



видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний. Системные глюкокортикостероидные препараты применяются в случаях агрессивного течения псориатического артрита (высокая степень активности, быстрое прогрессирование поражения суставов, лихорадка). Следует помнить, что необоснованное назначение системной терапии глюкокортикостероидами может приводить к дестабилизации псориаза с формированием торпидных форм дерматоза, а в редких случаях способствует трансформации относительно благоприятного дерматоза в пустулезный псориаз, являющийся фактором высокого риска тяжелого течения псориатического артрита.

Новым этапом в терапии псориатического артрита является применение биологических агентов, которые достоверно снижает темпы развития деструктивных изменений в суставах, способствует разрешению воспалительного процесса в позвоночнике и регрессу кожных высыпаний. Показанием к назначению такой терапии являются максимальная активность заболевания на протяжении трех месяцев и более, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты суставного синдрома, множественные энтезиты, быстропрогрессирующее течение, рефрактерный к терапии кожный синдром, неэффективность или непереносимость не менее двух базисных противовоспалительных препаратов, неэффективность локальной терапии кортикостероидами. Характер суставного синдрома псориатического артрита, его быстропрогресси-

рующее течение с выраженной деструкцией суставных поверхностей и быстрым развитием функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата диктует необходимость назначения базисных противовоспалительных препаратов на ранней стадии болезни, что позволяет достичь снижения темпов прогрессирования заболевания или индуцирования глубокой и длительной ремиссии. К госпитализации показаны больные, имеющие распространенные формы заболевания, не поддающиеся лечению в амбулаторных условиях, сопутствующую патологию; больные с тяжелым и наиболее неблагоприятным в прогностическом плане псориатическим артритом, для лечения которых необходимо назначение препаратов, требующих постоянного клинико-лабораторного наблюдения. Больные псориатическим артритом и родственники первой степени родства с повышенным риском развития псориаза нуждаются в длительном наблюдении, в процессе которого решаются вопросы лабораторного обследования, лечения, консультаций врачей разных специальностей, трудоустройства, разработки реабилитационных мероприятий, профессиональной ориентации [15, 16, 17].

Таким образом, длительная терапия позволяет контролировать активность псориатического артрита и течение основных его синдромов, замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует сохранению трудоспособности больных и улучшает качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. — М.: Т-во научных изданий КМК. Авторская академия. — 2007. — С. 197—244.
2. Бадокин В.В. Псориатический артрит // Медицинский вестник. — 2007. — № 4. — С. 19—21.
3. Gladman D.D. Psoriatic arthritis: epidemiology // Psoriasis and Psoriatic arthritis. — 2005. — P. 57—66.
4. Бунчук Н.В. Псориатический артрит // Ревматология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. — С. 355—366.
5. Ritchlin C.T. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2005. — № 17. — P. 406—412.
6. Barton J., Ritchlin C.T. Psoriatic arthritis: immunopathogenesis // Psoriasis and Psoriatic arthritis. — 2005. — P. 37—45.
7. Галиуллина Л.А. Эффективность ксимедона в комплексной терапии больных псориазом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 23 с.
8. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. — 1996. — № 14. — P. 397—440.
9. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофоона при псориатическом артрите // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 8. — С. 126—130.

10. Кундер Е.В. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при псориатическом артрите // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 25—28.

11. Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin Exp Dermatol. — 2001. — № 26. — P. 333—337.

12. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз. Псориатическая артропатия. (Этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика). — М.: МЕД-пресс-информ, 2005. — 272 с.

13. Бадокин В.В. Клиническая гетерогенность псориатического артрита // Вестник последипломного медицинского образования. — 2002. — № 4. — С. 30—33.

14. Мельниченко А.Б. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия // Клиническая дерматология и венерология. — 2010. — № 5. — С. 17—24.

15. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. — 428 с.

16. Бадокин В.В. Современная терапия псориатического артрита // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 87—93.

17. Mease P.J. Psoriatic arthritis therapy advances // Curr. Opin. Rheumatol. — 2005. — № 17. — P. 426—432.

УДК 616.517-08

Терапия больных псориазом: современный взгляд на проблему

Н.Н. КОНДРАТЬЕВА, Я.А. РАССКАЗОВ, А.Л. БАКУЛЕВ

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Кондратьева Наталья Николаевна

ассистент кафедры кожных и венерических болезней

410028, г. Саратов, ул. Московская, д. 32, кв. 28

тел. 8-917-209-67-62, e-mail: natali_ami@mail.ru

В статье представлены современные методы терапии псориаза с учетом особенностей клинической картины, коморбидных состояний и противопоказаний для назначения различных видов терапии.

