

Перспективы разработки новых терапевтических стратегий при псориазе (Клиническая лекция)

Федотов В. П., Романенко К. В., Жданова И. О.

Введение

Вульгарный псориаз – хронический, генетически детерминированный, аутоиммунный, полиэтиологический, воспалительный дерматоз с нарушением эпидермальной пролиферации, провоцируемый экзогенными и эндогенными факторами и проявляющийся эритематозно-чешуйчатыми элементами, папулами и бляшками. Распространенность вульгарного псориаза составляет 1,5-3,0 %; в большинстве случаев он является неизлечимым, хроническим заболеванием с прогрессивным течением, с возможным вовлечением ногтей и суставов, выраженным ухудшением качества жизни уже при легкой степени тяжести. Больных псориазом со средней и тяжелой степенями течения приравнивают к больным сахарным диабетом 2-го типа и больным с хроническим заболеванием легких, с учетом выраженной коморбидности с кардио-васкулярными заболеваниями, инсулинрезистентностью, повышенной летальностью и высокой стоимостью лечения (в ФРГ – около 2866 евро в год на одного пациента, без учета стоимости иммунобиологических препаратов).

Этиология и патогенез заболевания являются предметом безостановочных клинико-эпидемиологических и, на протяжении последних десятилетий, молекулярно-генетических исследований. Современная рабочая концепция патогенеза вульгарного псориаза включает несколько аспектов:

- врожденная генетическая аномалия кератиноцитов кожи;
- внутрикожная циркуляция аутореактивных *T*-лимфоцитов;
- суперантигенная (Грампозитивная инфекция – стрептококки) активация *T*-лимфоцитов (чрезкожный лимфоцит-ассоциированный антиген – *CLA*) и моноцитарно-макрофагональной систем с высвобождением интерлейкина-1, интерферона- γ , синтезом молекул *ICAM-1* на эндотелии сосудов;
- синтез интерлейкина-12 с развитием *Th1*-цитокиновой реакции;
- активация кератиноцитов с синтезом на их поверхности молекул *HLA-II*-фенотипа;
- усиление воспалительной реакции через *IL-8* с усилением пролиферации кератиноцитов;
- распознавание аутореактивными *T*-лимфоцитами аутоантигенов на кератиноцитах при участии молекул *HLA*-комплекса с потерей периферической иммунной толерантности;
- хронизация, прогрессивность и рецидивирующее течение вульгарного псориаза, обусловленные отсутствием механизмов обратной регуляции и персистенцией аутоантигена.

На данный момент любое доступное лечение вульгарного псориаза является симптоматическим. В зависимости от степени тяжести вульгарного псориаза и его патологической активности, сегодня применяется местная, физикальная либо системная терапия:

- при легких и локальных формах вульгарного псориаза используют:
 - 1) местные кортикостероиды;
 - 2) аналоги витамина D_3 (*calcipotrien*);
 - 3) ретиноиды (*tazarotene*);
 - 4) дёготь;
 - 5) антранил;
 - 6) фототерапию;
- при более тяжелых формах практикуют:
 - 1) пероральное применение ретиноидов, метотрексата, циклоспорина;
 - 2) PUVA-терапию.

Такое лечение, как правило, контролирует заболевание, но при длительном применении может развиться резистентность к медикаментам. Высокая вероятность развития серьезных побочных эффектов, снижающих качество жизни пациента, вынуждает лечащих врачей прекращать – пусть и эффективную – терапию.

С учетом комплексности патогенеза вульгарного псориаза, каждая многообещающая терапевтическая стратегия включает:

- поиск новых генов предрасположенности к псориазу и их фенотипов;
- нарушение взаимодействия определенных звеньев сигнальной трансдукции в клетках, вовлеченных в воспалительный процесс;
- подавление или элиминация активированных *T*-лимфоцитов путем блокирования костимулирующих сигналов или изменения патологической формы иммунного ответа на непатологическую;
- блокаду провоспалительных цитокинов;
- подавление эмиграции из сосудов и/или распространения лейкоцитов;
- подавление ангиогенеза.

K. Wippel-Slupetzky и *G. Stingl* (2009) суммировали новые системные перспективы лечения вульгарного псориаза в табл. 1.

Некоторые из этих стратегий находятся на второй стадии исследований, некоторые дошли до третьей и утверждены или ждут утверждения официальными медицинскими учреждениями, а некоторые всё ещё остаются лишь перспективой на будущее.

