ДИКЖ применяется с целью оценки степени отрицательного влияния кожного заболевания на качество жизни (КЖ) пациентов. Анкета содержит 10 вопросов по поводу влияния заболевания на: взаимоотношения с родственниками, коллегами и друзьями, занятия спортом, досуг, социальную и сексуальную жизнь. ДИКЖ применяется в качестве критерия оценки тяжести состояния пациента и критерия эффективности лечения [16].

Индекс рассчитывается производится путем суммирования баллов по каждому вопросу. Каждый ответ оценивается по шкале от 0 до 3 баллов: положительный ответ оценивается в 3 балла, а отрицательный – 0 баллов [13,16].

Итоговый показатель, с помощью которого определяют степень влияния дерматологического заболевания на жизнь пациента, варьируется от 0 до 30 баллов, где:

- 0–1 баллов – дерматоз не влияет на КЖ пациента;
- 2–5 баллов – незначительное влияние на КЖ пациента;
- 6–10 баллов – умеренно влияет на КЖ пациента;
- 11–20 баллов – очень сильное влияние на КЖ пациента;
- 21–30 баллов – чрезвычайно сильное влияние на КЖ пациента [16].

Расчет ДИКЖ проводили суммированием баллов по каждому вопросу. Интерпретация неверно заполненных анкет проводилась с учетом определенных требований. Если один из вопросов был пропущен при заполнении анкеты, он оценивался в 0 баллов. Все остальные баллы суммировались как обычно, учитывая максимум – 30 баллов. Если было пропущено два и более вопросов, то анкета не засчитывалась. За ответ «да» на вопрос 7 (первая часть) начислялось 3 балла, а за ответ «нет» с последующим утверждением «сильно» или «немного» засчитывались 2 или 1 балл соответственно. Если на один вопрос было дано два разных ответа, учитывалось утверждение с большим количеством баллов. Если отметка находилась между двумя клеточками, учитывалось утверждение, расположенное ниже. Трактовка значений дерматологического индекса качества жизни проводилась по сумме баллов [12].

Оценку качества жизни больных псориазом проводили до назначаемой терапии и на 4, 12, 24-й неделе лечения.

2.3.3. Методы оценки зуда

Оценку выраженности зуда, а также его влияние на повседневную жизнь больных проводили по опроснику Behavioral rating scores (BRS) и индексу зуда Пруриндекс. Пруриндекс является инструментом объективизации интенсивности зуда и позволяет определить тяжесть зудящего компонента, а также оценить динамику эффективности проводимой противозудной терапии. Опросник Пруриндекс предлагался пациентам 1 раз в сутки в течение всего курса терапии, по 6-балльной шкале оценивали степень выраженности зуда: 0 – отсутствие зуда; 1 – слабый зуд; 2 – заметный зуд; 3 – выраженный зуд; 4 – сильный зуд; 5 – очень

сильный зуд (Таблица 1). Опросник BRS содержит два вопроса и оценивает степень выраженности и влияние зуда в дневное и ночное время суток (Таблица 2). Полученный результат оценивали: минимум – 0 баллов, максимум – 8 баллов [12].

Таблица 1 – Оценка зуда по индексу зуда Пруриндекс [12]

Кол-во баллов	Пруриндекс для оценки интенсивности зуда
1 балл	Отсутствие зуда
2 балла	Слабый зуд
3 балла	Заметный зуд
4 балла	Выраженный зуд
5 баллов	Очень сильный з

Таблица 2 – Опросник Behavioral rating scores (BRS) [12]

Вопрос 1	Как Вы оцениваете зуд в дневное время (за последние сутки)?
0 баллов	Зуд отсутствует
1 балл	Легкий зуд, не раздражающий и не причиняющий беспокойство
2 балла	Умеренный зуд, раздражающий и причиняющий беспокойство, способный влиять на повседневную деятельность
3 балла	Выраженный зуд, очень раздражающий, сильно влияющий на повседневную деятельность
4 балла	Очень сильный зуд, нарушающий повседневную деятельность
Вопрос 2	Как Вы оцениваете зуд в ночное время (за последние сутки)?
0 баллов	Зуд отсутствует
1 балл	Легкий зуд, не раздражающий и не причиняющий беспокойство
2 балла	Умеренный зуд, раздражающий и причиняющий беспокойство, способный влиять на повседневную деятельность
3 балла	Выраженный зуд, очень раздражающий, сильно влияющий на повседневную деятельность
4 балла	Очень сильный зуд, нарушающий повседневную деятельность

Симптом «кожный зуд» дифференцировали в зависимости от локализации и интенсивности (Рисунок 2) [12].

В ходе проводимой терапии в каждой из групп определяли уровни показателя Пруриндекс до лечения, на 4, 12, 24-й неделе терапии.

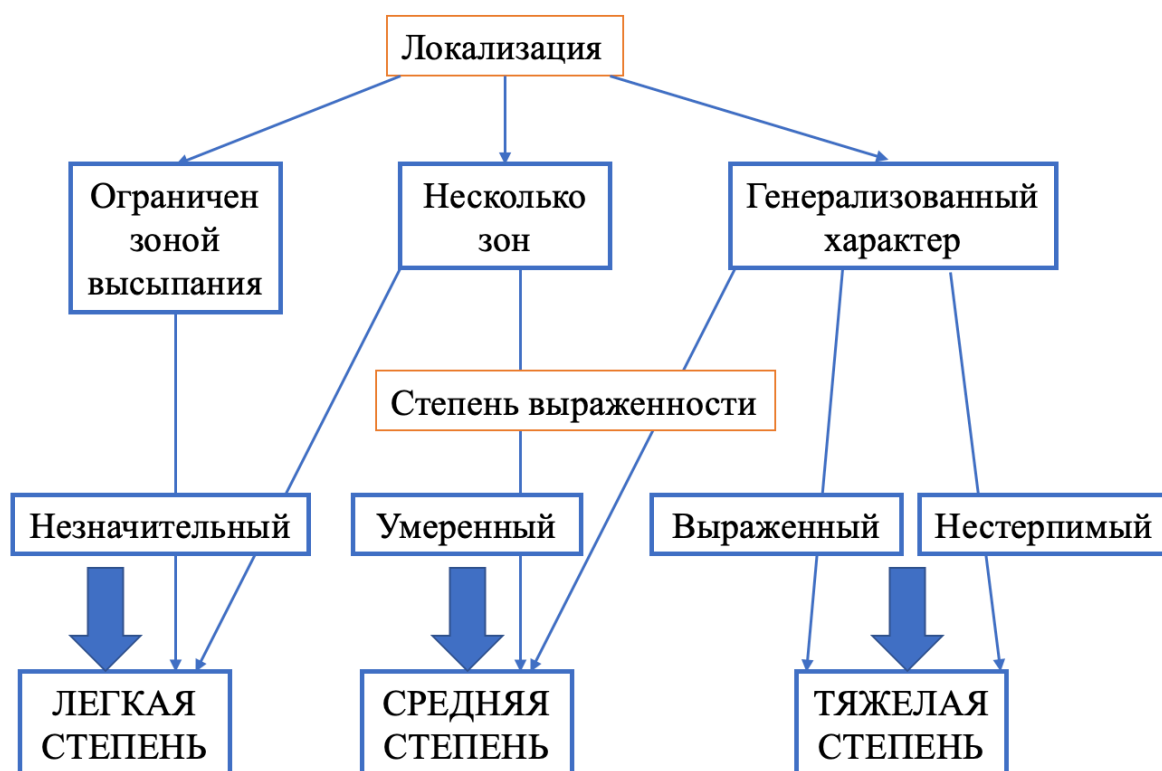


Рисунок 2 – Оценка зуда в зависимости от локализации и интенсивности

2.3.4. Исследование содержания циркулирующих цитокинов с использованием моноклональных антител

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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Оценка проводилась дважды: до и после 24-х недель терапии. Анализ образцов крови производили количественным методом, используя реактивы R&D Systems (США) по технологии Хмар на аппарате Luminex 200 для определения уровня провоспалительных 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.

2.3.5. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пораженной кожи

Для патоморфологической оценки 10 больных вульгарным псориазом первой группы под местной анестезией 0,5% раствором новокаина проводилась биопсия из очага поражения до и после 24-х недель терапии (всего 2 биопсии, до и после лечения) [14,16].

Материал, полученный от пациентов, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали по стандартной методике в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica» и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 48 часов. 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, состоящих из 3-х ксилолов, 2-х абсолютных спиртов (80% и 70%) и дистиллированной воды, после чего препараты окрашивали гематоксилином и эозином [14].

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) [14].

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). Исследование проводилось на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond max (Германия), который позволяет депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, проводить энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буферах pH 9.0, подкрашивать препараты гематоксилином. 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.

В группу контроля были включены 10 практически здоровых лиц в возрасте $32 \pm 2,1$ лет, не имеющих сопутствующих заболеваний.

2.3.6. Фотографирование пациентов

Фотографирование очагов поражения кожи пациентов производилось до и после лечения в помещении при естественном и искусственном освещении в стандартных условиях камерой Asus ZE520KL. В блоке камеры применялся сенсор Sony IMX298 разрешением 16 мегапикселей. Максимальный размер изображения 4656x3492 пикселя. Эквивалентное фокусное расстояние объектива 27 мм (эквивалент 35 мм), светосила – f/2.0. Камера оснащена гибридной системой фокусировки TriTech AF, объединяющей фазовую, контрастную и лазерную фокусировку. В камере использовалась двухцветная LED-вспышка [12]. Цифровые фотографии пациентов делали до начала и после окончания терапии.

2.4. Методы лечения

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 (Рисунок 1).

Определение оценки терапевтической эффективности проводимого лечения. Оценка результатов терапии проводилась до и через 4, 12, 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 [16].

2.4.1. Методика проведения монотерапии препаратом секукинумаб

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 (Рисунок 3). 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. Перед лечением и после 24-х недель терапии после подписания информированного согласия пациентам выполнялся забор биоматериала (сыворотка крови) [17], а также биоптат пораженной кожи.

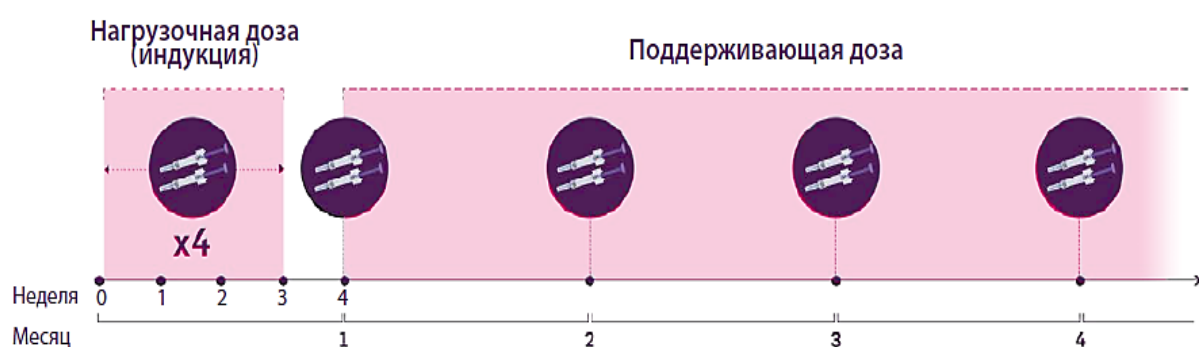


Рисунок 3 – Фрагмент схемы назначения секукинумаба у пациентов первой группы

2.4.2. Методика применения препарата – ингибитора ИЛ-17А секукиумаб и метотрексата

Пациенты второй группы получали терапию препаратом секукиумаб в сочетании с препаратом метотрексат.

Пациенты этой группы также получали терапию препаратом секукиумаб подкожно в область бедра или живота в места свободные от псориазических высыпаний. Нагрузочная доза на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующей поддерживающей дозой 1 раз в месяц, начиная с 4 недели (Рисунок 3).

Доза при лечении в сочетании с метотрексатом у пациентов составила 300 мг 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 [22].

Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, механизм действия которого связан с блокированием синтеза тимидилата и пуриновых нуклеотидов, что препятствует восстановлению дигидрофолатата в активный тетрагидрофолат [16].

Метотрексат пациентам второй группы назначался в дозе 15 мг/нед внутримышечно. Также пациенты 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 [16].

Курс терапии препаратом секукиумаб и метотрексат составил 24 недели [16].

2.5. Статистические методы

Статистический анализ лабораторных данных производился с помощью программ STATISTICA 10, GraphPad Prism 6. Для оценки результатов применяли стандартные методы параметрической и непараметрической статистики [17].

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). Данные, у которых стандартное отклонение (SD) превышает половину среднего значения, не являются нормально распределенными (если считать отрицательные значения невозможными), их следует описывать с помощью медианы и размаха или интерквартильной широты [12].

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 $p=0,05$ [17].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика пациентов

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) (Рисунок 4) [9].

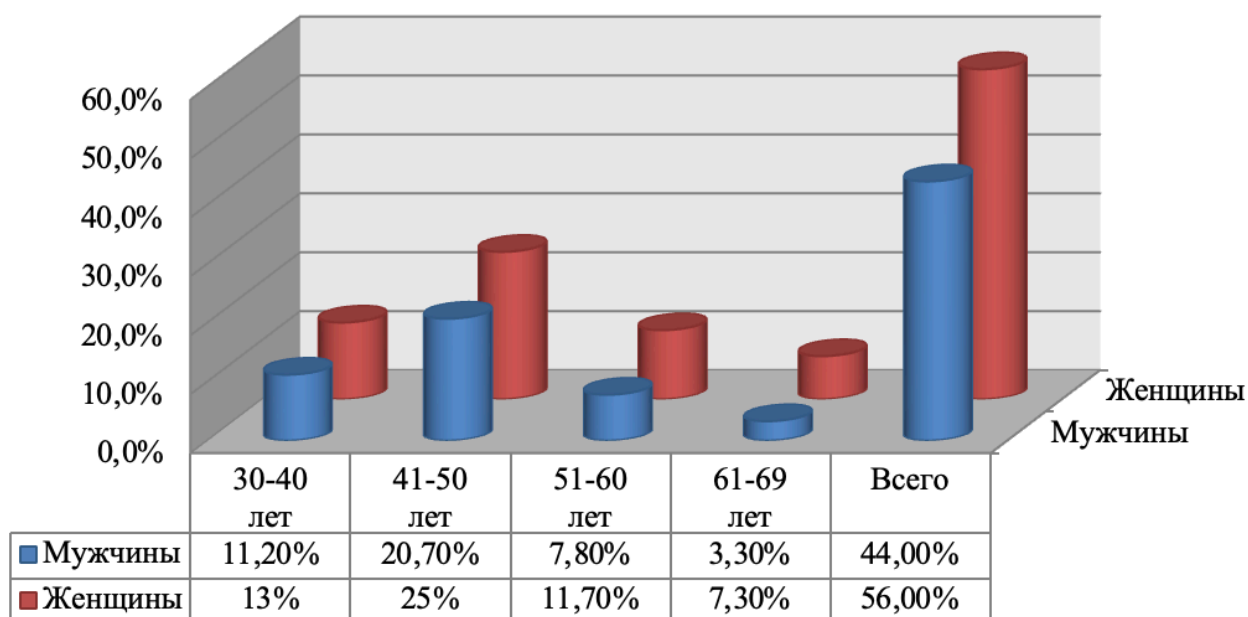


Рисунок 4 – Распределение больных псориазом по полу и возрасту

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. Дебют псориаза у обследованных чаще всего диагностировался в возрасте от 15 до 29 лет (57,3%), с первичной локализацией: верхние конечности (12-20%), туловище (21–35%), волосистая часть головы (42–70%). Дебют псориаза от 30 до 45 лет состоялся у 33,7% обследованных. У женщин раннее проявление псориаза наблюдались в более молодом возрасте, чем у мужчин. Средний возраст дебюта заболевания псориазом составил $25,2 \pm 3,5$ лет.