Ключевые слова: псориаз, фототерапия, цитостатики, иммуносупрессанты, биологические препараты.



Treatment of patients with psoriasis: a modern approach to the problem

N.N. KONDRATEVA, Y.A. RASSKAZOV, A.L. BAKULEV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

The article tells about the modern methods of psoriasis treatment with the clinical features, comorbid conditions and contraindications for the use of different types of therapy.

Key words: psoriasis, phototherapy, cytostatics, immunosuppressants, biological agents.

Псориаз — хроническое заболевание кожи, которым, согласно данным многочисленных исследований, страдает от 2 до 7% населения планеты [1]. На сегодняшний день проблемы этиологии, патогенеза и лечения данного заболевания являются самыми дискуссионными в дерматологии. Согласно рекомендациям, предложенным немецкими дерматологами, основными показаниями для системной терапии псориаза должны служить более чем 10% площади поражения кожного покрова и значение индекса PASI > 10 [2]. Для таких случаев с доказанной эффективностью сегодня применяются: метотрексат, ретиноиды, фототерапия (UV), циклоспорин, из биологических препаратов — инфликсимаб, устекинумаб, адалимумаб.

Разнообразие средств для лечения псориаза открывает перед дерматологами достаточно широкие возможности, позволяя подбирать оптимальные терапевтические схемы, учитывающие особенности течения заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, противопоказаний для назначения каких-либо методов, а также возможность комбинации различных методов терапии. Так, фототерапевтические методики являются одними из стартовых для лечения тяжелых форм псориаза. Среди них выделяют узкополосную средневолновую фототерапию, ПУВА-терапию, эксимерный лазер, дальнюю длинноволновую фототерапию.

Ультрафиолетовая средневолновая (311 нм) фототерапия

Естественной реакцией кожи на ультрафиолетовое излучение является эритема, которая развивается через несколько часов после инсоляции [3]. С клинической точки зрения такая реакция может быть названа фотодерматитом. При этом ответственны за её возникновение лучи с длиной волны более 300 нм. Исследованиями Parrish J.A. et al. и Fischer T. et al. доказано, что активный лечебный спектр ультрафиолетовых лучей находится в диапазоне от 296 до 313 нм. А многочисленные исследования доказали высокую эффективность ультрафиолетовой терапии на длине волны 311 нм.

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения данной методики, однако механизм её действия окончательно не выяснен. По мнению ряда авторов, одним из механизмов действия УФВ-лучей является непосредственная фотомодификация молекул ДНК и опосредованные через генерацию свободных радикалов перекисное окисление белков и липидов, разрыв нитей ДНК, активация факторов транскрипции. Это приводит к остановке митоза и изменению обмена веществ в кератиноцитах. Несколькими часами позже обнаруживаются накопление гликогена, увеличение цитоплазмы клеток и характерная патологическая картина отдельных кератиноцитов, которая получила название «обгоревшие клетки» [4].

УФВ-излучение 311 нм обладает более выраженным, чем широкополосное УФВ-излучение, действием на системный иммунный ответ, что выражается в активности натуральных киллеров, лимфопрлиферации и ответе цитокинов В настоящее время считается, что основной механизм разрешения псориазических бляшек под воздействием узкополосного УФВ заключается в индукции им Т-клеточного апоптоза. Ультрафиолетовое излучение способно также модулировать экспрессию и функцию рецепторов факторов роста и цитокинов, например, синтезируемый кератиноцитами цитокин особого терапевтического значения интерлейкин-10. Одной из главных функций его является способность подавлять продуцирование интерферона- γ (IFN- γ) Т лимфоцитами подтипа, подобного Т-helper-1 клеткам. Имели место дебаты в отношении способности кератиноцитов человека секретировать IL-10, но последние исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что УФВ-излучение имеет способность значительно увеличивать экспрессию м-РНК интерлейкина-10 и белка в культивированных здоровых кератиноцитах человека. Кроме того, показано, что экспрессия белка IL-10 повышается в эпидермальных кератиноцитах после ультрафиолетового облучения *in vivo* кожи человека [5].