Иммунно-воспалительные аспекты патогенеза псориаза и исследования их молекулярно-клеточных механизмов привели к созданию принципиально новых лекарственных средств (антител, растворимых рецепторов или фузионных молекул), селективно, но временно блокирующих маркеры воспалительной реакции и приводящих к излечению псориазных элементов.

Первые попытки блокировать иммунно-воспалительный аспект вульгарного псориаза при помощи антител были предприняты в 90-е гг., когда внутривенное введение химерных антител против *CD4*-лимфоцитов привело к полному (но временному) исчезно-

Таблица 1 - Новые системные терапевтические стратегии в лечении псориаза

Стратегии	Области воздействия
Подавление факторов роста	Ингибиторы тирозин-киназы.
Ингибиторы <i>p38 MAPK</i>	<i>BMS-582949</i> .
Ингибиторы <i>JAK/STAT</i> путей	<i>JAK3</i> антитела (<i>CP-690, 550</i>).
Ингибиторы <i>PDE-4</i>	Апремиласт (<i>CC-10004</i>).
Ингибитор протеин-киназы <i>C</i>	<i>AEB071</i> .
Подавление активации <i>T</i> -клеток / элиминация активированных <i>T</i> -клеток	<i>CD3</i> -антитело (<i>Hum29</i>); <i>CD4</i> -антитело (<i>OKT4a</i>); <i>IL-2 diphtheria toxin</i> -комплексированный белок (<i>DAB398IL-2, Ontak</i> [®]); Ингибиторы кальциневрина (<i>ISA247, Voclosporin</i> [®]).
Блокада костимулирующих сигналов	<i>CTLA-4 Ig</i> (Абатацепт, <i>Orencia</i> [™] , <i>BMS-188667</i>); <i>CD80</i> -антитела (<i>IDEC-114, Галиксимаб</i>).
Изменение типа ответа с <i>Th1</i> и <i>Th17</i> на <i>Th2</i>	<i>IL-4</i> ; <i>IL-10</i> (<i>Tenovil</i> [®]); <i>IL-12/23 p40</i> антитела (<i>CNTO 1275, Устекинумаб, Sielara</i> [™] , <i>ABT-874</i>).
Подавление провоспалительных цитокинов	<i>TNFα</i> (Голимумаб); <i>INFγ</i> (Фонтолизумаб, <i>HuZAF</i> [®]); <i>INFα</i> (<i>MEDI-545</i>); <i>IL-6</i> -антитело (Тоцилизумаб, <i>Actemra</i> [®]); <i>IL-8</i> антитело (<i>HuMab 10F8</i>); <i>IL-18 / IL-1</i> разобщающий ингибитор <i>P2x7</i> (<i>CE-224, 535</i>).
Блокирование миграции лейкоцитов из сосудов / их распространения	Пан-селектин антагонист (Бимосиамос, <i>TBC1269, эфомицин</i>).
Антиангиогенез	<i>VEGF</i> антагонист (<i>AE-941, Neovastat</i> [®]).

вению псориатической эритродермии в течение 11 дней. В те годы и был введен термин «иммунобиологические препараты» (ИБП; общее название группы препаратов в западной литературе – «*biologic*»), под которым понимают группу лекарственных веществ, общим признаком которых является их принадлежность либо к группе цитокинов (*IL-2, TNF-α*), или цитокиновых рецепторов, или антител. Введению ИБП в лечение вульгарного псориаза способствовало открытие и описание влияния *IL-1* и *TNF-α* в патогенезе ревматоидного артрита и первые клинические исследования анти-*TNF-α*-антител (Инфликсимаб) в его лечении. На сегодняшний день около 40 иммунобиологических веществ находятся в лабораторно-экспериментальных или клинических исследованиях с целью их использования в терапии вульгарного псориаза.