В среднем количество рецидивов в год – $3,4 \pm 0,5$. У 43 (71,7%) больных

ежегодно отмечалось по 2–3 рецидива. Таким образом, наиболее часто у больных псориаз возникал в первой половине жизни, что свидетельствует о преобладании среди пациентов псориаза I типа (Рисунок 5).

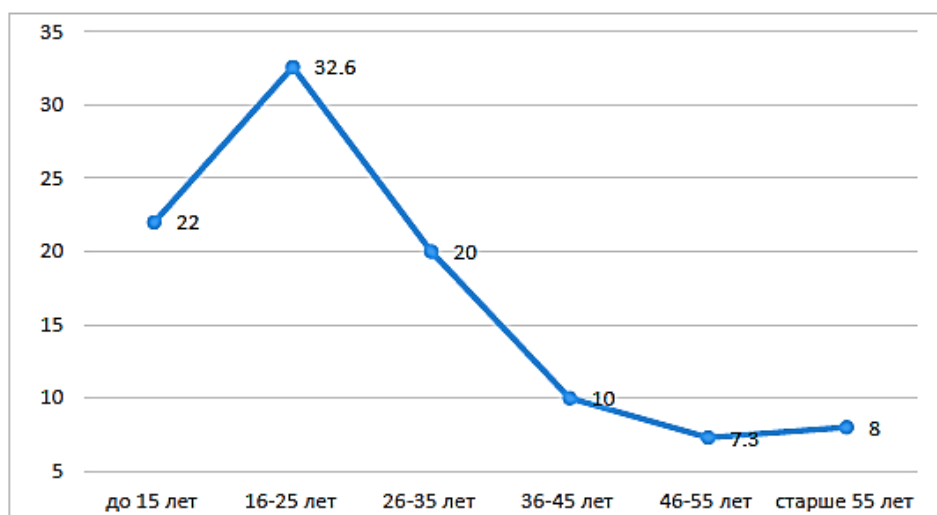


Рисунок 5 – Структура дебюта псориаза в разные возрастные периоды (%)

Наследственный анамнез был отягощен у 21 (42%) пациента: по линии матери – в 15,7%, отца – 16% и братьев/сестер – 13,3% случаев. Вредные привычки (курение) имелись у 15 (30 %) больных.

Среди провоцирующих факторов (Рисунок 6) пациентами были отмечены следующие: стрессы, психоэмоциональное напряжение – у 19 (38%) больных, обострение сопутствующих заболеваний – у 9 (18,3%), переохлаждение – у 3 (6%), инфекционные болезни – у 2 (4%), алкоголь – у 3 (6%). Оставшиеся 5 (10%) больных псориазом начало заболевания ни с чем не связывали. 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.

Клиническое обследование включало изучение дерматологического статуса.

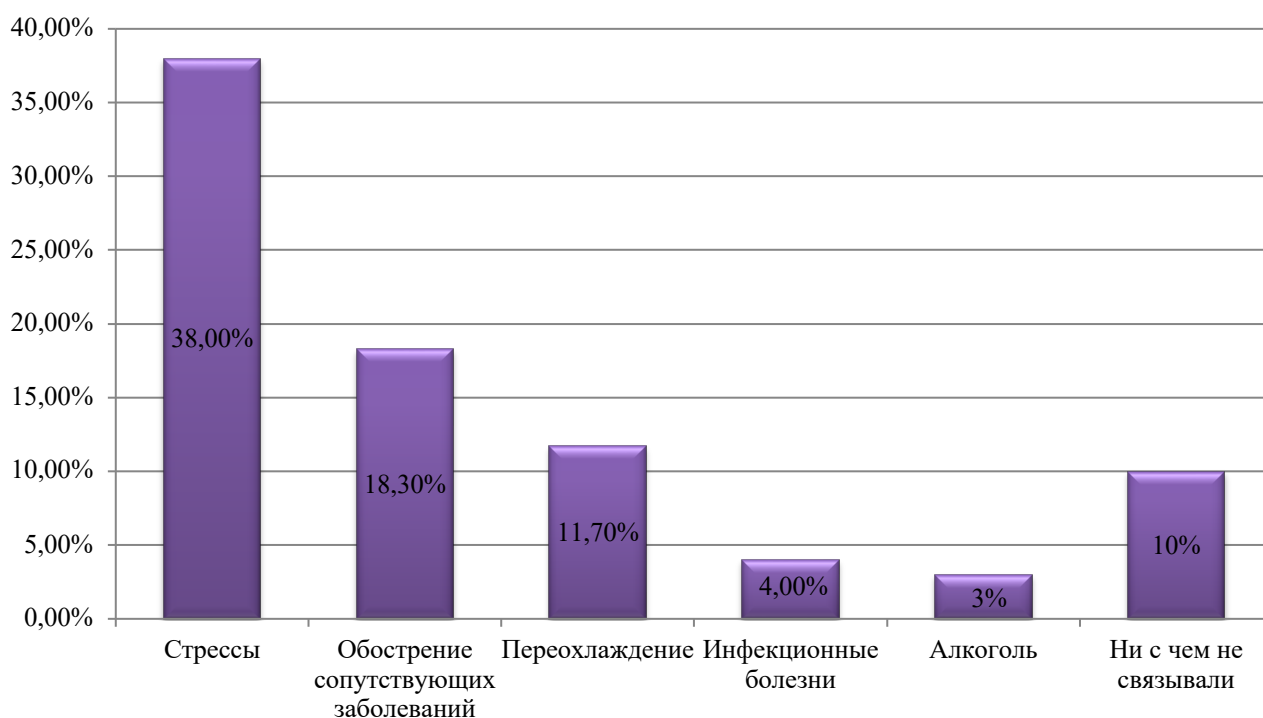


Рисунок 6 – Провоцирующие факторы у больных псориазом

У всех пациентов на момент осмотра была диагностирована стационарная стадия и зимняя форма заболевания. Поражение кожи носило распространенный характер в виде инфильтрированных бляшек (95,7%), единичных папул и бляшек (4,3%), средне- и крупнопластинчатого шелушения с поражением кожи верхних и нижних конечностей у 48 (96,3%) больных, туловища – у 39 (78%), волосистой части головы и лица – у 15 (30%), ладоней – у 3 (6%), ногтей – у 11 (22%) исследуемых с изменениями по типу «масляного пятна» или «наперстка».

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 – $34,4\pm 14,2$ (Рисунок 7, Рисунок 8). У 7 (28%) пациентов отмечалось поражение ногтей: показатель NAPSI составил $20,05\pm 1,40$.



Рисунок 7 – Пациент А. 65 лет, вульгарный псориаз средней степени тяжести – PASI 28



Рисунок 8 – Пациент Б. 38 лет, вульгарный псориаз тяжелой степени тяжести – PASI 39

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) (Рисунок 9, Рисунок 10). 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.



Рисунок 9 – Пациент Н. 47 лет, вульгарный псориаз средней степени тяжести – PASI 27



Рисунок 10 – Пациентка К. 43 года, вульгарный псориаз тяжелой степени тяжести – PASI 43

У 48,7% (n=12) больных первой группы и 47,3 % (n=11) второй группы интенсивность зуда соответствовала легкой степени, то есть пациенты предъявляли жалобы на генерализованный слабый или локальный заметный зуд. Жалобы на выраженный зуд, очень раздражающий, сильно влияющий на повседневную активность в дневное и ночное время, и очень сильный зуд, нарушающий повседневную активность, предъявляли 41,4% (n=10) пациентов первой группы и 44 % (n=11) второй группы. Интенсивность зуда соответствовала средней степени у 14,6% (n=3) у больных первой группы и у 16,1% (n=4) больных второй группы. Интенсивность зуда тяжелой степени выявлена у 26,8% (n=6) больных первой группы и 25,8% (n=5) больных второй группы. Средний индекс зуда по опроснику Пруриндекс составил $2,65 \pm 1,15$ балла в первой группе, во второй – $1,73 \pm 1,16$ балла. Ниже приведена диаграмма, иллюстрирующая структуры групп по уровню индекса Пруриндекс до лечения (95% ДИ для долей в группах 1 и 2 в один и тот же период практически полностью пересекаются (Рисунок 11)).

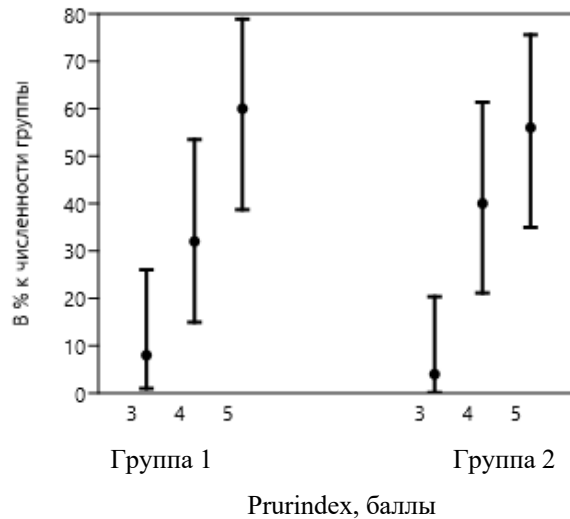


Рисунок 11 – Структура пациентов каждой группы по уровню Prurindex до лечения (0 недель) с 95% ДИ для долей

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 (Рисунок 12).

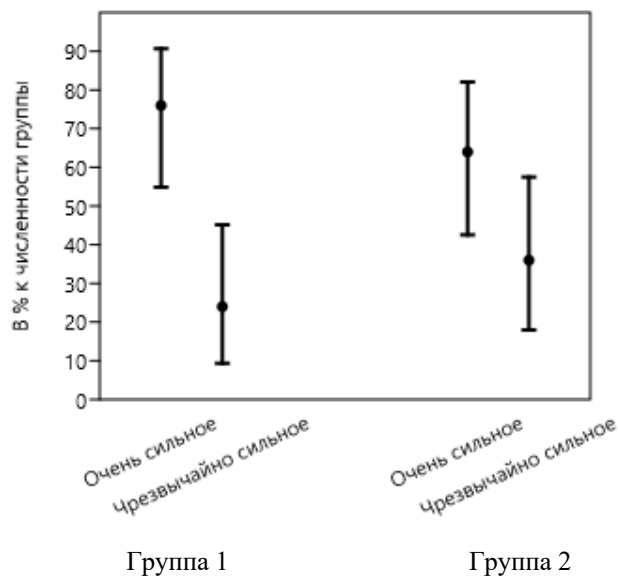


Рисунок 12 – Структура пациентов каждой группы по степени влияния заболевания на качество жизни (ДИКЖ) пациента до лечения с 95% ДИ для долей

Исследуемые больные имели резистентные к общепринятым стандартным

методам терапии клинические формы псориаза. Все пациенты получали предшествующую терапию как местную, так и системную [16].

По данным историй болезни все пациенты использовали мазевую терапию: кератолитические и кератопластические мази (2-5% салициловая мазь), редуцирующие, содержащие ихтиол, деготь, нафтаган, кортикостероидные мази, в том числе и комбинированные препараты с салициловой кислотой, мази, содержащие производные витамина D3.

Поскольку в исследование были включены пациенты с распространенными формами, некоторые из которых характеризовались частыми рецидивами и упорным течением заболевания, больным также ранее назначались системные препараты, в основном цитостатики (метотрексат), гораздо реже иммуносупрессоры (циклоспорин), кортикостероиды (дипроспан), ретиноиды (ацитретин). Практически все больные применяли физиотерапевтические методы лечения, такие как фотохимиотерапия (ПУВА-терапия), фототерапия УФБ-лучами узкого спектра 311нм, УФБ-терапия эксимерным лазером 308 нм (Рисунок 13, Таблица 3) [1].

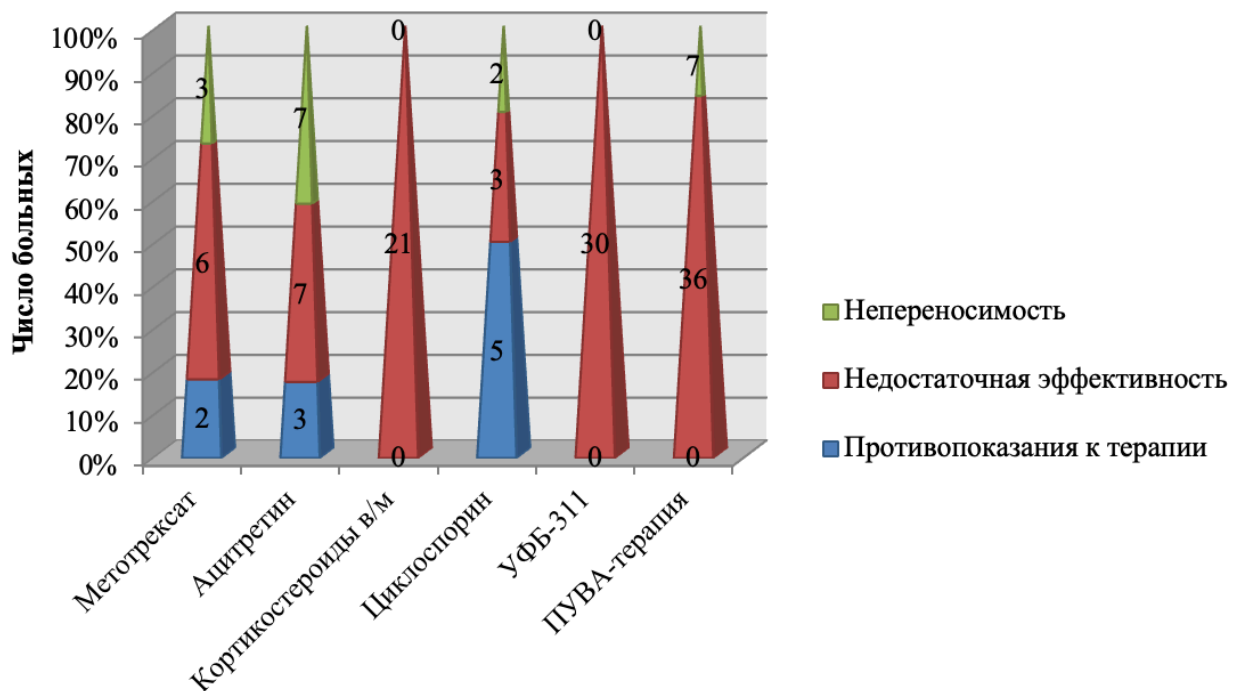


Рисунок 13 – Предшествующая терапия и ее эффективность у пациентов вульгарным псориазом

Таблица 3 – Предшествующая системная базисная терапия

Препараты	I-я группа (n=25)	II-я группа (n=25)
Метотрексат	23 (92,0%)	24 (96,0%)
Циклоспорин	1 (4,0%)	2 (8,0%)
Системные глюкокортикостероиды	5 (20,0%)	5 (20,0%)

3.2. Оценка результатов лечения больных псориазом

Полученные данные отражены в сводной таблице (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Группа I (секукинумаб)	Группа II (секукинумаб + метотрексат)
Возраст, лет, М±σ	37,7±3,23 лет	41,6±3,73 лет
Мужчины/женщины, n (%)	14/11 (56%/44%)	14/11 (56%/44%)
Средняя степень, n (%)	19 (76%)	18 (72%)
Тяжелая степень, n (%)	6 (24%)	7 (28%)
Средний показатель PASI, М±σ	29,65±7,1	31,67±6,3

При оценке степени тяжести кожного процесса у пациентов первой группы средней степени тяжести (76%, n=19) показатель индекса PASI составил 24,4±12,2, тяжелой (24%, n=6) степени – 34,4±14,2. У 7 (28%) пациентов отмечалось поражение ногтей: показатель NAPSI составил 20,05±1,40.