В ряде исследований было показано, что данная методика имеет наиболее оптимальное соотношение лечебного и эритемогенного эффекта. По эффективности метод узкополосной фототерапии превосходит селективную фототерапию и незначительно уступает фотохимиотерапии, но, в отличие от последней, он более безопасен, поскольку не требует применения фотосенсибилизаторов, а следовательно, не имеет свойственных им системных побочных эффектов и противопоказаний и может применяться как у взрослых, так и детей [6]. Небольшое количество побочных эффектов объясняется тем, что узкополосная УФВ-терапия (311 нм) содержит минимальное количество коротких волн, обладающих выраженным эритемогенным эффектом [7].

Противопоказания для фототерапии

Перед началом фототерапии больные должны обследоваться в целях исключения патологии со стороны внутренних органов, поскольку для лечения ультрафиолетовыми лучами существует ряд противопоказаний. Применение фототерапии противопоказано при заболеваниях глаз (глаукома, катаракта), гипертонической болезни (II, III степени), эндокринопатиях, наличии доброкачественных и злокачественных опухолей. С этой целью перед началом лечения больной должен обследоваться у следующих специалистов: терапевт, хирург, офтальмолог, гинеколог, эндокринолог.

Достоинства метода — высокая эффективность, хорошая переносимость лечения как взрослыми, так и детьми, и относительная безопасность.



Эксимерный лазер (308 нм)

В последние годы появилась новая фототерапевтическая аппаратура, позволяющая проводить лечение монохроматическим ультрафиолетовым излучением на длине волны 308 нм [8, 9]. Благодаря оригинальным техническим решениям, она дает возможность локально воздействовать на каждый патологический очаг, а также проводить лечение труднодоступных участков тела. Применяется как лазерные, так и ламповые источники эксимерного ультрафиолетового излучения. Использование оптоволоконного световода позволяет облучать очаги псориаза, не затрагивая окружающую здоровую кожу, и исключить, тем самым, риск отрицательного действия ультрафиолетового излучения (канцерогенного и потенцирующего фотостарение) на участки тела, свободные от высыпаний. Лечение эксимерным ультрафиолетовым светом показано, главным образом, при ограниченных формах псориаза.

Дальняя длинноволновая фототерапия

В последние годы разработан и внедрен в практику метод дальней длинноволновой фототерапии (УФА-1) с длиной волны в диапазоне 340—400 нм. По сравнению с общим диапазоном УФА (320—400 нм), УФА-1-излучение проникает в кожу более глубоко и применяется при заболеваниях соединительной ткани и тяжелых формах атопического дерматита. Метод не требует использования фотосенсибилизаторов, данный спектр излучения не вызывает эритему и может применяться в детском возрасте.

Фотохимиотерапия (ПУВА-терапия)

Термин ПУВА представляет собой аббревиатуру из букв английских названий компонентов, составляющих основу фотохимиотерапии: П (P) — псорален — фотосенсибилизатор, УВ (UV) — ультрафиолетовые лучи, А (A) — длинноволновый спектр ультрафиолетовых лучей. Название — фотохимиотерапия — было применено J.Parrish с соавт. Этот термин складывается из 2 компонентов: Phototerapie — с применением ультрафиолетовых лучей и Chemoterapie — с фотосенсибилизатором [10].

Наибольшая эффективность в лечении псориаза отмечена у фотохимиотерапии: по нашим наблюдениям и на основании данных других авторов она составляет от 90 до 97%. Механизм воздействия фотохимиотерапии сложен и еще до конца не выяснен, но продолжающиеся исследования в этом направлении позволили выявить тормозящее влияние фотосенсибилизатора и УФА на синтез ДНК в клетках эпидермиса. Считается, что кванты длинноволнового УФ-излучения нарушают целостность нуклеиновых кислот, свободные радикалы которых вступают в ковалентную связь с препаратами псораленового ряда. Образующиеся соединения значительно тормозят репликацию ДНК и, следовательно, пролиферацию эпидермальных клеток [11].

В настоящее время применяется несколько видов фотохимиотерапии:

1) системная фотохимиотерапия (пероральный прием фотосенсибилизатора с последующим длинноволновым ультрафиолетовым облучением).

