

ЛИТЕРАТУРА

1. Parks W.C., Wilson C.L., Lopes-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(8): 617—29.
2. Hijova E. Matrix metalloproteinases: their biological function and clinical implications. *Bratisl. Lek. Listy.* 2005; 106(3): 127—32.
3. Elkington P.T., O'Kane C.M., Friedland J.S. The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142(1): 12—20.
4. Manicone A.M., McGuire K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008; 19(1): 34—41.
5. Van Den Steen P.E., Wuyts A., Husson S.J., Proost P., Van Damme J., Opdenakker G. Gelatinase B/MMP-9 and neutrophil collagenase/MMP-8 process the chemokines human GCP-2/CXCL6, ENA-78/CXCL5 and mouse GCP-2/LIX and modulate their physiological activities. *Eur. J. Biochem.* 2003; 270(18): 3739—49.
6. Ichikawa Y., Ishikawa T., Momiyama N., Kamiyama M., Sakurada H., Matsuyama R., et al. Matrilysin (MMP-7) degrades VE-cadherin and accelerates accumulation of beta-catenin in the nucleus of human umbilical vein endothelial cells. *Oncol. Rep.* 2006; 15(2): 311—5.
7. Meijer M.J., Mieremet-Ooms M.A., van der Zon A.M., van Duijn W., van Hogezaand R.A., Sier C.F., et al. Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn's disease phenotype. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39(8): 733—9.
8. Stähle-Bäckdahl M., Sandstedt B., Bruce K., Lindahl A., Jiménez M.G., Vega J.A., López-Otín C. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed during human fetal ossification and re-expressed in postnatal bone remodeling and in rheumatoid arthritis. *Lab. Invest.* 1997; 76(5): 717—28.
9. Newby A.C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationships to atherosclerotic plaque instability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(12): 2108—14.
10. Rodriguez J.A., Orbe J., Paramo J.A. Metalloproteases, vascular remodeling, and atherothrombotic syndromes. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60(9): 959—67.
11. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases in venous tissue remodeling and varicose vein formation. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2008; 6(3): 158—72.
12. Vasku V., Bienertova Vasku J., Slonková V., Kanková K., Vasku A. Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2009; 301(6): 467—73.
13. Lee S.E., Lew W. The increased expression of matrix metalloproteinase-9 messenger RNA in the non-lesional skin of patients with large plaque psoriasis vulgaris. *Ann. Dermatol.* 2009; 21(1): 27—34.
14. Flisiak I., Zaniewski P., Chodynicka B. Plasma TGF-beta1, TIMP-1, MMP-1 and IL-18 as a combined biomarker of psoriasis activity. *Biomarkers.* 2008; 13(5): 549—56.
15. Feliciani C., Vitullo P., D'orazi G., Palmirotta R., Amerio P., Pour S.M., et al. The 72-kDa and the 92-kDa gelatinases, but not their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2, are expressed in early psoriatic lesions. *Exp. Dermatol.* 1997; 6(6): 321—7.
16. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001; 25(4): 402—8.
17. Fanjul-Fernández M., Folgueras A.R., Cabrera S., López-Otín C. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1803(1): 3—19.
18. Fleischmajer R., Kuroda K., Hazan R., Gordon R.E., Lebowitz M.G., Sapadin A.N., et al. Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115(5): 771—7.
19. Пирюзян Э.С., Соболев В.В., Абдеев П.М., Золотаренко А.Д., Николаев А.А., Саркисова М.К. и др. Изучение молекулярных механизмов патогенеза иммуноопосредованных воспалительных заболеваний на примере псориаза. *Acta Naturae.* 2009; 3: 139—50.
20. Соболев В.В., Золотаренко А.Д., Соболева А.Г., Елкин А.М., Ильина С.А., Серов Д.Н. и др. Влияние экспрессии гена FOSL1 транскрипционного фактора AP-1 на псориазический процесс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2010; 150(11): 564—7.
21. Соболев В.В., Золотаренко А.Д., Соболева А.Г., Саутин М.Е., Ильина С.А., Саркисова М.К. и др. Экспрессия гена FOSL1 при псориазе и атеросклерозе. *Генетика.* 2010; 46(1): 104—10.
22. Gonsky R., Deem R., Hughes C., Targan S.R. Activation of the CD2 pathway in lamina propria T cells up-regulates functionally active AP-1 binding to the IL-2 promoter, resulting in messenger RNA transcription and IL-2 secretion. *J. Immunol.* 1998; 160(10): 4914—22.
23. Chandrasekar B., Mummidi S., Mahimainathan L., Patel D.N., Bailey S.R., Imam S.Z., et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappaB- and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(22): 15099—109.