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

В результате проводимой терапии на протяжении всего курса отмечалось достоверное снижение показателей PASI, NAPSI и Пруриндекс в обеих группах.

До начала лечения средний показатель индекса PASI составил 29,65±7,1 у первой группы пациентов, 31,67±6,3 – у второй группы.

Стоит отметить, что через месяц после пяти инъекций подкожного введения по 300 мг у всех пациентов наблюдался практически полный регресс высыпаний, отсутствие новых элементов и зуда; на месте бывших высыпаний появлялась поствоспалительная гиперпигментация [9]. Нужно отметить, что уже через 4 недели терапии PASI 50 достигли 64,5% больных первой группы, PASI 75 – 35,5% соответственно (Рисунок 14, Рисунок 15); PASI 50 достигли 60% больных второй группы, PASI 75 – 40% соответственно (Рисунок 16, Рисунок 17).



А) PASI 37

Б) PASI 1

Рисунок 14 (А, Б) – Пациент В. (первая группа). Вульгарный псориаз, до и после лечения



А) PASI 28



Б) PASI 0

Рисунок 15 (А, Б) – Пациент А. (первая группа). Вульгарный псориаз, до и после лечения



А) PASI 29



Б) PASI 2

Рисунок 16 (А, Б) – Пациент Б. (вторая группа). Вульгарный псориаз, до и после лечения



А) PASI 43



Б) PASI 0

Рисунок 17 (А, Б) – Пациент К. (вторая группа). Вульгарный псориаз, до и после лечения

Анализируя эффект терапии пациентов первой группы, к 4-й неделе отмечалось уменьшение среднего значения показателей индекса PASI с $29,65 \pm 7,3$ до $9,2 \pm 5,4$ ($p < 0,01$), к 12-й – до $5,5 \pm 4,1$ ($p < 0,01$), что соответствовало клинической ремиссии (Рисунок 18).

Через 12 недель лечения секукинумабом (7 инъекций) у пациентов обеих групп сохранялась полная стойкая ремиссия заболевания: чистые кожные покровы, без высыпаний и шелушения, гиперпигментация полностью разрешилась, зуд отсутствовал. В клинических и биохимических анализах крови значимых отклонений не отмечалось [9].

В результате лечения индекса PASI 75 на 12-й неделе в первой группе достигли — 28% пациентов, PASI 90 — 48%, PASI 100 — 24% (Рисунок 18).

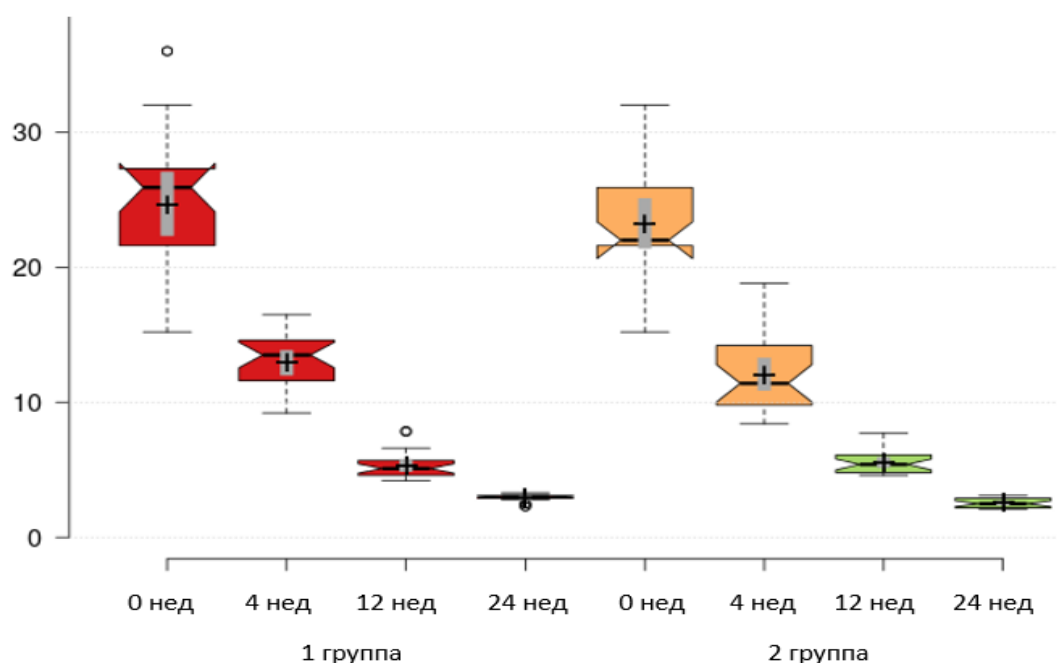


Рисунок 18 – Ящичные диаграммы показателя PASI в баллах на 0, 4, 12 и 24-й неделях лечения в каждой группе

Изменения показателей индекса PASI во второй группе (Секукинмаб + Метотрексат) уменьшались на протяжении всего исследования: с $31,67 \pm 6,3$ до $15,1 \pm 6,9$ ($p < 0,01$) к 4-й неделе, к 12-й – до $8,3 \pm 4,6$ ($p < 0,01$), что соответствовало клинической ремиссии. В результате терапии секукинумабом в сочетании с метотрексатом также было отмечено статистически значимое улучшение дерматологических индексов. В процессе лечения на 12-й неделе PASI 75 – у 22%, PASI 90 был у 49%, PASI 100 составлял у 29% пациентов второй группы.

На 24-й неделе PASI 90 зафиксирован у 69% пациентов первой группы, у 68% пациентов второй группы, PASI 100 – у 31% и 32% больных соответственно (Рисунок 14, Рисунок 15).

В результате проведенной терапии было отмечена редукция дерматологических индексов в обеих группах (Рисунок 18).

Ниже для иллюстрации отсутствия различий между группами по показателю PASI также приведена диаграмма средних значений с 95%-ми доверительными интервалами PASI в период терапии для обеих групп и наблюдения за ними. Точками на рисунке обозначены значения показателя для каждого пациента в группе (Рисунок 19).

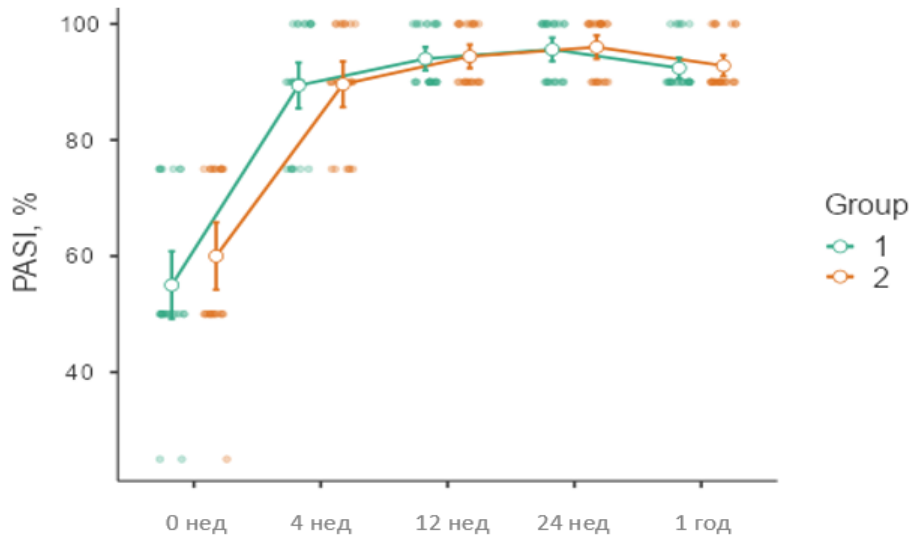


Рисунок 19 – Средние значения PASI, % с 95% ДИ в разные периоды времени в каждой группе

При оценке эффективности терапии выявлено достоверное снижение NAPSI в первой и второй группах на 24-й неделе – с $20,05 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$ до $21,09 \pm 1,4$ до $11,1 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) соответственно. Ниже приведены диаграммы динамики NAPSI у каждого пациента в обеих группах (Рисунок 20, Рисунок 21) [9].



А) NAPSI 25



Б) NAPSI 10

Рисунок 20 (А, Б) – Пациентка Н. (первая группа). Вульгарный псориаз, до и после лечения

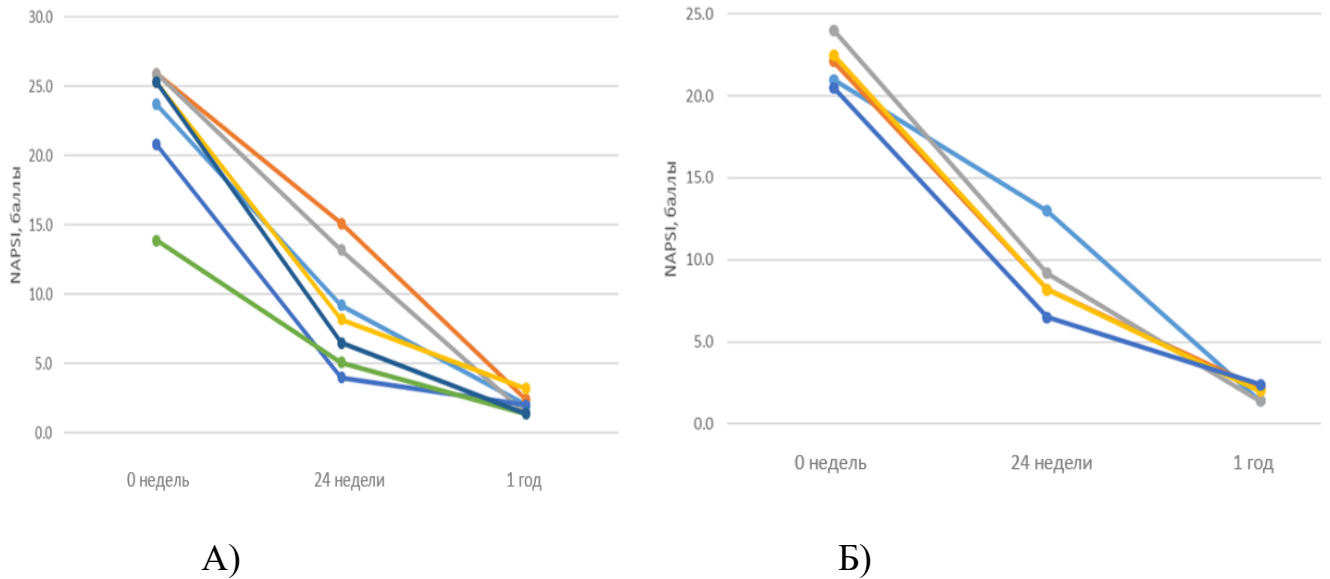


Рисунок 21 – Графики динамики показателей индекса NAPSИ у пациентов первой (А) и второй (Б) группы

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, $p \leq 0,01$ ($p = 0,01$, критерий Уилкоксона). Отмечено положительное влияние терапии в обеих группах на основной симптом «зуд», что подтверждается статистически достоверным снижением индекса зуда по опроснику Behavioral rating scores (BRS) до 0,20 балла и индекса Пруриндекс – до 0,23 балла (Рисунок 22).

Для определения оценки качества жизни больных вульгарным псориазом на 0, 4, 12, 24 неделях лечения применяли анкету-опросник Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [16].

До лечения у всех пациентов ДИКЖ был повышен и в среднем составлял $24,6 \pm 3,7$ балла, что свидетельствует о негативном влиянии заболевания на качество жизни пациентов с псориазом: у пациентов первой группы – $25,6 \pm 3,7$, второй – $23,3 \pm 3,7$.

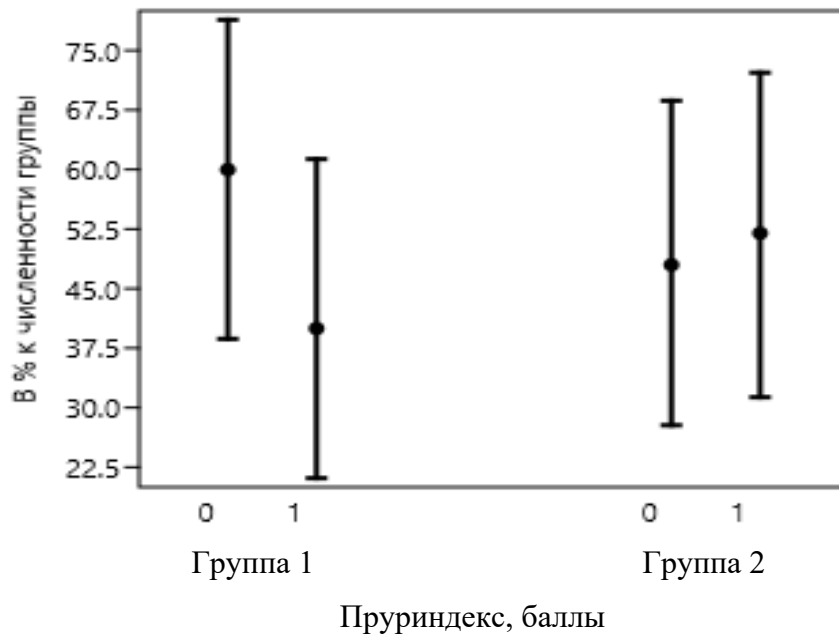


Рисунок 22 – Структура пациентов каждой группы по уровню Пруриндекс через 24 недели терапии с 95% ДИ для долей

Чрезвычайно сильное негативное влияние псориаза на жизнь отмечено у 16% (n=8), очень сильное негативное – у 50% (n=25), умеренное отрицательное – у 32% (n=16), небольшое негативное влияние – у 2,0% (n=1) больных. И только у 2% (n=1) пациентов заболевание не оказывало отрицательного эффекта на жизнь.