2) ПУВА-ванны (применение фотосенсибилизатора, растворенного в ванне с водой, с последующим длинноволновым ультрафиолетовым облучением);

3) локальная фототерапия (местное нанесение раствора фотосенсибилизатора на кожу с последующим длинноволновым ультрафиолетовым облучением);

Сегодня в России для фотохимиотерапии применяются 2 фотосенсибилизатора: оксорален и аммифуриин.

Препараты метоксипсоралена (оксорален, аммифуриин) принимаются за 1,5-2 ч. до запланированного ультрафиолетового облучения. Прием метоксипсоралена значительно увеличивает чувствительность кожи больных к длинноволновому ультрафиолетовому лучам. Этот эффект развивается постепенно, достигая максимума через 1,5-2 ч. после приема препарата, и именно через этот промежу-

ток времени нужно проводить ультрафиолетовое облучение. Кожа больного может сохранять чувствительность в отношении ультрафиолетового света в течение 8 часов.

Принцип фотохимиотерапии основан на взаимодействии фотосенсибилизатора и длинноволновых ультрафиолетовых лучей (УФА). Ни фотосенсибилизатор, ни УФА, примененные изолированно, не эффективны, и только их комбинированное применение дает положительный результат.

Противопоказания для фотохимиотерапии

Перед началом фототерапии больные должны обследоваться в целях исключения патологии со стороны внутренних органов, поскольку для лечения ультрафиолетовыми лучами существует ряд противопоказаний. Применение фототерапии противопоказано при заболеваниях глаз (глаукома, катаракта), гипертонической болезни (II, III степени), эндокринопатиях, наличии доброкачественных и злокачественных опухолей [12]. Для фотохимиотерапии (ПУВА) дополнительно следует указать на такие противопоказания, как острые и хронические заболевания печени и почек, беременность и кормление грудью.

С этой целью перед началом лечения больной должен обследоваться у следующих специалистов: терапевт, хирург, офтальмолог, гинеколог, эндокринолог. При обследовании пациента для решения вопроса о применении фотохимиотерапии, при биохимических исследованиях крови следует обращать внимание на исследование трансаминаз, щелочной фосфатазы, триглицеридов, холестерина.

Метотрексат — потенциальный ингибитор дегидрофолатредуктазы, который подавляет продукцию пуринов. Он является антагонистом фолиевой кислоты, представляя собой ее структурный аналог, осуществляет конкурентное ингибирование фолатредуктазы, переводящей фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, участвующую в синтезе нуклеиновых кислот. Угнетая синтез ДНК, он тем самым обеспечивает иммунодепрессивное действие, обусловленное цитостатическим влиянием на иммунокомпетентные клетки. При псориазе метотрексат тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, а также угнетает продукцию таких медиаторов воспаления, как лейкотриены, ФНО-α, коллагеназа, ИЛ-1, -6, но в то же время повышает продукцию провоспалительного ИЛ-10. Метотрексат применяется в терапии псориаза и псориатической артропатии более 40 лет. Метотрексат эффективен только в системной терапии при пероральном и парентеральном применении. При местном лечении больных псориазом мазями и кремами, содержащими метотрексат, эффекта не было [13].

Приняты два режима применения метотрексата при псориазе:

— интермиттирующий парентеральный (или пероральный) — 1 раз в неделю по 10-30 мг препарата;

— интермиттирующий дробный пероральный: прием по 2,5 мг препарата трехкратно с интервалом в 12 ч. в течение 4—5 недель.

Эта методика, предложенная Weinstein и Frost в 1971 году, по мнению авторов, является эффективной и наиболее безопасной благодаря тому, что действие метотрексата распространяется на 100% кератиноцитов и только 3% клеток других тканей из-за разницы в длительности митотического цикла [14].

Низкие дозы при ежедневном применении способствуют активизации фермента дегидрофолатредуктазы и значительно снижают эффективность метотрексата. Поэтому применение метотрексата в суточной дозе 25-50 мг при внутримышечном введении через 5-7 дней обычно хорошо переносится больными и может быть рекомендовано лицам, резистентным к обычным методам лечения.



Метотрексат наиболее эффективен у больных с активными формами псориаза, а именно эритродермической и диссеминированной с выраженными экссудативными проявлениями. Также показанием к назначению является псориаз, резистентный к местной терапии, фотохимиотерапии и ацитретину.