1 Новые перспективы в лечении вульгарного псориаза

1.1 Разобщение путей сигнальной трансдукции в коже, пораженной псориазом. В нормальной коже кератины 5/14 находятся в базальном слое, тогда как в коже при вульгарном псориазе их можно обнаружить вплоть до шиповатого слоя; при этом кератины 10/1, обнаруживаемые в норме в надбазальных слоях клеток, практически отсутствуют. Кератины 6/16, необходимые для заживления ран, также усиленно выра-

батываются в коже при вульгарном псориазе. Классическая терапия вульгарного псориаза, с применением дитранола, смол / дегтя, производных витамина *D*, ретиноидов и метотрексата, призвана подавлять гиперпролиферацию кератиноцитов. У каждого из перечисленных медикаментов есть свои ограничения, связанные с его эффективностью, практической применимостью, побочными эффектами и обеспечением качества жизни больного. В связи с этим, необходим поиск новых подходов к терапии вульгарного псориаза. Поскольку сейчас сильно расширилось понимание функционирования сигнальных путей клеток, выполняющих ключевую роль в регуляции их жизненного цикла и транскрипции генов, можно надеяться, что в кератиноцитах и / или иммунных клетках будут найдены новые мишени для терапевтического воздействия.

1.2 Ингибирование факторов роста (так называемого эпидермального фактора роста) и последующая активация рецептора тирозин-киназ. Рецептор эпидермального фактора роста (*EGF*) со своими лигандами представляет собой один из основных механизмов, запускающих основные функции в жизни клетки – деление, смерть, дифференцировку и опухолеобразование. Многократное повышение экспрессии лигандов *EGF*-рецептора также является признаком псориазического поражения эпидермиса. Описаны единичные случаи улучшения клинического состояния больных вульгарным псориазом при применении ингибиторов тирозин-киназ (например, иматиниба), которые изначально использовались при лечении различных видов рака. Однако подобных рандомизированных исследований еще нет.

1.3 Ингибиторы *p38 MAPK*. Определенные внеклеточные сигналы воспринимаются рецепторами, находящимися на поверхности клетки, проходят через внутриклеточный каскад белков, таких как *MAPK* (митоген-активированная протеинкиназа), при этом преобразовываются, приводя к изменению кинетики клеточного цикла и/или экспрессии генов. Описано четыре классических *MAPK*:

- внеклеточные сигнал-зависимые киназы 1 и 2 (*ERK1 / 2*);
- *p38 MAPK*;
- *c-jun* аминокс-терминальные киназы;
- атипичные *MAPK* (*ERK 3* и *ERK 5*).

Каскады *p38 MAPK* вовлечены в процесс продукции *TNF* макрофагами в ответ на их стимуляцию липополисахаридами и активируются в клетках различных видов, в том числе в кератиноцитах, индуцированных *TNF*. Активность *ERK1 / 2* и *p38* возрастает в пораженной вульгарным псориазом коже, что, возможно, говорит об их участии в развитии этого заболевания.

Клинические исследования с некоторыми *p38* ингибиторами были остановлены в связи с наличием гепато- и церебротоксичности. Позже были разработаны новые *MAPK* ингибиторы *p38* (соединения БМС-582949), не способные проходить через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем исследования будут возобновлены.

1.4 Ингибиторы *JAK / STAT* -путей. *JAK* (Янус-киназы) – небольшое семейство белков тирозин-киназ, связанных с цитокиновым рецептором и представленное *JAK-1*,

JAK-2, *JAK-3* и тирозин-киназой-2. *JAK* активируются цитокинами гематопоэтического ряда и интерферонами, индуцирующими семейство факторов транскрипции *STAT*. В отличие от практически повсеместно экспрессируемых *JAK-1*, *JAK-2* и *TYK-2*, связанных с различными цитокиновыми рецепторами, *JAK-3* является специфичной для определенных тканей и избирательно активируются *IL-2*, *IL-4*, *IL-7*, *IL-9*, *IL-15* и *IL-21*, в связи с чем является интересной с точки зрения разработки лекарственных средств. Первые *JAK-3* антитела (*CP-690, 550*) предотвратили реакцию отторжения трансплантата у животных и подавляли реакции ГЗТ (*delayed hypersensitivity*). Их роль в лечении аутоиммунных заболеваний еще до конца не установлена.

STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции) – семейство латентных цитоплазматических белков, принимающих участие в передаче внеклеточных сигналов к ядру. Среди всех *STAT* наибольшую терапевтическую ценность придают *STAT-3*, который принимает участие в регуляции миграции клеток, продолжительности их жизни, а также пролиферации, и именно он активируется при вульгарном псориазе. В эксперименте на мышцах с выраженной активностью *STAT-3*, в кератиноцитах развивались фенотипические проявления, подобные вульгарному псориазу, которые можно было приостановить, ликвидируя активность *STAT-3*; при этом повреждения были обратимы.