После проведенной терапии дерматологический индекс качества жизни в среднем составил $3,3 \pm 1,5$ балла. Не зафиксировано пациентов, у которых заболевание оказывало чрезвычайно сильное негативное влияние на жизнь, у 14% (n=7) – очень сильное негативное влияние, у 18% (n=9) – умеренное отрицательное влияние и у 56% (n=28) больных – небольшое негативное влияние. У 12% (n=6) пациентов заболевание не оказывало отрицательного эффекта на жизнь. После терапии у пациентов первой группы на 24-й неделе отмечалось снижение показателей ДИКЖ – 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 23).

Анализ составляющих интегрального индекса качества жизни продемонстрировал наибольшее улучшение у пациентов в самооценке симптомов/самочувствия. Анализ субъективных симптомов и интегрального

показателя качества жизни подтверждают эффективность терапии в обеих группах обследованных.

Учитывая эффективность лечения и улучшения показателей индекса ДИКЖ при применении препарата секукиумаба, наряду с высоким уровнем безопасности лечения, можно говорить об улучшении качества жизни пациентов. Терапия препаратом секукиумаб + метотрексат также продемонстрировала заметное улучшение качества жизни пациентов [10].

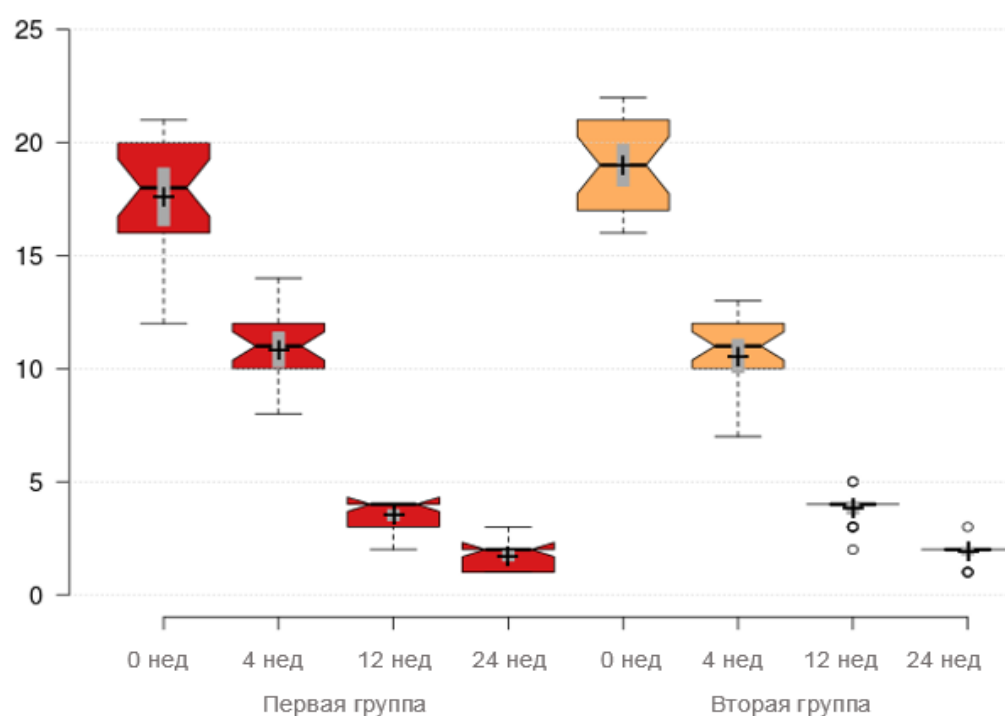


Рисунок 23 – Ящичные диаграммы ДИКЖ в баллах на 0, 4, 12 и 24-й неделе в каждой группе

Ниже представлены таблицы сопряженности показателей тяжести заболевания и периодов наблюдения, а также результаты расчета перестановочного критерия Фишера-Фримана-Холтона для каждого признака (Таблица 5, Таблица 6).

Таблица 5 – Таблица сопряженности недель наблюдения и ДИКЖ по категориям* в первой группе

Период	Число пациентов							
	0		4 недели		12 недель		24 недели	
Влияние на жизнь пациента	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности и группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ
Не влияет на жизнь пациента	0a	0 0 14	0a	0 0 14	0a	0 0 14	8b	16 32 52
Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента	0a	0 0 14	0a	0 0 14	25b	86 100 100	17c	48 68 84
Умеренное влияние на жизнь пациента	0a	0 0 14	12b	30 48 67	0a	0 0 14	0a	0 0 14
Очень сильное влияние на жизнь пациента	19a	57 76 89	13a	33 52 70	0b	0 0 14	0b	0 0 14
Чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента	6a	11 24 43	0a	0 0 14	0a	0 0 14	0a	0 0 14
Всего	25	100	25	100	25	100	25	100.0%

Примечание. *Различные буквенные индексы в одной строке показывают, что частоты статистически значимо различаются на уровне 0,05 (с поправкой Бонферрони на множественные сравнения), одинаковые индексы говорят об отсутствии различий

Значение критерия Фишера-Фримана-Холтона 166,86, наблюдаемое р-значение с 99% доверительным интервалом 0,000 0,000 0,0005. Значение коэффициента сопряженности Крамера с 95% ДИ (рассчитан методом бутстрап) 0,68 0,72 0,78. Таким образом, можно сделать вывод, что в первой группе в целом по периодам степень влияния заболевания на качество жизни пациентов статистически значимо различается на уровне значимости 0,005, эффект различий сильный.

Таблица 6 – Таблица сопряженности недель наблюдения и ДИКЖ по категориям* во второй группе

Период	Число пациентов							
	0		4 недель		12 недель		24 недели	
Влияние на жизнь пациента	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ	Человек	В % к численности группы с 95% ДИ
Не влияет на жизнь пациента	0a	0 0 14	0a	0 0 14	0a	0 0 14	3a	4 12 29
Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента	0a	0 0 14	0a	0 0 14	25b	86 100 100	22b	71 88 96
Умеренное влияние на жизнь пациента	0a	0 0 14	12b	30 48 67	0a	0 0 14	0a	0 0 14
Очень сильное влияние на жизнь пациента	16a	44 64 80	13a	33 52 70	0b	0 0 14	0b	0 0 14
Чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента	9a	20 36 56	0b	0 0 14	0b	0 0 14	0b	0 0 14
Всего	25	100	25	100	25	100	25	100

Примечание. *Различные буквенные индексы в одной строке показывают, что частоты статистически значимо различаются на уровне 0,05 (с поправкой Бонферрони на множественные сравнения), одинаковые индексы говорят об отсутствии различий

Значение критерия Фишера-Фримана-Холтона 141,68, наблюдаемое р-значение с 99% доверительным интервалом 0,000 0,000 0,0005. Значение коэффициента сопряженности Крамера с 95% ДИ (рассчитан методом бутстрап) 0,67 0,70 0,75. Таким образом, можно сделать вывод, что во второй группе по периодам наблюдения степень влияния заболевания на качество жизни пациентов статистически значимо различается на уровне значимости 0,005, эффект различий сильный.

Ниже представлена диаграмма долей различных категорий ДИКЖ по периодам (Рисунок 24).

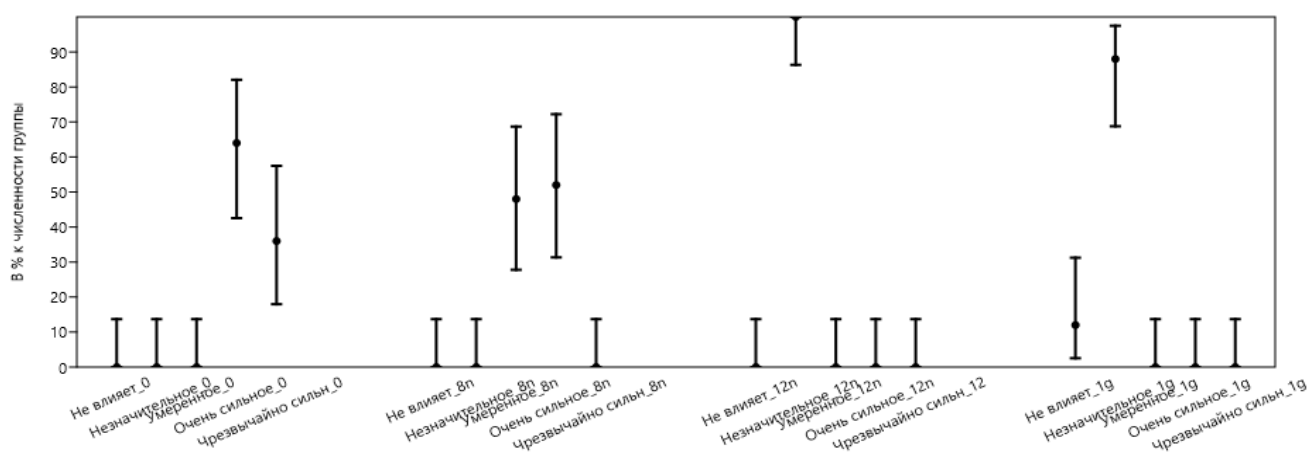


Рисунок 24 – Доли пациентов с разными категориями ДИКЖ во второй группе с 95% доверительными интервалами для долей

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение секукиумаба значительно улучшает качество жизни пациентов вульгарным псориазом (86,4% vs 68%), что подтверждается достижением клинической ремиссии или значительного улучшения кожного процесса и может служить критерием эффективности проведенной терапии.

Побочных эффектов в ходе проводимого лечения в первой группе, получавшей монотерапию, выявлено не было, переносимость лечения была удовлетворительной. Контроль лабораторных показателей крови и мочи в процессе не выявил никаких отклонений [9]. Во второй группе пациентов, получавших терапию препаратом секукиумаб в сочетании с метотрексатом, были выявлены побочные эффекты: у 5 (20%) дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 1 (4%) – незначительное увеличение уровней АЛТ и АСТ в крови, у 2 (8%) тромбоцитопения.

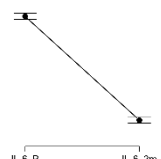
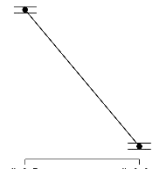
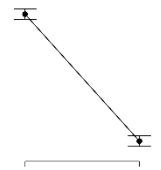
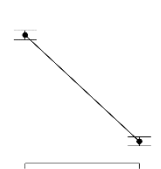
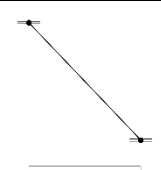
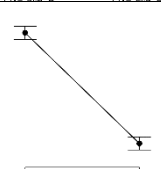
3.3. Динамика уровня циркулирующих цитокинов в процессе лечения

В современных исследованиях псориаз рассматривается как иммуноопосредованное заболевание кожи, которое отличается девиацией цитокинового профиля. Известно, что секукинумаб селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин ИЛ-17А, оказывает направленное действие на ИЛ-17 и ингибирование его взаимодействия с рецептором ИЛ-17, который экспрессируется различными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. В результате этого секукинумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей и снижает воздействие ИЛ-17А в аутоиммунные и воспалительные заболевания. В клинически значимых концентрациях секукинумаб достигает кожи, снижая концентрацию местных воспалительных маркеров. Прямым следствием лечения секукинумабом является снижение выраженности покраснения, уплотнения и шелушения, являющихся результатом псориазического поражения [23,80]. Следовательно, нам представляется важным изучение цитокинового статуса у больных псориазом до и после применения терапии препаратом секукинумаб в комбинации с метотрексатом.

Для патогенетического обоснования применения ингибитора ИЛ-17А в первой группе больных вульгарным псориазом, получавших секукинумаб в виде монотерапии, был изучен уровень следующих цитокинов в сыворотке крови (до и после 24-х недель терапии): ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ .

В группу контроля вошли 15 практически здоровых лиц без жалоб и хронических очагов инфекции на момент обследования. Полученные результаты отражены в Таблице 7, в которой приведены результаты расчетов парного t -критерия Стьюдента для всех цитокинов, а также размер стандартизированного эффекта различий по Коэну. Поскольку распределение абсолютного изменения показателя ИЛ-8 не соответствует нормальному, для него рассчитан также парный непараметрический критерий Вилкоксона. 95%-ые ДИ средних (медианных) значений вычислены методом бутстрап (Рисунок 25).

Таблица 7 – Динамика уровня цитокинов у больных вульгарным псориазом до и через 24 недели терапии во второй группе

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение	Средние значения ДО и через 3 месяца с 95%-ДИ
	Среднее/медианное* значение		Средняя/медианная* разность, MD	Стандартизированный эффект по Коэну, SES		
	До, M _B	Через 24 недели, M _A				
ИЛ-6	34,9 35,5 36,1	17,8 18,2 18,5	16,7 17,3 18,0	7,5 10,4 13,3	$3,3 \cdot 10^{-26}$	
ИЛ-8	58,0 58,5 59,1	30,4 31,1 31,9	26,5 27,5 28,3	9,0 12,8 16,3	$2,3 \cdot 10^{-28}$	
ИЛ-8*	58,2 58,3 60,2	29,7 30,8 32,9	26,8 28,3 28,4	—	$1,3 \cdot 10^{-5}$	
ИЛ-17	18,6 19,2 19,7	7,0 7,2 7,5	11,2 12,0 12,7	5,0 7,0 8,9	$4,5 \cdot 10^{-22}$	
ИЛ-22	68,6 69,4 70,2	47,3 48,0 48,7	20,1 21,4 22,7	4,9 6,9 8,8	$6,8 \cdot 10^{-22}$	
ФНО-α	131,2 131,7 132,3	52,0 52,8 53,7	77,8 78,9 80,0	21,7 30,7 39,1	$2,0 \cdot 10^{-37}$	
ИФН-γ	68,8 69,8 70,8	42,5 43,9 45,3	23,7 25,9 28,1	3,5 4,9 6,4	$1,4 \cdot 10^{-18}$	

Примечание. Единица измерения уровня цитокинов – пг/мл. $p < 0,01$ – в сравнении показателей основной группы с контрольной группой

Результаты Таблицы 7 показывают, что по всем цитокинам произошли высоко статистически значимые изменения через 3 месяца по сравнению с показателями до лечения. 95%-ые ДИ средней /медианной разности не накрывают нулевое значение, эффект различий чрезвычайно сильный.

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 ($p < 0,01$).

Согласно полученным данным, процесс хронического воспаления кожи сопровождается значительным повышением уровня провоспалительных (ИЛ6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ), что свидетельствует о выраженном системном воспалении и дисбалансе цитокиновой регуляции у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести (Рисунок 25).