Из побочных явлений в процессе лечения метотрексатом наиболее часто встречаются стоматит, гингивит, фарингит, лейко- и тромбоцитопения, анемия, диспепсические расстройства, выпадение волос, изъязвления в желудочно-кишечном тракте, нарушение менструального цикла, снижение резистентности к инфекциям, отит, цистит, поражение почек, острый токсический гепатит с исходом в цирроз печени при длительном приеме препарата, геморрагический синдром, аллергические сыпи.

Побочные явления, как правило, обратимы. При их возникновении необходимо отменить препарат, назначить фолиевую кислоту, а при нарушениях кроветворения — стимулирующие средства (препараты железа, нуклеинокислый натрий и др.), переливание крови. При кумулятивной дозе метотрексата более 1500 мг резко увеличивается риск развития фиброза и цирроза печени.

В связи с множеством побочных эффектов во время лечения необходимо контролировать содержание в крови тромбоцитов и лейкоцитов и состояние печени (контроль трансаминаз крови). Из-за необходимости постоянного контроля за формулой крови и общим состоянием больного препарат не должен назначаться амбулаторно.

Ацитретин — это синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Показан к применению для лечения тяжелых форм псориаза, в том числе псориазической эритродермии, локализованного или генерализованного пустулезного псориаза [15]. Ацитретин характеризуется низкой острой токсичностью. Возникающие нежелательные реакции обычно обратимы и проходят после отмены препарата. Ацитретин высоко тератогенен. Риск рождения ребенка с пороками развития особенно высок, если ацитретин применяют до или во время беременности вне зависимости от дозы и продолжительности терапии. Действие ацитретина на плод всегда сопряжено с риском врожденных пороков развития.

Циклоспорин — это иммуносупрессивное средство, представляющее собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Представляет собой циклический ундекапептид. Зарегистрирован для лечения больных псориазом тяжелого упорного течения и при недостаточном ответе на системное лечение.

При псориазической эритродермии и пустулезном псориазе опыт применения циклоспорина, как и других системных средств, ограничен. Учитывая отсутствие альтернативных препаратов, терапия циклоспорином в таких случаях возможна и часто приводит к положительным результатам.

На клеточном уровне блокирует лимфоциты в состоянии покоя и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию цитокинов (включая IL-2, фактор роста Т-лимфоцитов) активированными Т-лимфоцитами. Действует на лимфоциты специфично и обратимо. Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. Циклоспорин показал высокую эффективность в лечении псориаза [16].

Суточную дозу следует делить на два приема (утром и вечером). Если пациент не отвечает на лечение в дозе 2,5–3 мг/кг/сут. в течение 4 недель, то дозу можно увеличить до 5 мг/кг/сут. при отсутствии клинически значимых отклонений лабораторных показателей. Если необходимо быстро добиться эффекта, то стартовая доза может составлять 5 мг/кг/сут. Лечение должно быть прекращено, если не достигнут удовлетворительный ответ после 6 недель лечения дозой 5 мг/кг/сут.

Когда удовлетворительный ответ достигнут, то циклоспорин может быть отменен, а при последующем обо-

стрении назначен в предыдущей эффективной дозе. В некоторых случаях может потребоваться длительная поддерживающая терапия. Опыт применения циклоспорина у пожилых людей ограничен. После 50 лет значительно увеличивается риск развития почечной недостаточности на фоне терапии циклоспорином. По этой причине необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели.

Циклоспорин может повышать риск развития различных бактериальных, паразитарных, вирусных и грибковых инфекций, а также оппортунистических инфекций. Увеличение риска развития инфекций наблюдалось у больных псориазической артритом, которые при определенных условиях получают не только циклоспорин, но и другие иммуносупрессивные средства.

Исследования псориаза в последнее десятилетие привели к появлению новых, высокоэффективных и узконаправленных (таргетных) средств и методов лечения тяжелых форм псориаза. Биологическая терапия обладает целенаправленной фармакологической активностью в отношении специфических молекулярных структур, ответственных за развитие псориаза. Эти средства и методы используют последние данные о том, как иммунокомпетентные клетки (Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги) инфильтрируют кожу больных псориазом, как они взаимодействуют при помощи химических сигналов (цитокинов) друг с другом, как происходит ангиогенез в коже, что именно вызывает воспаление и повышенную пролиферацию кератиноцитов кожи [17].