Поступила 12.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.517-085.373

Антицитокиновая терапия тяжелых форм псориаза

Г.Н. Тарасенко, С.А. Белякин, Н.Н. Рыжман, Ю.В. Кузьмина

ФГКУ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого (начальник — проф. С.А. Белякин) Минобороны России, Красногорск, Московская область

Авторы приводят данные антицитокиновой терапии тяжелых форм псориаза в многопрофильном учреждении. Представлен опыт применения инфликсимаба и устекинумаба у 8 и 2 пациентов соответственно. Показано развитие анафилактикоидной реакции у пациента после введения инфликсимаба. Установлено, что устекинумаб открывает новую страницу в терапии тяжелых форм псориаза и является перспективным препаратом антицитокиновой терапии, в том числе при непереносимости или неэффективности инфликсимаба.

Сведения об авторах:

Тарасенко Григорий Николаевич — канд. мед. наук, доцент (drtarasenko@yandex.ru); Белякин Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, проф.; Рыжман Николай Николаевич — канд. мед. наук; Кузьмина Юлиана Валентиновна — врач высшей категории.

Ключевые слова: псориаз, антицитокиновая терапия, моноклональные антитела, фактор некроза опухоли α , интерлейкины

ANTICYTOKINE THERAPY FOR SEVERE PSORIASIS FORMS

G.N.Tarasenko, S.A.Belyakin, N.N.Ryzhman, Yu.V.Kuzmina

Anticytokine therapy for severe psoriasis forms was carried out in an inpatient setting. Infliximab and ustekinumab were used in 8 and 2 patients, respectively. One patient developed an anaphylactic reaction in response to infliximab. Ustekinumab opens new vistas in therapy for severe psoriasis forms and is a first-line drug in anticytokine therapy, including cases with infliximab intolerance or inefficiency.

Key words: psoriasis, anticytokine therapy, monoclonal antibodies, tumor necrosis factor- α , interleukins

В структуре хронических заболеваний кожи псориаз является одним из наиболее распространенных, по-прежнему представляя актуальную проблему медицины. Имеется большое количество данных, указывающих на то, что псориаз — это мультифакторное заболевание с высокой долей генетической компоненты и разнообразных нарушений на многих уровнях гомеостаза [1]. Современный уровень знаний определяет псориаз как системную болезнь, включающую комплекс взаимообусловленных патогенетических звеньев, среди которых большое значение придают иммунологическим и обменным нарушениям [1—3].

Псориазом страдают по разным данным от 2 до 7% жителей планеты. В настоящее время его рассматривают как аутоиммунный, генетически детерминированный хронический дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Однако причины возникновения псориаза до сих пор не установлены. Известно более 100 пусковых (триггерных) факторов, которые способствуют возникновению псориаза у лиц с генетической предрасположенностью [4].

В последние годы в Российской Федерации отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе среди лиц молодого возраста, увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм дерматоза, повышение частоты поражения суставов, что обуславливает учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации [5—7]. Псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов. Изменения, связанные с физическими и моральными страданиями больных, сходны с изменениями при других серьезных заболеваниях, таких как рак, заболевания сердца, сахарный диабет, артрит, гипертоническая болезнь и депрессия [8].

Клинические проявления псориаза разнообразны: от единичных высыпаний на коже до выраженных изменений кожных покровов (в том числе ладонно-подошвенных зон), ногтевых пластин и поражения суставов.

Важным направлением исследований патогенеза псориаза стало изучение иммунных механизмов. В основе нарушений иммунного статуса при псориазе лежат интерлейкинзависимые иммунодефицитные состояния [9]. Цитокины — интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и другие — вызывают актива-

цию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения кожи псориазом [10]. Принятие тезиса аутоиммунной природы псориаза дали старт бурному развитию генно-инженерных биотехнологий, что позволило кардинальным образом пересмотреть отношение к терапии этого заболевания, и прежде всего его тяжелых форм.

Актуальным направлением при псориазе стала антицитокиновая терапия биологическими агентами, которую рассматривают как терапию XXI века. Разработка новых биологических подходов к лечению псориаза основана на более глубоком понимании его патогенеза. Количество новых биологических препаратов, изучаемых на разных стадиях клинических испытаний, с каждым годом увеличивается.