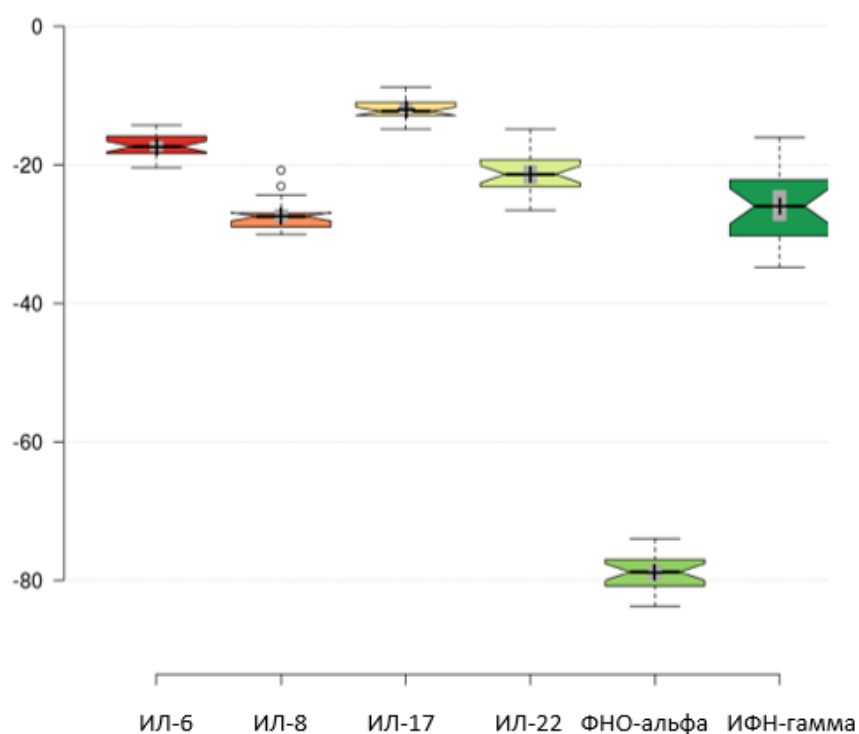


Рисунок 25 – Ящичные диаграммы абсолютных изменений уровня цитокинов у больных вульгарным псориазом до и после лечения

После проведенной терапии при анализе уровня провоспалительных цитокинов было выявлено достоверно значимое снижение по сравнению с исходным уровнем ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α ($p < 0,01$) (Рисунок 25, Таблица 7).

Таблица 8 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений цитокинов

Абсолютные изменения показателей			Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена	
			Коэффициент, r , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, ρ , с 95%-ным ДИ	р-значение
ИЛ-8	-	ФНО- α	0,05 0,40 0,65	0,048	-0,07 0,32 0,63	0,113
ИЛ-22	-	ИФН- γ	-0,57 -0,34 -0,04	0,095	-0,63 -0,42 -0,05	0,037

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 (Таблица 8, Рисунок 26).

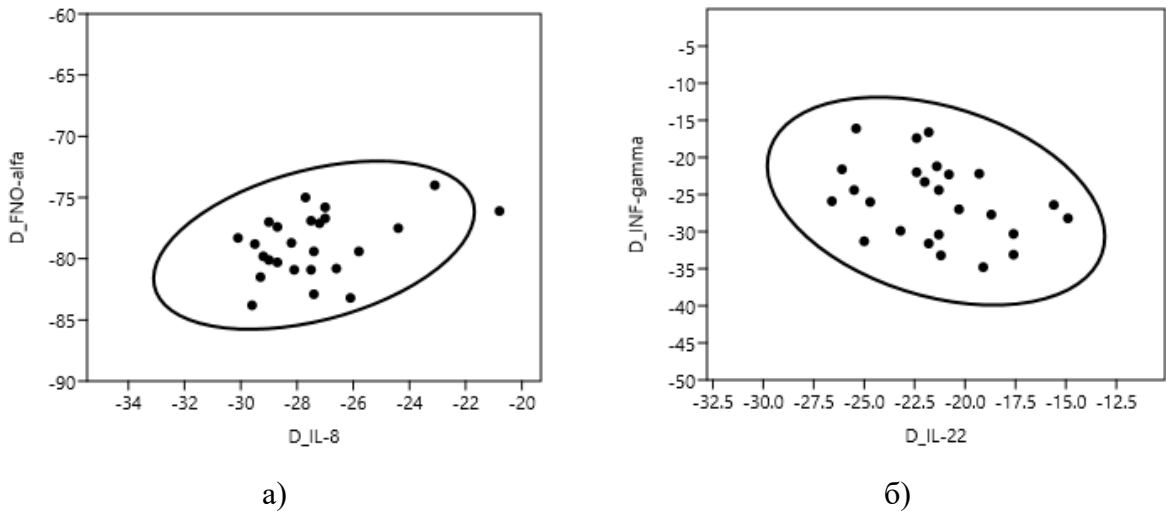


Рисунок 26 – Эллипсы рассеяния между абсолютными изменениями показателей ИЛ-8 и ФНО- α (а) и ИЛ-22 и ИФН- γ (б)

В Таблице 9 приведены описательные статистики всех количественных и категориальных показателей в первой группе за весь период лечения. Доверительные интервалы средних и медианных значений получены методом бутстреп.

Таблица 9 – Описательные статистики исследуемых индексов и цитокинов у пациентов первой группы

№ п/п	Показатель	Размах варьирования		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме с 95%-ным ДИ	Коэффициент вариации, CV, %
		Min	Max				
1.	IL-6, pg/ml	33,1	37,8	34,9 35,5 36,1	1,5	35,3 35,5 37,1	4,2
2.	IL-6_24 нед, pg/ml	16,6	19,5	17,8 18,2 18,5	0,9	17,7 18,1 19,2	5,1
3.	IL-8, pg/ml	55,5	60,8	58,0 58,5 59,1	1,5	58,2 58,3 60,2	2,6
4.	IL-8_24 нед, pg/ml	28,7	34,7	30,4 31,1 31,9	1,9	29,7 30,8 32,9	6,1
5.	IL-17, pg/ml	16,6	21,3	18,6 19,2 19,7	1,5	18,5 19,3 20,3	7,6
6.	IL-17_24 нед, pg/ml	5,9	8,5	7,0 7,2 7,5	0,7	6,8 7,2 7,5	10,3
7.	IL-22, pg/ml	65,1	72,5	68,6 69,4 70,2	2,1	68,4 69,4 71,6	3,1
8.	IL-22_24 нед, pg/ml	44,4	51,3	47,3 48,0 48,7	1,8	47,1 47,7 48,8	3,8
9.	FNO-α, pg/ml	129,1	133,7	131,2 131,7 132,3	1,4	131,4 131,8 133,0	1,1
10.	FNO- α _24 нед, pg/ml	48,9	55,8	52,0 52,8 53,7	2,2	52,2 53,5 54,7	4,1
11.	INF-γ, pg/ml	65	73,4	68,8 69,8 70,8	2,6	68,8 69,3 71,5	3,7
12.	INF- γ _24 нед, pg/ml	38,5	50	42,5 43,9 45,3	3,7	42,2 44,4 45,9	8,3
13.	DIKJ_0	12	21	16 18 19	3,1	17 18 21	17,5
14.	DIKJ_4 нед	8	14	10 11 12	1,9	11 11 12	17,2
15.	DIKJ_12 нед	2	4	3 4 4	0,6	4 4 4	16,6
16.	DIKJ_24 нед	1	3	2 2 2	0,5	2 2 2	31,5
17.	PASI_0	15,2	36,0	22,6 24,7 26,8	5,7	25,9 25,9 29,0	22,9
18.	PASI_4 нед	9,2	16,5	12,1 12,9 13,8	2,2	13,5 13,5 15,1	16,9
19.	PASI_12 нед	4,2	7,9	4,9 5,3 5,7	1,0	4,8 5,1 5,7	19,6
20.	PASI_20 нед	2,3	3,3	2,8 2,9 3,1	0,3	3,0 3,0 3,2	9,6
21.	NAPSI_0	13,9	25,9	19,7 23,0 25,4	4,4	25,3 25,3 25,9	19,1
22.	NAPSI_24 нед	4,0	15,1	6,0 8,8 11,6	4,1	6,5 8,2 15,1	47,0
23.	NAPSI_1 год	1,4	3,2	1,5 2,0 2,4	0,7	2,0 2,0 3,2	33,9
24.	PASI_0 нед, %	25	75	49 55 59	14	75 50 75	26,2
25.	PASI_4 нед, %	75	100	85 89 93	10	90 90 100	11,3
26.	PASI_12 нед, %	90	100	92 94 96	5	90 90 100	5,3
27.	PASI_24 нед, %	90	100	93 96 97	5	100 100 100	5,3
28.	PASI_1 год, %	90	100	90 92 94	4	100 90 100	4,7
29.	Prurindex_0	3	5	4 5 5	-	5 5 5	-
30.	Prurindex_4 нед	2	4	3 4 4	-	4 4 4	-
31.	Prurindex_12 нед	1	3	1 1 1	-	1 1 2	-
32.	Prurindex_24 нед	0	1	0 0 1	-	0 0 1	-

В Таблице 9 центральное значение – характеристика выборки, 95% ДИ – это оценка для генеральной совокупности (популяции). Следует обратить внимание на коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению): значение коэффициента, превышающее 40%, говорит о высокой вариации данного признака в группе.

Таким образом, определение уровня цитокинов в крови у больных псориазом после проведения лечения показало значительное снижение ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , что является важным патогенетическим обоснованием применения секукинумаба. Нормализация уровня цитокинов соответствовала клиническому улучшению течения кожного процесса, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

3.4. Результаты гистологического и иммуногистохимического метода исследования

Одной из задач, поставленной в работе, стало исследование гистологических, морфометрических и иммуногистохимических изменений в коже у больных псориазом в процессе лечения. Нами были изучены 20 биоптатов кожи 10 пациентов с вульгарным псориазом стационарной стадии, получавших секукинумаб. Биопсии проводились до и после 24-х недель лечения у одних и тех же больных [16].

У всех пациентов до лечения отмечалось статистически достоверное увеличение общей толщины эпидермиса, как в зоне акантотических выростов, так и в надсосочковой области ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (Таблица 10). Наибольшее утолщение эпидермиса наблюдалось в области акантотических выростов. Кератиноциты были обычных размеров. Акантотические выросты были вытянуты, в 3 (33%) биоптатах разветвлялись и соединялись между собой, наблюдался папилломатоз. При морфометрическом исследовании средние показатели высоты сосочков были статистически достоверно повышены по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Морфометрические показатели кожи у пациентов первой группы с вульгарным псориазом (стационарная стадия)

	Толщина эпидермиса акантотических выростов в мкм (общая)	Толщина эпидермиса в надсосочковой зоне в мкм (общая)	Высота сосочков в мкм	Количество клеток инфильтрата в п.зр.
Биоптаты кожи больных до лечения (n=10) С1	107,5±2,8	47,7±4,5	76,6±2,8	6,5±0,5
Биоптаты кожи больных после 24-х недель лечения (n=10) С2	32,9±3,5	32,4±3,3	27,6±2,3	1,8±0,4
Контроль (n=10) К	29,1±2,3	31,4±3,3	24,8±1,9	1,5±0,2
Р К-С1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Р С1-С2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Р Ск-С2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Во всех биоптатах был выявлен очаговый паракератоз, у 4 – очаговый гиперкератоз. Выраженность спонгиоза в шиповатом слое была незначительна. В 8 биоптатах зернистый слой был прерывистым, а в 2 наблюдениях отсутствовал. Во всех биоптатах определялся экзоцитоз единичных лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов по типу микроабсцессов Мунро (Рисунок 27). Содержание меланина в клетках базального слоя практически не отличалось от его содержания в неизменной коже. Количество капиллярных петель в сосочках было увеличено. В 4 биоптатах обнаруживались расширенные лимфатические капилляры. Воспалительная клеточная инфильтрация в сосочках была представлена в основном лимфоцитами с примесью макрофагов. Увеличение количества капилляров в поверхностном сосудистом сплетении обнаружили во всех наблюдениях. В 7 биоптатах выявлялась пролиферация эндотелия капилляров. Во всех наблюдениях определялся периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий в основном из лимфоцитов с примесью макрофагов и единичных нейтрофилов. Количество клеток воспалительного инфильтрата в поле зрения

статистически достоверно было увеличено по сравнению с нормой ($p < 0,001$) (Рисунок 27).

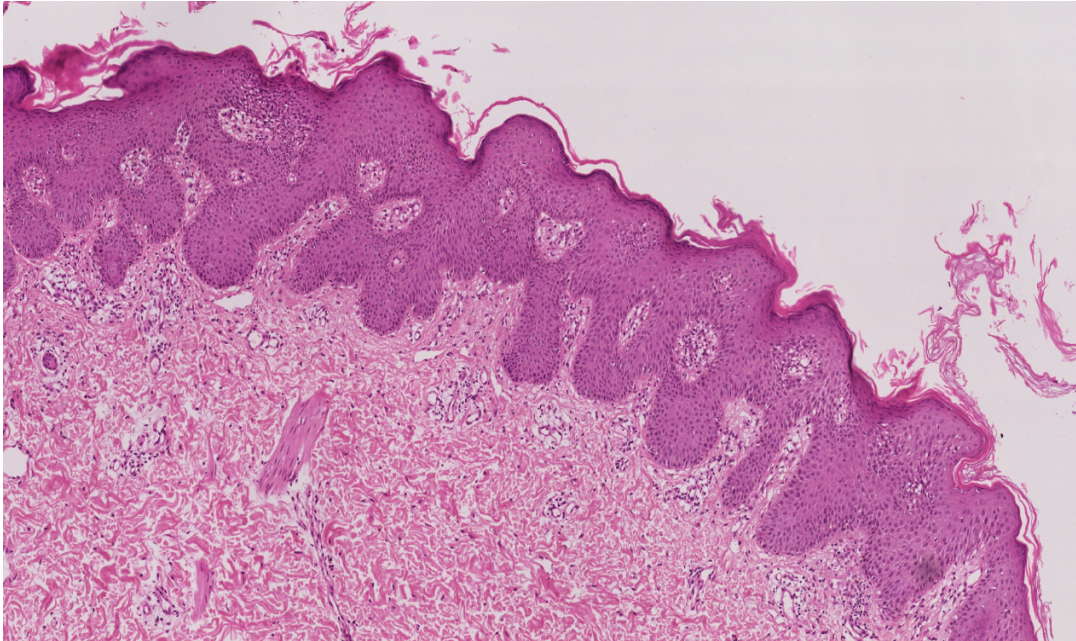


Рисунок 27 – Гистологические изменения в биоптате кожи больного вульгарным псориазом до терапии секукинумабом (очаговый гиперкератоз, булавовидный акантоз, паракератоз, микроабсцессы Мунро, папилломатоз, периваскулярный инфильтрат). Окраска гематоксилин-эозином, x200

При иммуногистохимическом исследовании пролиферативную активность клеток эпидермиса определяли с помощью маркера пролиферации Ki-67. Количество клеток базального слоя эпидермиса с ядерной экспрессией Ki-67 колебалось в различных биоптатах от 50 до 80%, что свидетельствовало о повышенной пролиферативной активности кератиноцитов. Одновременно выявлена ядерная экспрессия Ki-67 в 20–30% лимфоцитов дермального инфильтрата (Рисунок 30) [3].