В основном, уже имеющиеся новые и еще разрабатываемые средства лечения псориаза следуют одной из двух главных стратегий: анти-Т-клеточная терапия и антицитокиновая терапия.

Существует несколько видов моноклональных антител (МАТ). Их названия оканчиваются на «-mab» (от англ. Monoclonal antibodies): адалимумаб, базиликсимаб, инфликсимаб, натализумаб, омализумаб, тоцилизумаб и др. Различить источник получения таких антител позволяют дополнительные буквы в окончаниях названий препаратов. МАТ грызунов оканчиваются на «-omab» (-omab), химерные — на «-ксимаб» (-ximab), гуманизированные — «-зумаб» (-zumab), рекомбинантные человеческие — «-умаб» (-umab).

Инфликсимаб — это селективный антагонист фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG1, которые на 75% состоят из человеческого и на 25% из мышинового белка. Инфликсимаб быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО- α и блокирует его взаимодействие со специфическими рецепторами, что приводит к значительному уменьшению псориазических высыпаний на коже и суставных проявлений заболевания [18].

Инфликсимаб применяют для лечения взрослых больных тяжелым и среднетяжелым псориазом, если они не отвечают на другие системные методы терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию), отмечается их непереносимость или имеются противопоказания к применению. Кроме того, инфликсимаб применяют для лечения активного прогрессирующего псориазического артрита.

Препарат обладает высокой специфичностью в отношении ФНО- α . Он взаимодействует с растворимым и связанным с рецепторами ФНО- α . Связывание растворимого ФНО- α приводит к нейтрализации его провоспалительной активности. Взаимодействие с ФНО- α на поверхности клеток приводит к лизису последних, возможно, в результате активации комплемента и/или антителозависимой клеточной цитотоксичности. Период полувыведения инфликсимаба составляет 8–9,5 дня. Полное выведение проис-



ходит в течение 6 месяцев [19]. Высокая эффективность препарата в монотерапии данного дерматоза и низкая токсичность показаны в работах M.A. Menter, J.M. Cush. Адалимуаб (adalimumab — Humira) — селективное иммунодепрессивное средство. Представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Зарегистрирован к применению у взрослых больных с активным псориатическим артритом в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами. Адалимуаб селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55- и р75-рецепторами к ФНО- α .

Адалимуаб модулирует также биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО- α , включая изменения уровней молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов. Вызывает быстрое снижение уровней острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов) и сывороточных уровней цитокинов (ИЛ-6). Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матриксных металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-3), вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща [20].

Использование в лечении дерматоза препаратов alefacept, efalizumab, etanercept и infliximab является одним из наиболее перспективных на сегодняшний день направлений в иммунодерматологии [21]. Вместе с тем, недостаточное количество данных о возможных побочных эффектах и отдаленных результатах данного вида терапии, а также высокая стоимость лечения ограничивает широкое использование данных препаратов в реальной клинической практике.

Новейший подход к лечению больных псориазом состоит в подборе специфических антител к общей для IL-12 и IL-23 субъединице р40. В настоящее время проводится исследование препаратов: устекинумаб и АВТ-874.

Устекинумаб (ustekinumab — Stelara) представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k с молекулярным весом около 148600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице р40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

Устекинумаб не может связываться с ИЛ-12 и ИЛ-23, уже связанными с рецептором ИЛ-12R- β 1. Поэтому препарат вряд ли будет воздействовать на комплемент- или антитело-зависимую цитотоксичность клеток, несущих эти рецепторы. Применение препарата устекинумаба приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса. Эти данные согласуются с клинической эффективностью. Устекинумаб не оказывает существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток, включая клетки памяти и неактивированные Т-клетки, а также на концентрацию цитокинов в крови.

Анализ мРНК, выделенной из биопсийных образцов кожных очагов псориаза исходно и через 2 недели лечения, показал, что применение устекинумаба приводило к снижению экспрессии генов, кодирующих его молекулярные мишени, — ИЛ-12 и ИЛ-23, а также генов, кодирующих воспалительные цитокины и хемокины, — моноцитарный хемотаксический фактор (MCP)-1, фактор некроза опухоли (TNF)-альфа, интерферон- γ -индуцибельный белок

(IP)-10 и ИЛ-8. Эти данные согласуются со значительным клиническим эффектом лечения.