1.5 Ингибиторы фосфодиэстеразы 4. Фосфодиэстеразы (*PDE*) являются ферментами, которые специфически разрушают фосфодиэфирные связи молекул вторичных мессенджеров – цАМФ и цГМФ. До сих пор описаны 11 различных видов *PDE*; среди них *PDE4* – основной цАМФ-метаболизирующий фермент – обнаруживается во многих клетках воспаления:

- нейтрофилах;
- эозинофилах;
- макрофагах;
- *T*-клетках, –

а также в кератиноцитах и фибробластах. В связи с наличием противовоспалительной активности у ингибиторов *PDE4*, рассматривалась возможность их использования в лечении вульгарного псориаза. В одном из рандомизированном многоцелевом исследовании, включавшем 240 больных вульгарным псориазом, продемонстрировано, что 24,4 % пациентов, принимавших дважды в день по 20 мг Апремиласта (*CC-10004*) внутрь, достигли *PASI 75* после 84 дней лечения (по сравнению с 10,3 % пациентов в группе, получавшей плацебо).

1.6 Ингибиторы протеин-киназы С. *AEB071* – заманчивое средство, являющееся ингибитором протеин-киназы *C* (*PKC*) и, соответственно, блокирующее активацию *T*-лимфоцитов на ранних стадиях, измеряемую продукцией *IL-2*, а также кератиноцитов. *AEB071* селективно ингибирует классические формы *PKC* (α , β), а также новые θ -*PKC* изоформы и обладает меньшей активностью по отношению к δ -, ϵ -, и η -*PKC* изоформам. Эти изоформы *PKC* играют важную роль в передаче сигнала от рецепторов *T*-клеток, а также *CD28* рецепторов. Изначально ингибиторы *PKC* были разработаны для предот-

вращения реакции острого отторжения цельных органов при аллотрансплантациях, но недавние исследования продемонстрировали, что они эффективны и при лечении вульгарного псориаза. Так, при назначении *AEB071* в различных дозах (от 20 до 300 мг 2 раза в день) в течение двух недель больным с острой формой вульгарного псориаза отмечено дозозависимое улучшение его проявлений. Однако значимость *AEB071* в лечении вульгарного псориаза требует подтверждения в более масштабных исследованиях.

1.7 Избирательная модуляция / подавление иммунного воспалительного ответа. Наиболее распространенные иммуносупрессивные препараты (циклоспорин и кортикостероиды) прямо воздействуют на мишени, вовлеченные в патогенез вульгарного псориаза, что обеспечивает их высокую эффективность, несмотря на наличие некоторых нежелательных эффектов. Разрабатываемые новые, более селективные виды терапии вульгарного псориаза могут иметь ряд преимуществ в сравнении с классическими.

1.8 Подавление активации T-клеток / элиминация активированных T-клеток. Первые упоминания об участии T-клеток в патогенезе вульгарного псориаза появились в середине 1980-х гг., когда клинические исследования показали, что под действием циклоспорина проявления вульгарного псориаза разительно регрессировали. Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, подавляют экспрессию генов в T-клетках 1 типа, Th17 клетках и T_H17-DC (TNF и индуцируемые оксидом азота синтаза-продуцирующие дендритные клетки) и, таким образом, являются весьма эффективными при лечении вульгарного псориаза, однако приводят к развитию нежелательных побочных эффектов (повышение кровяного давления, нефротоксичность), ограничивающих продолжительность их применения. В препарате *ISA247 (Voclosporin)* была модифицирована функциональная группа первого аминокислотного остатка, что сделало его менее нефротоксичным. Так, в одном исследовании из 113 больных вульгарным псориазом, получавших наибольшую (0,4 мг/кг 2 раза в день) дозу *ISA247*, достигли снижения PASI на 75 % после 12 недель лечения (в сравнении с 4 % в группе, получавшей плацебо). Степень эффективности и масштаб побочных эффектов были дозозависимы.

В начале 1990-х гг. начали изучать эффективность специфичных T-клеточных антител. Небольшие исследования с Hum-29, анти-CD3 антителом (воздействуют на все виды T-клеток) и OKT₈, анти-CD4 антителом (направлены против T-хелперов) давали удовлетворительные результаты. Однако более масштабные клинические исследования не проводились.