Клетки воспалительного инфильтрата были представлены в основном CD3+ и CD45RO-положительными Т-лимфоцитами с темно-коричневым ободком вокруг цитоплазмы (Рисунок 28). Интенсивность экспрессии была выраженной. Около 20–30% от общего пула клеток инфильтрата было представлено макрофагами – клетками экспрессирующими CD68+, которые локализовались как в пределах воспалительного инфильтрата, так и в эпидермисе. Примесь CD20-положительных

В-лимфоцитов была незначительной. Доля CD8-положительных цитотоксических клеток от общего количества Т-лимфоцитов в инфильтрате сосочкового слоя дермы находилась в пределах от 30 до 35%. Соотношение CD4/CD8 составило 3/1. CD8 отрицательные Т-лимфоциты располагались также в сосочковом слое дермы и эпидермисе [3].

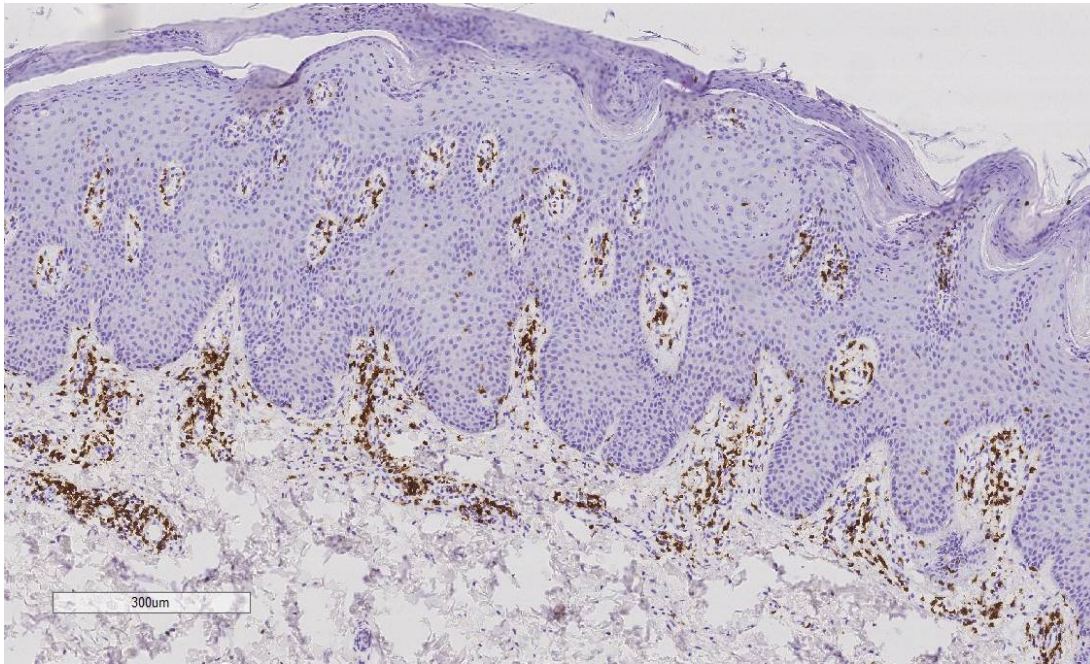


Рисунок 28 – Выраженная экспрессия CD3+ лимфоцитов в биоптате пораженной кожи у пациентов с вульгарным псориазом до лечения секукинумабом (x200)

При гистологическом исследовании после окончания терапии секукинумабом в биоптатах толщина эпидермиса достоверно уменьшалась ($p < 0,001$) и статистически достоверно не отличалась от контроля ($p > 0,05$). Роговой и зернистый слой были выражены во всех биоптатах. Паракератоз во всех наблюдениях отсутствовал. Во 2 биоптатах отмечался очаговый гиперкератоз. Высота сосочков достоверно уменьшилась почти в три раза ($p < 0,001$) по сравнению с нормой и не отличалась от нее ($p > 0,005$). Во всех биоптатах сосочки были сглажены. Количество капиллярных петель уменьшилось и соответствовало норме. Эндотелий большинства капилляров был вытянут, стенки склерозированы в 3 биоптатах. Плотность воспалительного инфильтрата статистически достоверно уменьшалась по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$) и не отличалась

от нормы ($p > 0,005$). В составе инфильтратов преобладающими клеточными элементами были лимфоциты. Воспалительный инфильтрат был скудным и располагался по ходу поверхностного сплетения. Отмечалось отсутствие нейтрофилов и интраэпидермально, и вокруг сосудов сосочкового слоя дермы (Рисунок 29).

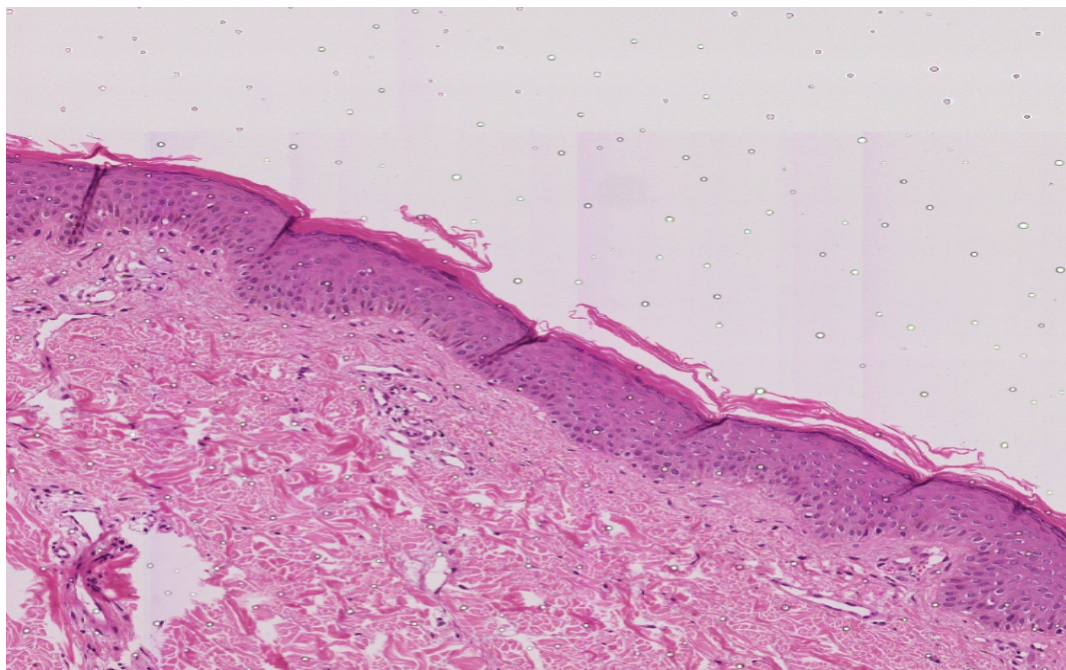


Рисунок 29 – Гистологические изменения в биоптате кожи больного псориазом после терапии секукинумабом (незначительный очаговый гиперкератоз, сглаживание сосочков, отсутствие микроабсцессов Мунро и паракератоза, скудный клеточный инфильтрат). Окраска гематоксилин-эозином, х200

Через 24 недели терапии иммуногистохимическое исследование продемонстрировало существенное снижение пролиферативной активности клеток эпидермиса.

В результате проведенной терапии наблюдалось существенное снижение пролиферативной активности кератиноцитов – Ki-67+-клеток (в 4 раза): положительная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена в 15–20% клеток (Рисунок 31). Экспрессия Ki-67 в клетках дермального инфильтрата отсутствовала.

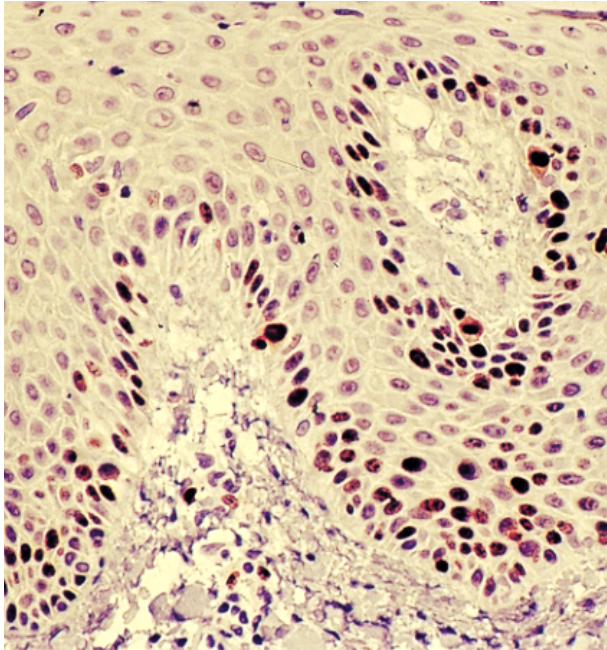


Рисунок 30 – Положительная иммуногистохимическая экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67 в клетках базального слоя эпидермиса до лечения секукинумабом (X400)

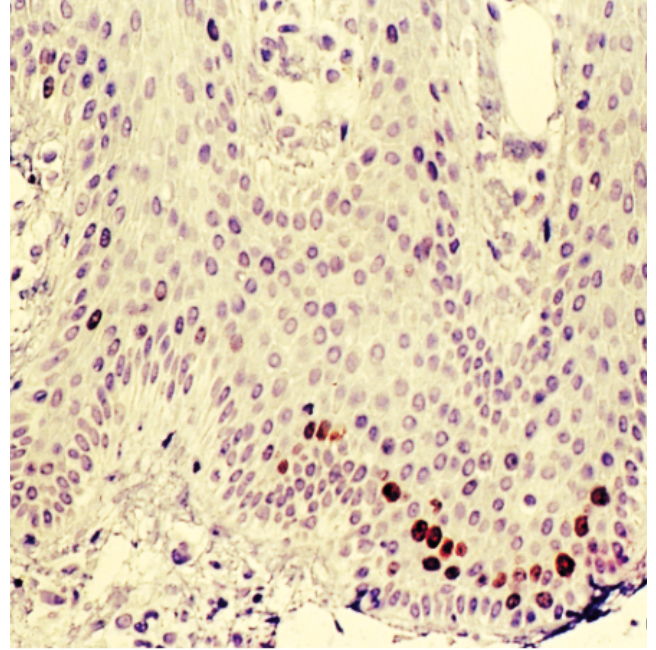


Рисунок 31 – Снижение экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 в клетках базального слоя эпидермиса после лечения секукинумабом (X400)

При изучении состава клеточных инфильтратов до 80% клеток являлись CD45RO-положительными, т.е. Т-лимфоцитами, при этом их количество было существенно снижено по сравнению с их содержанием до лечения. Определялась экспрессия единичных CD3+Т-лимфоцитов в дерме и эпидермисе. Количество макрофагов (клеток, экспрессирующих CD68+) было менее 20%, встречались единичные В-лимфоциты (CD20+). Количество CD4+ Т-хелперов в воспалительном инфильтрате уменьшалось, а число CD8+ лимфоцитов значительно увеличивалось, при этом изменялось соотношение Т-хелперов/Т-цитотоксических лимфоцитов (Рисунок 32).

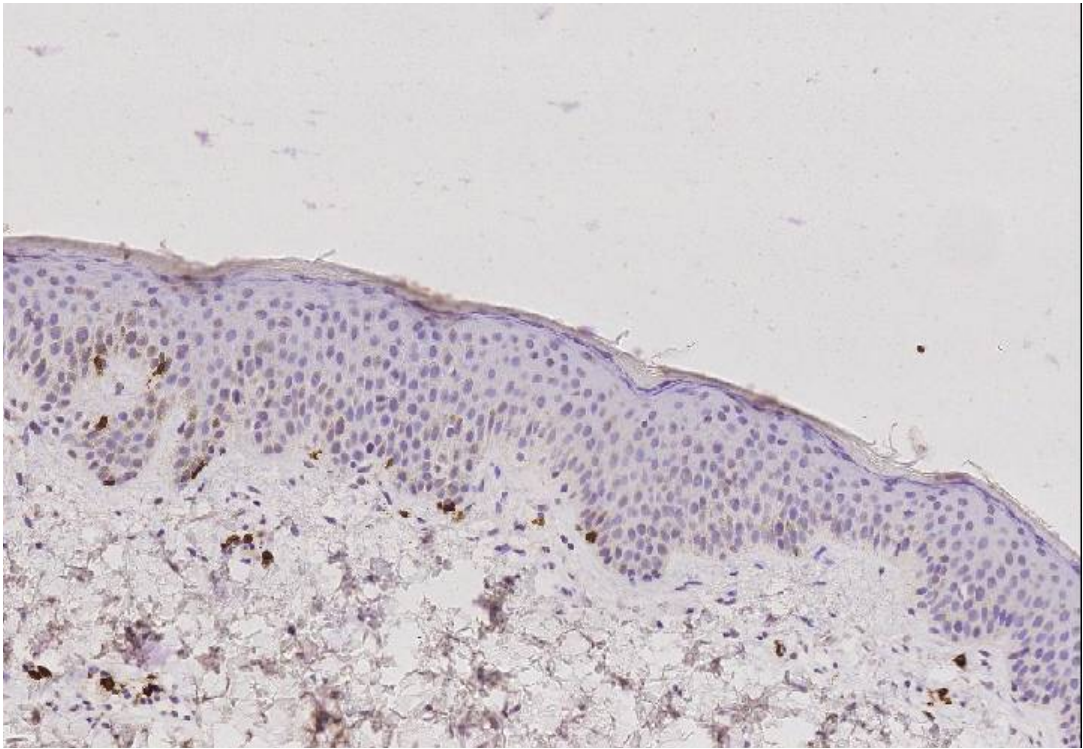


Рисунок 32 – Снижение экспрессии CD3+ лимфоцитов в биоптате у пациентов с псориазом после лечения секукинумабом на месте бывших высыпаний (x200)

Таким образом, 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 (Рисунок 29). Морфометрическое исследование подтвердило статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса, как в области акантоотических выростов, так и в надсосочковой зоне. Кроме того, статистически достоверно были снижены высота сосочков и количество клеток воспалительного инфильтрата.

Иммуногистохимическое исследование на фоне терапии выявило существенное уменьшение пролиферативной активности кератиноцитов Ki-67+ клеток до 15–20% (в 4 раза), а также уменьшение интенсивности воспалительной инфильтрации в виде снижения экспрессии CD3, CD45RO, CD68.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз является заболеванием, фактором протекания тяжести которого является степень поражения кожных покровов и ногтей. Развитие и прогрессирование псориазического процесса и связанных с псориазом коморбидностей во многом определяется своевременностью диагностики и лечения. От эффективности лечения псориаза напрямую зависит качество жизни пациента, его трудоспособность и социальная реализация [8].

В многочисленных исследованиях было показано, что преобладающей молекулярной основой псориазического воспаления является ФНО- α , который запускает гистопатологические изменения посредством гиперпролиферации эпидермальных кератиноцитов, а также активации антиген-презентирующих дендритных клеток, Т-лимфоцитов, эндотелиальных клеток и энтезосиновиоцитов [32,124].