Улучшение, по-видимому, зависит от концентрации устекинумаба в плазме крови. У пациентов с лучшим результатом по шкале PASI среднее значение концентрации устекинумаба в плазме крови было выше, чем у больных с меньшим клиническим эффектом. В целом, доля пациентов, у которых улучшение по шкале PASI достигало 75%, увеличивалась по мере повышения концентрации устекинумаба в плазме крови.

Таким образом, учитывая мультифакторную природу заболевания, многие исследователи рекомендуют применение комбинированного лечения, которое уменьшает частоту рецидивов, предотвращает осложнения, увеличивает эффективность проводимых процедур. Критериями эффективности лечения являются быстрота наступления клинического эффекта, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Не меньшее значение имеет высокий уровень безопасности, переносимости терапии и удобства ее применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А., Бадокин В.В. Псориаз и псориатический артрит // Товарищество научных изданий КМК. — 2007. — С. 7.
2. Кочергин Н.Г. Выбор наружного стероидного средства — где истина? // Клиническая дерматология и венерология. — 2003. — № 3. — С. 74.
3. Владимиров В.В. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика / В.В. Владимиров, Е.В. Владимировна // Качество жизни. — 2006. — № 6. — С. 38—39.
4. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань: Титул, 2003. — 456 с.
5. Van Weelden H., Baart de la Faillie H., Young E. et al. Comparison of narrow-band UV-b phototherapy and PUVA photoghemotherapy in the treatment of psoriasis // *Acts. Derm. Venerol. (Stoch)*. — 1990. — P. 212—215.
6. Бутарева М.М. Узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм в терапии больных псориазом с учетом изменения пролиферативной активности клеточных элементов кожи: автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 114 с.: ил.
7. Barbagallo J. Narrowband UVB phototherapy for the treatment of psoriasis review and update / J. Barbagallo, C.T. Spann, W.D. Titrone // *Cutis*. 2001. — Vol. 68. — № 5. — P. 345—347.
8. Василевская Е.А., Гейниц А.В., Ткаченко С.Б. Изменения морфофункционального состояния кожи при псориазе под влиянием излучения эксимерного ХеСl UVB-лазера // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2004. — № 4. — С. 28—33.
9. Пинсон И.П. Фототерапия витилиго с помощью эксимерного лазера // *Натуральная фармакология и косметология*. — 2005. — № 2. — С. 31—32.
10. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // *Русский медицинский журнал*. — 1998. — Т. 6. — № 20. — С. 1318—1323.
11. Олисова О.Ю., Смирнов К. В. ПУВА-терапия в дерматологии. // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2001. — № 6. — С. 71.
12. Harnes D.K., Thune P. Photochemotherapy psoralen + UV-A (PUVA) — increased risk of cancer? // *Tidsskr Nor Laegeforen*. — 1993. — № 20. — P. 113.
13. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз и псориатическая болезнь. — Саратов, 1992.
14. Угрюмова Е.В. Влияние хронически перемежающейся терапии метотрексатом на течение псориаза / Е.В. Угрюмова, Н.К. Никулин, Т.В. Копытова, В.С. Пересторонина // Третья российская научно-практическая конференция «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»: Тезисы конференции. — СПб.: Человек и его здоровье, 2009. — С. 71—72.
15. Кубанова А.А., Жилова М.Б., Резайкина А.В. Эффективность применения неотигозона в терапии больных с тяжелыми формами псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2000. — № 3. — С. 11—12.
16. Mueller W. Ciclosporin A for psoriasis / W. Mueller, B. Herrmann // *N. Engl. J. Med*. — 1979. — Vol. 301. — P. 555.
17. Katugampola R.P., Lewis V.J., Finlay A.Y. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis // *Brit. J. Dermatol*. — 2007. — Vol. 156 (5). — P. 945—950.
18. Langley R.G. et al. Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 1: review // *J. Cutan. Med. Surg*. — 2007. — Vol. 11 (3). — P. 99—122.
19. Leonardi C.L. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C.L. Leonardi, J.L. Powers, R.T. Matheson // *N. Engl. J. Med*. — 2003. — Vol. 349. — P. 2014—2022.
20. Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2008. — № 6. — С. 75—80.