В медицинской практике лечения псориаза первым антицитокиновым препаратом стал инфликсимаб. В Российской Федерации он официально разрешен к применению у больных псориазом с артритом с 2005 г., а псориазом средней и тяжелой степени — с 2006 г. Инфликсимаб представляет собой IgG1-химерные моноклональные антитела (АТ), которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% из мышинового. Инфликсимаб образует устойчивые соединения с ФНО α , существенно снижая его функциональную активность.

Начиная с мая 2006 г. под нашим наблюдением находятся 8 больных различными формами псориаза, получающие антицитокиновую терапию. Основными критериями назначения инфликсимаба были тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, поражение суставов, а также отсутствие противопоказаний для назначения инфликсимаба. Лечение проводили по общепринятой схеме, которая включала 3 инфузии препарата из расчета 5 мг на 1 кг массы тела, введенных исходно, через 2 и 6 нед. У всех больных, получавших инфликсимаб, отмечали положительный эффект в виде исчезновения чувства утренней скованности суставов и восстановление безболезненных активных и пассивных движений в суставах. Кожные проявления после введения препарата стабилизировались, уменьшались гиперемия, инфильтрация и шелушение.

У некоторых больных кожные изменения начали разрешаться после 2-й инфузии. Переносимость препарата в целом была хорошей, однако у 1 из пациентов (рис. 1) на фоне 2-й инфузии развилась анафилактикоидная реакция (появилась одышка, затрудненное дыхание, слезотечение, отечность в области лица), введение препарата прекратили, а реакцию купировали внутривенным введением преднизолона.



Рис. 1. Больной Р., 31 год. Реакция на введение инфликсимаба.

Устекинумаб — наиболее современный биологический препарат антицитокинового ряда, применяемый в каждом отделении госпиталя с недавнего времени в терапии тяжелых форм псориаза, содержащий моноклональные АТ к ИЛ-12 и ИЛ-23 [11, 12]. Препарат содержит только человеческие моноклональные АТ, которые отличаются высокой специфичностью и аффинностью к вышеуказанным ИЛ, подавляя опосредованное ими воспаление. При псориазе устекинумаб вводят подкожно в дозе 45 мг, если масса тела пациента не более 100 кг, и в дозе 90 мг, если она превышает 100 кг. Среди антицитокиновых препаратов устекинумаб наиболее удобен в

применении: согласно режиму дозирования, его следует применять по схеме 0-я и 4-я неделя, затем 1 раз через каждые 12 нед. Устекинумаб зарекомендовал себя как низко иммуногенный препарат, так было показано, что только у 5% пациентов, получающих его, формируются АТ на его введение. Для сравнения: в клинических исследованиях инфликсимаба АТ к инфликсимабу определяли у 14—24% пациентов. Известно, что иммуногенность может снижать ответ на терапию при длительном использовании препарата.

С 2011 г. в каждом отделении госпиталя мы применили устекинумаб в качестве монотерапии у 2 мужчин в возрасте 31 и 51 год с распространенной формой вульгарного псориаза. Длительность заболевания составила 5 и 27 лет соответственно.

Предшествующая традиционная терапия, предусматривающая включение инфликсимаба, у этих пациентов оказалась малоэффективной. Всем пациентам до начала лечения и перед каждым введением устекинумаба проводили объективное клиническое обследование, общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование иммунного статуса, регистрировали показания электрокардиограммы.

Устекинумаб вводили в дозе 45 мг подкожно исходно, через 4 нед и далее 1 раз в 12 нед. У всех больных уже после 1-й инъекции препарата наблюдали клиническое улучшение в виде регресса высыпаний, на 10-е сутки уменьшались шелушение и экссудативные явления, исчезал венчик гиперемии вокруг папул и бляшек, появлялся псевдоатрофический ободок Воронова, уменьшалась инфильтрация элементов. Переносимость *устекинумаба* в целом была хорошей, побочных эффектов не зарегистрировали.



Рис. 2. Больной А., 51 год. Клинические проявления псориаза. а–в — до лечения устекинумабом; г–д — после лечения устекинумабом (3 инъекции).

Клинический пример.

Больной А., 51 год, болен псориазом с 1984 г., лечился неоднократно амбулаторно и стационарно по поводу распространенной, трудно поддающейся лечению формы заболевания с временным положительным эффектом.