В процессе трансформации кератиноциты инициируют продукцию аутоантител, которые, фиксируясь на них вместе с комплементом, продуцируют интерлейкин-1 (ИЛ-1), тем самым усиливая воспалительную реакцию. На ранних стадиях заболевания в пораженных участках кожи преобладает инфильтрат иммунокомпетентных клеток, в то время как клетки адаптивного иммунитета, такие как Т-лимфоциты, наблюдаются редко. За первой вспышкой быстро следует накопление в пораженной коже клеток Т-хелперов, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-17 и ИЛ-22, пересекающиеся с осью ИЛ-12/ИЛ-23 [48,124].

На поздних стадиях заболевания воспалительный процесс смещается в сторону классического иммунного ответа Th1-типа с преобладанием Th1-клеточных цитокинов, таких как ФНО- α и интерферон- γ (ИНФ- γ).

Таким образом, на своих начальных стадиях псориаз воспроизводит патогенетическую модель классических аутовоспалительных заболеваний, которые обусловлены мутациями генов, регулирующих врожденный иммунитет [76,95,102,125].

Стандартные методы лечения псориаза достаточно эффективны в отношении легких форм заболевания, однако имеют ограниченную эффективность в отношении тяжелых форм псориаза. Полученные за последние годы знания в области патофизиологии псориаза позволили разработать препараты биологической терапии, применение которых позволяет добиваться существенного эффекта (значений PASI90 или даже PASI100) у большей части пациентов с тяжелыми формами псориаза [8].

Одним из наиболее перспективных из существующих ныне препаратов является секукинумаб, который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к. Эффективность и безопасность препарата доказана в целом ряде крупных рандомизированных исследований II и III фазы [8]. Наиболее крупными из этих испытаний считаются исследования FIXTURE (n=1306), SCUPLTURE (n=965), ERASURE (n=738), CLEAR (n=669), TRANSFIGURE (n=198), SCALP (n=102), FEATURE (n=177), JUNCTURE (n=182), GESTURE (n=205) [9,136,142,148,149,158]. Стоит отметить, что результатами всех исследований является высокая эффективность секукинумаба [141].

На основании вышеизложенного целью нашего исследования явилось изучение эффективности ингибитора ИЛ-17А (секукинумаб) в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом с учетом цитокинового профиля, гистологических, морфометрических и иммуногистохимических изменений в коже и качества жизни у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

Исходя из цели, одной из задач стало изучение анамнестических данных и клинической характеристики больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с помощью индексов PASI, NAPSI, Пруриндекс и ДИКЖ.

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.

Дебют псориаза у обследованных чаще всего диагностировался в возрасте от 15 до 29 лет (57,3%), с первичной локализацией: верхние конечности (12–20%), туловище (21–35%), волосистая часть головы (42–70%). Дебют псориаза от 30 до 45 лет состоялся у 33,7% обследованных. У женщин раннее проявление псориаза наблюдались в более молодом возрасте, чем у мужчин. Средний возраст дебюта заболевания псориазом составил $25,2 \pm 3,5$ лет.

Следующей задачей нашей работы явилась оценка эффективности и переносимости монотерапии ингибитором ИЛ-17А (секукинумаб), а также в сочетании с метотрексатом больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, а также определение качества жизни у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с помощью Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне лечения [16].

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.

В первой группе больные получали монотерапию секукинумабом; нагрузочная доза препарата (инициация) проводилась на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующей поддерживающей дозой 1 раз ежемесячно, начиная с 4 недели. Каждая доза 300 мг включала две подкожные инъекции по 150 мг.

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 [22].

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.

Выявлено достоверное снижение NAPSI: 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 $3,1 \pm 2,6$. Доказано, что применение секукинумаба в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом значительно улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени.

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 секукинумаба отмечается значительное очищение кожных покровов и сокращение зуда [9]. Достижение выраженного терапевтического эффекта подтверждается редукцией всех применяемых индексов (PASI, NAPSИ, 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 противопсориазными генно-инженерными биологическими препаратами.

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

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 ИНФ- γ .

После проведенной терапии при анализе уровня провоспалительных цитокинов были выявлены достоверно значимое снижение по сравнению с исходным уровнем ИНФ- 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 удлиненными и отечными дермальными сосочками, повышенной васкуляризации дермы, лимфогистиоцитарной инфильтрации вокруг сосудов [14]. 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 секукиумаба, подтвержденная иммунологическим, 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 секукиумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукиумаба до 150 мг и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с монотерапией секукиумабом.

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 степенью 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 ИНФ- 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-альфа, 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, NAPSI, 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 секукиумаба 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 секукиумаба 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

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

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИФН (IFN) – интерферон

ПсА – псориатический артрит

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

CD (кластер дифференцировки) – маркер лимфоцитов

НК – натуральный киллер

Тх – Т-хелпер

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

Ki-67 – маркер пролиферативной активности клетки

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration)

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

УФА – ультрафиолетовое излучение диапазона А (320-400нм)

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

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

CCL20 – Хемокин (C-C мотив) лиганд 20

CXCL8 – Интерлейкин 8 (IL-8 или хемокин (мотив C-X-C) лиганд 8

IGA – оценочная шкала для общей тяжести (Investigator's Global Assessment scale)

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаранян, Л.Г. Оптимизация ведения больных вульгарным псориазом с учетом коморбидности, психического статуса и социально-экономического фактора: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Гаранян Лусинэ Гарегиновна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 149 с.
2. Губарь, Е.Ф. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите / Е.Ф. Губарь, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 5. – С. 667–670.
3. К вопросу о патогенезе псориаза / Я.И. Пинсон, С.И. Довжанский, А.М. Берщанская, О.Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 24–27.
4. Криницына, Ю.М. Опыт применения генно-инженерного биологического препарата секукинумаб у пациента с псориазом ногтей / Ю.М. Криницына, В.В. Онипчеко // РЖД. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 5. – С. 60–64.
5. Круглова, Л.С. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза / Л.С. Круглова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 2. – С. 5–12.
6. Лыткина, К.А. Безопасность биологических препаратов у пациентов с псориазом и псориатическим артритом: анализ данных регистров пациентов / К.А. Лыткина, Р.Р. Зянгилов // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 22. – С. 1511–1516.
7. Олисова, О.Ю. Современные методы лечения псориаза / О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, В.Б. Пинегин // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 9. – С. 483–484.
8. Олисова, О.Ю. Секукинумаб при лечении пациентов с рефрактерным псориазом / О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 1–2. – С. 51–55.

9. Олисова, О.Ю. Эффективность применения секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом / О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 9. – С. 6–10.
10. Олисова, О.Ю. Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей / О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе, М.А. Королева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 347–354.
11. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 11. – С. 17.
12. Петрова, Е.В. Фотохромотерапия в комплексном лечении псориаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Петрова Елена Вадимовна; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2021. – 181 с.
13. Пинегин, В.Б. Иммунопатогенетическое обоснование различных методов фототерапии больных псориазом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Пинегин Владимир Борисович; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2016. – 125 с.
14. Пинсон, И.Я. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция при фототерапии УФБ лучами (308 нм) эксимерным лазером: дис. ... док. мед. наук: 14.00.11 / Пинсон Игорь Яковлевич; ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. – Москва, 2006. – 183 с.
15. Свечникова, Е.В. Клинический случай: лечение пожилого пациента с распространенным вульгарным псориазом тяжелого течения генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаб / Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 8–2. – С. 113–117.
16. Свистунова, Д.А. Эффективность комбинированной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с учетом цитокинового профиля и патоморфологических изменений в коже: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Свистунова Дарья Андреевна;

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 160 с.

17. Свищенко, С.В. Персонализация антицитокиновой терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом иммунологических показателей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Свищенко Светлана Игоревна; Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2014. – 153 с.

18. Случай псориазической эритродермии и тяжелого коморбидного псориазического артрита / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Т.А. Белоусова, В.О. Никурадзе, В.В. Гудова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 1–2. – С. 15–23.

19. Терлецкий, О.В. Психологическая характеристика и психофармакотерапия больных псориазом / О.В. Терлецкий // Вестник психотерапии. – 2011. – № 39 (44). – С. 28–38.

20. Толмачева, Н.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / Н.В. Толмачева, А.С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–10. – С. 2118–2121.

21. Тюрин, В.П. Опыт применения моноклонального антитела к интерлейкину-17а (секукинумаб) при спондилоартритах в условиях реальной клинической практики / В.П. Тюрин, С.Ю. Давидьян, Н.А. Кирюхина // Терапия. – 2018. – № 4 (22). – С. 20–25.

22. Фармакоэкономическая оценка применения секукинумаба как препарата первой линии ГИБП у пациентов с псориазическим артритом / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликова, В.Г. Серпик [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 20–28.

23. Широкова, И. Псориаз: от симптомов к оптимальному лечению / И. Широкова // Ремедиум. – 2017. – № 11. – С. 39–42.

24. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis / U. Mrowietz, E.M. de Jong, K. Kragballe [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – № 28 (4). – P. 438–453.
25. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction / K.A. Papp, S. Tying, M. Lahfa [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – № 152 (6). – P. 1304–1312.
26. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis / A. Menter, S.R. Feldman, G.D. Weinstein [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2007. – № 56 (1). – P. 31.e1–15.
27. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis / G.G. Krueger, K.A. Papp, D.B. Stough [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – № 47 (6). – P. 821–833.
28. Aboobacker, S. Secukinumab / S. Aboobacker, H. Kurn, A.M. Al Aboud // In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537091/> (дата обращения: 26.01.2023)
29. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion / M.T. Goldfarb, C.N. Ellis, A.K. Gupta [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – № 18 (4 Pt 1). – P. 655–662.
30. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study / A. Asahina, H. Nakagawa, T. Etoh, M. Ohtsuki // *J Dermatol.* – 2010. – № 37 (4). – P. 299–310.
31. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial / A. Menter, S.K. Tying, K. Gordon [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – № 58 (1). – P. 106–115.
32. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis / S.R. Georgescu, M. Tampa, C. Caruntu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – № 20 (3). – P. 739.
33. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2(+) cells / A.J. da Silva, M. Brickelmaier, G.R. Majeau [et al.] // *J Immunol.* – 2002. – № 168 (9). – P. 4462–4471.

34. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis / M. Lebwohl, E. Christophers, R. Langley [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2003. – № 139 (6). – P. 719–727.
35. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective / F.B. Vincent, E.F. Morand, K. Murphy [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – № 72 (2). – P. 165–178.
36. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis / G. Sanclemente, R. Murphy, J. Contreras [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 2015 (11). – CD010017.
37. Arican, O. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O. Arican, M. Aral, S. Sasmaz, P. Ciragil // *Mediators Inflamm.* – 2005. – № 2005 (5). – P. 273–279.
38. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population / L.D. Sun, H. Cheng, Z.X. Wang [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – № 42 (11). – P. 1005–1009.
39. Barnas, J.L. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis / J.L. Barnas, C.T. Ritchlin // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2015. – № 41 (4). – P. 643–663.
40. Benhadou, F. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? / F. Benhadou, D. Mintoff, V. Del Marmol // *Dermatology.* – 2019. – № 235 (2). – P. 91–100.
41. Blauvelt, A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis / A. Blauvelt // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – № 15 (10). – P. 1413–1420.
42. Blauvelt, A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis / A. Blauvelt, A. Chiricozzi // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. – № 55 (3). – P. 379–390.
43. Boehncke, W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, M.P. Schön // *Lancet.* – 2015. – № 386 (9997). – P. 983–994.
44. Bovenschen, H.J. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp // *J Invest Dermatol.* – 2011. – № 131 (9). – P. 1853–1860.

45. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study / H. Nakagawa, H. Niino, K. Ootaki [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2016. – № 81 (1). – P. 44–52.
46. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype / M. Haroon, R. Winchester, J.T. Giles [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – № 75 (1). – P. 155–162.
47. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics / J.G. Sathish, S. Sethu, M.C. Bielsky [et al.] // *Nat Rev Drug Discov.* – 2013. – № 12 (4). – P. 306–324.
48. Christophers, E. Bimodal immune activation in psoriasis / E. Christophers, G. Metzler, M. Röcken // *Br J Dermatol.* – 2014. – № 170 (1). – P. 59–65.
49. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis / S. Kagami, H.L. Rizzo, J.J. Lee [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – № 130 (5). – P. 1373–1383.
50. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial / P. Gisondi, M. Del Giglio, C. Cotena, G. Girolomoni // *Br J Dermatol.* – 2008. – № 158 (6). – P. 1345–1349.
51. [Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis] / A. Kvist-Hansen, H. Kaiser, L. Skov, P.R. Hansen // *Ugeskr Laeger.* – 2018. – № 180 (2). – V07170526.
52. Comparing the Efficacy of Triamcinolone Acetonide Iontophoresis versus Topical Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate in Treating Nail Psoriasis: A Bilateral Controlled Clinical Trial / N. Saki, S. Hosseinpoor, A. Heiran [et al.] // *Dermatol Res Pract.* – 2018. – № 2018. – P. 2637691.
53. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials / C.E. Griffiths, K. Reich, M. Lebwohl [et al.] // *Lancet.* – 2015. – № 386 (9993). – P. 541–551.
54. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology / E. Daudén,

- L. Puig, C. Ferrándiz [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – № 30 (Suppl 2). – P. 1–18.
55. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients / L. Faerber, M. Braeutigam, G. Weidinger [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2001. – № 2 (1). – P. 41–47.
56. Danielsen, K. Increased risk of death in patients with psoriasis: disease or lifestyle? / K. Danielsen // *Br J Dermatol.* – 2019. – № 180 (1). – P. 3–4.
57. Di Cesare, A. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis / A. Di Cesare, P. Di Meglio, F.O. Nestle // *J Invest Dermatol.* – 2009. – № 129 (6). – P. 1339–1350.
58. Di Meglio, P. Psoriasis / P. Di Meglio, F. Villanova, F.O. Nestle // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2014. – № 4 (8). – P. a015354.
59. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients / J.E. Gudjonsson, A. Karason, E.H. Runarsdottir [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2006. – № 126 (4). – P. 740–745.
60. Dogra, S. Childhood psoriasis / S. Dogra, I. Kaur // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2010. – № 76 (4). – P. 357–365.
61. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan / Y.T. Chang, T.J. Chen, P.C. Liu [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2009. – № 89 (3). – P. 262–266.
62. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis / A. Menter, K. Gordon, W. Carey [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2005. – № 141 (1). – P. 31–38.
63. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study / S. Imafuku, M. Honma, Y. Okubo [et al.] // *J Dermatol.* – 2016. – № 43 (9). – P. 1011–1017.
64. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-

controlled trial (PHOENIX 1) / C.L. Leonardi, A.B. Kimball, K.A. Papp [et al.] // *Lancet*. – 2008. – № 371 (9625). – P. 1665–1674.

65. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) / K.A. Papp, R.G. Langley, M. Lebwohl [et al.] // *Lancet*. – 2008. – № 371 (9625). – P. 1675–1684.

66. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study / K.A. Papp, R.G. Langley, B. Sigurgeirsson [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2013. – № 168 (2). – P. 412–421.

67. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL) / T.F. Tsai, J.C. Ho, M. Song [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2011. – № 63 (3). – P. 154–163.

68. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS) / X. Zhu, M. Zheng, M. Song [et al.] // *J Drugs Dermatol*. – 2013. – № 12 (2). – P. 166–174.

69. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial / A. Igarashi, T. Kato, M. Kato [et al.] // *J Dermatol*. – 2012. – № 39 (3). – P. 242–252.

70. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment / T.C. Lucka, D. Pathirana, A. Sammain [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2012. – № 26 (11). – P. 1331–1344.

71. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE) / C. Paul, J.P. Lacour, L. Tedremets [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – № 29 (6). – P. 1081–1090.

72. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan / T.F. Tsai, T.S. Wang, S.T. Hung [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2011. – № 63 (1). – P. 40–46.

73. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial / S. Tying, A. Gottlieb, K. Papp [et al.] // *Lancet*. – 2006. – № 367 (9504). – P. 29–35.
74. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C.L. Leonardi, J.L. Powers, R.T. Matheson [et al.] // *N Engl J Med*. – 2003. – № 349 (21). – P. 2014–2022.
75. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan / R.P. Nair, T. Henseler, S. Jenisch [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 1997. – № 6 (8). – P. 1349–1356.
76. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome / A.V. Marzano, D. Fanoni, E. Antiga [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2014. – № 178 (1). – P. 48–56.
77. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis / J. Li, X. Chen, Z. Liu [et al.] // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. – 2007. – № 27 (3). – P. 330–332.
78. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial / C.L. Leonardi, K.A. Papp, K.B. Gordon [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2005. – № 52 (3 Pt 1). – P. 425–433.
79. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus / C.D. Veal, F. Capon, M.H. Allen [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2002. – № 71 (3). – P. 554–564.
80. Frieder, J. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis / J. Frieder, D. Kivelevitch, A. Menter // *Ther Adv Chronic Dis*. – 2018. – № 9 (1). – P. 5–21.
81. Gaffen, S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family / S.L. Gaffen // *Nat Rev Immunol*. – 2009. – № 9 (8). – P. 556–567.
82. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2013. – № 133 (2). – P. 377–385.

83. Gudjonsson, J.E. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis / J.E. Gudjonsson, A. Johnston, C.N. Ellis // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – № 67 (1). – P. 139–147.
84. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions / American Academy of Dermatology Work Group, A. Menter, N.J. Korman [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – № 65 (1). – P. 137–174.
85. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity / L.C. Tsoi, S.L. Spain, J. Knight [et al.] // *Nat Genet.* – 2012. – № 44 (12). – P. 1341–1348.
86. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis / R.C. Trembath, R.L. Clough, J.L. Rosbotham [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 1997. – № 6 (5). – P. 813–820.
87. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 130 (1). – P. 145–154.e9.
88. Impact of Having Family History of Psoriasis or Psoriatic Arthritis on Psoriatic Disease / D. Solmaz, S. Bakirci, G. Kimyon [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2020. – № 72 (1). – P. 63–68.
89. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database / G.A. Vena, G. Altomare, F. Ayala [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2010. – № 20 (5). – P. 593–598.
90. Increased risk for incident thyroid diseases in people with psoriatic disease: A cohort study / S.H. Wang, J. Wang, Y.S. Lin [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – № 80 (4). – P. 1006–1012.
91. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial / K. Reich, F.O. Nestle, K. Papp [et al.] // *Lancet.* – 2005. – № 366 (9494). – P. 1367–1374.

92. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – № 71 (1). – P. 141–150.
93. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis / S. Marrakchi, P. Guigue, B.R. Renshaw [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – № 365 (7). – P. 620–628.
94. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study / V.C. Ho, C.E. Griffiths, J. Berth-Jones [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – № 44 (4). – P. 643–651.
95. Kastner, D.L. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective / D.L. Kastner, I. Aksentijevich, R. Goldbach-Mansky // *Cell.* – 2010. – № 140 (6). – P. 784–790.
96. Kim, J. The immunopathogenesis of psoriasis / J. Kim, J.G. Krueger // *Dermatol Clin.* – 2015. – № 33 (1). – P. 13–23.
97. Kirkham, B.W. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis / B.W. Kirkham, A. Kavanaugh, K. Reich // *Immunology.* – 2014. – № 141 (2). – P. 133–142.
98. Kolls, J.K. Interleukin-17 family members and inflammation / J.K. Kolls, A. Lindén // *Immunity.* – 2004. – № 21 (4). – P. 467–476.
99. Lodén, M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders / M. Lodén // *Am J Clin Dermatol.* – 2003. – № 4 (11). – P. 771–788.
100. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL / K. Gordon, K. Papp, Y. Poulin [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – № 66 (2). – P. 241–251.
101. Markham, T. Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis / T. Markham, A. Watson, S. Rogers // *Clin Exp Dermatol.* – 2002. – № 27 (2). – P. 111–114.
102. Marzano, A.V. Pathogenesis of Psoriasis: Focus on Autoinflammation / A.V. Marzano, F. Derlino, E.F. Berti // *Dermatopathology (Basel).* – 2018. – № 5 (1). – P. 14–15.

103. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis / A.M. Lin, C.J. Rubin, R. Khandpur [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – № 187 (1). – P. 490–500.
104. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis / J.Y. Ryoo, H.J. Yang, E. Ji, B.K. Yoo // *Ann Pharmacother.* – 2016. – № 50 (5). – P. 341–351.
105. Michalek, I.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis / I.M. Michalek, B. Loring, S.M. John // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – № 31 (2). – P. 205–212.
106. Mylonas, A. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon / A. Mylonas, C. Conrad // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 2746.
107. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis / X. Chen, M. Yang, Y. Cheng [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 10. – CD009481.
108. Nestle, F.O. Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N Engl J Med.* – 2009. – № 361 (5). – P. 496–509.
109. Ogdie, A. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence / A. Ogdie, J.M. Gelfand // *Curr Rheumatol Rep.* – 2015. – № 17 (10). – P. 64.
110. Oral fumaric acid esters for psoriasis / A. Atwan, J.R. Ingram, R. Abbott [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 2015 (8). – CD010497.
111. O’Rielly, D.D. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis / D.D. O’Rielly, P. Rahman // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2015. – № 41 (4). – P. 623–642.
112. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis / P.C. Res, G. Piskin, O.J. de Boer [et al.] // *PloS One.* – 2010. – № 5 (11). – P. e14108.
113. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study / V.S. Mendes, L.O.M. Cota, A.A. Costa [et al.] // *J Periodontol.* – 2019. – № 90 (4). – P. 358–366.

114. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis / M. Lebwohl, B. Stober, A. Menter [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – № 373 (14). – P. 1318–1328.
115. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis / A. Reich, Z. Adamski, G. Chodorowska [et al.] // *Dermatol Rev.* – 2018. – № 105 (2). – P. 225–243.
116. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management / D.J. Pithadia, K.A. Reynolds, E.B. Lee, J.J. Wu // *J Dermatolog Treat.* – 2019. – № 30 (5). – P. 435–440.
117. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 76 (3). – P. 377–390.
118. Psoriasis and skin pain: real-life effectiveness of calcipotriol plus betamethasone dipropionate in aerosol foam formulation / L. Gallo, M. Megna, T. Cirillo [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – № 33 (7). – P. 1312–1315.
119. Psoriasis in special localizations / K. Dopytalska, P. Sobolewski, A. Błaszczak [et al.] // *Reumatologia.* – 2018. – № 56 (6). – P. 392–398.
120. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction / R.S. Stern, T. Nijsten, S.R. Feldman [et al.] // *J Investig Dermatol Symp Proc.* – 2004. – № 9 (2). – P. 136–139.
121. Psoriasis: Psychosomatic, somatopsychic, or both? / C.W. Kwon, R.G. Fried, Y. Nousari [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2018. – № 36 (6). – P. 698–703.
122. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study / H. Yeung, J. Takeshita, N.N. Mehta [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. – № 149 (10). – P. 1173–1179.
123. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A. Lowes, T. Kikuchi, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2008. – № 128 (5). – P. 1207–1211.
124. Psoriatic Disease 10 Years Later / R. Scarpa, F. Caso, L. Costa [et al.] // *J Rheumatol.* – 2017. – № 44 (9). – P. 1298–1301.

125. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation / A.V. Marzano, A. Borghi, P.L. Meroni, M. Cugno // *Br J Dermatol.* – 2016. – № 175 (5). – P. 882–891.
126. Raaby, L. Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting / L. Raaby, C. Zachariae, M. Østensen // *Acta Derm Venereol.* – 2017. – № 97 (4). – P. 426–432.
127. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis / A.V. Powles, C.M. Hardman, W.M. Porter [et al.] // *Br J Dermatol.* – 1998. – № 138 (3). – P. 443–449.
128. Rendon, A. Psoriasis Pathogenesis and Treatment / A. Rendon, K. Schäkel // *Int J Mol Sci.* – 2019. – № 20 (6). – P. 1475.
129. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies / C. Ryan, N.J. Korman, J.M. Gelfand [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – № 70 (1). – P. 146–167.
130. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis / I.M. Haugh, A.K. Preston, D.N. Kivelevitch, A.M. Menter // *Drug Des Devel Ther.* – 2018. – № 12. – P. 3879–3883.
131. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study / C.F. Paul, V.C. Ho, C. McGeown [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2003. – № 120 (2). – P. 211–216.
132. Rønholt, K. Old and New Biological Therapies for Psoriasis / K. Rønholt, L. Iversen // *Int J Mol Sci.* – 2017. – № 18 (11). – P. 2297.
133. Role of Galphaq in pathogenesis of psoriasis, a new mechanism about the immune regulation in psoriasis / H. Qian, M. Wang, Y. Wang [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2019. – № 68. – P. 185–192.
134. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial / K.A. Papp, R. Bressinck, S. Fretzin [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2006. – № 45 (5). – P. 605–614.
135. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / I.B. McInnes, P.J. Mease, B. Kirkham [et al.] // *Lancet.* – 2015. – № 386 (9999). – P. 1137–1146.

136. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE) / A. Blauvelt, J.C. Prinz, A.B. Gottlieb [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2015. – № 172 (2). – P. 484–493.
137. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study) / R. Bissonnette, T. Luger, D. Thaçi [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – № 32 (9). – P. 1507–1514.
138. Secukinumab improves psoriasis symptoms in patients with inadequate response to cyclosporine A: A prospective study to evaluate direct switch / M. Ohtsuki, A. Morita, A. Igarashi [et al.] // *J Dermatol.* – 2017. – № 44 (10). – P. 1105–1111.
139. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study / P. Rich, B. Sigurgeirsson, D. Thaci [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – № 168 (2). – P. 402–411.
140. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis / P.J. Mease, I.B. McInnes, B. Kirkham [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – № 373 (14). – P. 1329–1339.
141. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials / R.G. Langley, B.E. Elewski, M. Lebwohl [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – № 371 (4). – P. 326–338.
142. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial / D. Thaçi, A. Blauvelt, K. Reich [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – № 73 (3). – P. 400–409.
143. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study / A. Blauvelt, K. Reich, T.F. Tsai [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 76 (1). – P. 60–69.e9.
144. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis / P.C. van de Kerkhof, C.E. Griffiths, K. Reich [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – № 75 (1). – P. 83–98.e4.

145. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Psoriatic Arthritis: Long-Term (4-Year) Data from a Phase 3 Study / I.B. McInnes, A.J. Kivitz, P. Nash [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – № 70 (Suppl 10). [Электронный ресурс]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-of-active-psoriatic-arthritis-long-term-4-year-data-from-a-phase-3-study/> (дата обращения: 26.01.2023)
146. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE) / U. Mrowietz, C.L. Leonardi, G. Girolomoni [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – № 73 (1). – P. 27–36.e1.
147. Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: Week 80 results from the TRANSFIGURE study / K. Reich, P. Arenberger, U. Mrowietz [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 76 (6). – AM232.
148. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial / A. Gottlieb, J. Sullivan, M. van Doorn [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 76 (1). – P. 70–80.
149. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept / B. Strober, A.B. Gottlieb, B. Sherif [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 76 (4). – P. 655–661.
150. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis / S.B. Yilmaz, N. Cicek, M. Coskun [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2012. – № 304 (6). – P. 465–469.
151. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis / H. Takahashi, H. Tsuji, Y. Hashimoto [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2010. – № 35 (6). – P. 645–649.
152. Singh, K. Cyclosporine for Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Adults: A Review of Clinical Effectiveness and Safety / K. Singh, C. Argáez // Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018.

153. Szczerkowska-Dobosz, A. [Subcutaneous methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis treatment] / A. Szczerkowska-Dobosz // *Wiad Lek.* – 2016. – № 69 (4). – P. 675–679.
154. Tan, C.S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis / C.S. Tan, I.J. Koralnik // *Lancet Neurol.* – 2010. – № 9 (4). – P. 425–437.
155. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva): mechanisms of action / D. Jullien, J.C. Prinz, R.G. Langley [et al.] // *Dermatology.* – 2004. – № 208 (4). – P. 297–306.
156. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways / K.E. Nograles, L.C. Zaba, E. Guttman-Yassky [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – № 159 (5). – P. 1092–1102.
157. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis / E.G. Harper, C. Guo, H. Rizzo [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2009. – № 129 (9). – P. 2175–2183.
158. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study / J. Bagel, K.C. Duffin, A. Moore [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – № 77 (4). – P. 667–674.
159. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2013. – № 133 (1). – P. 17–26.
160. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review / P. Fleming, J. Kraft, W.P. Gulliver, C. Lynde // *J Cutan Med Surg.* – 2015. – № 19 (5). – P. 450–456.
161. THU0437 Secukinumab for The Treatment of Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness Results versus Licensed Biologics and Apremilast from A Network Meta-Analysis / I.B. McInnes, P. Nash, C. Ritchlin [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – № 75 (Suppl 2). – P. 348–349.

162. Topical Corticosteroid Concerns Among Parents of Children with Psoriasis versus Atopic Dermatitis: A French Multicenter Cross-Sectional Study / S. Moawad, E. Mahé, H. Aubert-Wastiaux [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2018. – № 19 (2). – P. 261–265.
163. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review / A. Mason, J. Mason, M. Cork [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – № 69 (5). – P. 799–807.
164. Topical treatments for scalp psoriasis / J.G. Schlager, S. Rosumeck, R.N. Werner [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – № 2 (2). – CD009687.
165. Torii, H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / H. Torii, H. Nakagawa, Japanese Infliximab Study investigators // *J Dermatol Sci.* – 2010. – № 59 (1). – P. 40–49.
166. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study / J. Berth-Jones, C.A. Henderson, C.S. Munro [et al.] // *Br J Dermatol.* – 1997. – № 136 (4). – P. 527–530.
167. Ungprasert, P. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis / P. Ungprasert, C. Thongprayoon, J.M. Davis 3rd // *Semin Arthritis Rheum.* – 2016. – № 45 (4). – P. 428–438.
168. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for treating psoriasis? / R.L. Pacheco, N.D. Hosni, C.O.C. Latorraca [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2018. – № 136 (4). – P. 354–360.