Во время стационарного лечения в 2008 г. на фоне лечения с применением системных глюкокортикостероидов, плазмафереза, дезинтоксикационной терапии высыпания на коже частично разрешились. Однако в связи с торпидным течением дерматоза и медленным разрешением элементов был назначен курс инъекций метотрексата по 15 мг внутримышечно. После 2-й инъекции у пациента выявили признаки токсического гепатита, что послужило поводом для отмены цитостатика.

В течение 2010—2011 гг. пациент получил 8 инфузий инфликсимаба с хорошим клиническим эффектом. Очередное обострение процесса наступило в ноябре 2011 г. после острой респираторной инфекции. Дерматологический статус при поступлении в отделение: на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностях множество инфильтративных папул, сливающихся в крупные бляшки, покрытых геморрагическими корочками, крупными чешуйками. На кистях и стопах на фоне выраженной инфильтрации множественные трещины и корочки. Ногтевые пластины кистей, стоп изменены по типу масляного пятна, подногтевой гиперкератоз. Дермографизм красный, нестойкий. Субъективно — выраженный зуд, болезненность. В общеклинических, биохимических и иммунологических показателях отметили следующие отклонения: ускорение СОЭ до 25 мм/ч, повышение протромбинового индекса до 125% (норма 70—120%), содержание фибриногена до 5,16 г/л (норма 2—4 г/л) и С-реактивного белка до 12 мг/л (норма до 6 мг/л).

Последующие 2 инфузии инфликсимаба положительно эффекта не дали, кожный процесс распространялся (рис. 2, а—в), и пациенту 18.01.12 ввели 45 мг устекинумаба.

Разрешение клинических проявлений отметили на 1-й неделе после введения препарата, значительно уменьшились шелушение и экссудативные явления, исчез венчик гиперемии вокруг папул и бляшек, на 3-й неделе появился псевдоатрофический ободок Воронова.

После 3-й инъекции устекинумаба клинические проявления псориаза полностью разрешились. Все клинические, биохимические и иммунологические показатели крови нормализовались.

Результаты лечения представлены на рис. 2, г—е. Переносимость устекинумаба в целом была хорошей, побочных эффектов не зарегистрировали.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- терапия антицитокиновыми препаратами — перспективное направление в лечении тяжелых форм псориаза;
- длительные эффекты данных препаратов, их безопасность требуют дальнейшего изучения и наблюдения в ряде клинических исследований;
- отсутствие эффекта от лечения инфликсимабом, обусловленное, вероятно, высокой иммуногенностью химерных АТ в большинстве случаев можно установить на 3—6-м месяце антицитокиновой терапии;

- появление новых препаратов для биологической терапии псориаза, таких как устекинумаб, с другим механизмом действия на ключевые звенья иммунопатогенеза открывает новую страницу в лечении тяжелых форм этого заболевания;

- устекинумаб является перспективным препаратом как при выборе антицитокиновой терапии, так и при переносимости или неэффективности инфликсимаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косинец В.Н. Сочетанная иммунокорригирующая терапия аутологичными иммуноцитокинами и сывороткой крови в комплексном лечении больных распространенным псориазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
2. Новичкова Е.Н. Технологии доказательной медицины в повседневной практике врача. Качество жизни. М.: Медицина; 2003: 77—88.
3. Прокопенко Ю.И. Оценка эффективности профилактики экологически обусловленных изменений здоровья. Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. 2001; 4: 16—9.
4. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориагический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия; 2007.
5. Кубанова А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья населения (статья научного редактора). В кн.: Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. 7—10 июня 2005 г., Москва. М.; 2005; т. 1: 3.
6. Кунгуров Н.В., Гришаева Е.В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. Задачи и перспективы оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В кн.: Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25—28 сентября 2007 г. СПб.; 2007: 18.
7. Мартынов А.А. Особенности организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с заболеваниями кожи. В кн.: Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25—28 сентября 2007 г. СПб.; 2007: 18.
8. Кубанова А. А., ред. Псориаз. Клинические рекомендации по лечению больных псориазом. М.: ДЭКС-Пресс; 2008.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунореабилитация. Лечащий врач. 1999; 2: 63-9.
10. Бадюкин В.В. Антицитокиновая терапия псориагического артрита. Русский медицинский журнал. 2006; 14(8): 605—9.
11. Tzu J., Krulig E., Cardenas V., Kerdel F.A. Biological agents in the treatment of psoriasis. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2008; 143(5): 315—27.
12. Rozenblit M., Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatol. Ther. 2009; 22(1): 56—60.

Поступила 14.11.12