Гипотеза о том, что активированные T-лимфоциты способствуют развитию вульгарного псориаза, была подтверждена, когда в клинических испытаниях применили *denileukin digtitox* (сочетание белков IL-2 и белковых фрагментов дифтерийного токсина), получившее название *Ontak** (*DAB398IL-2*). После его применения 40 % пациентов с вульгарным псориазом отметили улучшение состояния; однако его применение все же также ограничено из-за его токсичности.

Авторами публикации высказывается мнение, что основная причина, по которой состояние остальных 60 % пациентов не только не улучшилось, но также и не ухудшилось, связано с тем, что *Ontak** уничтожает не только активированные T-клетки, но и CD25+

T-регуляторные клетки.

Активация *T*-клеток состоит из трех последовательных этапов:

- 1 этап – антигены *MHC* I и II классов, презентированные на поверхности АПК (*APC*), взаимодействуют с рецепторами *T*-клеток и, таким образом, определяют специфичность иммунного ответа;

- 2 этап (распознавание костимулирующих молекул) – определяется мощность иммунологического синапса и, соответственно, масштабность ответа;

- 3 этап – вырабатываются иммунномодулирующие цитокины, от которых зависит качество иммунного ответа.

1.9 Блокада костимулирующих молекул. Потенциальными мишенями для терапевтического вмешательства при вульгарном псориазе являются:

- лейкоцитарный интегрин 1 (*LFA-1*) и молекула межклеточной адгезии I типа (*ICAM-1*), подавляемые моноклональным антителом Эфализумабом;

- *LFA-3* и *CD2*, на которые воздействует комплексный *LFA-3-IgG1* белок – препарат Алефацепт;

- *CD80/CD86* и *CD28/CD152 = CTLA-4* (цитотоксический *T*-лимфоцитарный антиген 4), блокируемые *CTLA-4Ig* (абатацепт, *Orencia*TM, *BMS-188667*) и *CD80* антителом *IDEC-114*.

CD80 и *CD86*, в большинстве своем экспрессированные на поверхности АПК и субпопуляции активированных *T*-лимфоцитов, взаимодействуют с *CD28* и передают стимулирующие сигналы *T*-клеткам, что приводит к их активации. Затем, *CTLA-4*, являющийся регуляторным фактором, экспрессируется на поверхности активированных *T*-лимфоцитов, приводя к их деактивации и подавляя иммунный ответ. *CTLA-4Ig* представляет собой растворимый комплексный белок, состоящий из внеклеточного домена *CD152* и участка *F_c* фрагмента *IgG1* человека; он связывается с *CD80* и *CD86*, расположенными на АПК, и таким образом подавляет *CD28*-опосредованный костимулирующий сигнал, направленный на активацию *T*-лимфоцитов. В одной из публикаций, в первой стадии открытых клинических исследований 43 пациентам с вульгарным псориазом внутривенное введение *CTLA-4Ig* (Абатацепт) в 1, 3, 16 и 29-й дни лечения в дозах от 0,5 до 50 мг/кг показало умеренный антипсориазный эффект, который зависел от размера дозы. Улучшение сопровождалось нормализацией пролиферации и дифференцировки кератиноцитов и уменьшением количества *CD3+T*-клеток, в основном – на границе дермы и эпидермиса.

IDEC-114 (Галиксимаб) – моноклональное антитело, которое специфически связывает *CD28*, препятствует взаимодействию между *CD80* и *CD28*, не влияя на регуляторное / супрессорное *T*-клеточное взаимодействие *CD80* и *CTLA-4 (CD152)*. После одной инъекции *IDEC-114* в шести различных дозировках (от 0,05 до 15 мг/кг) только в группе, получавшей по 10 мг/кг препарата, на 29 день лечения было отмечено улучшение состояния до *PASI 25*. У остальных больных существенных изменений не наблюдалось.

1.10 Иммунопатология. Известно, что *Th1* и *Th17* клетки, как и вырабатываемые ими и воздействующие на них цитокины, играют ключевую роль в патогенезе вульгарного псориаза. Продолжаются исследования возможности переключения патогенной им-

мунной реакции на непатогенную.

1.10.1 Интерлейкин-4. *IL-4*, впервые описанный в 1986 г., вместе с *IL-13*, является ведущим цитокином, передающим сигналы от *T*-хелперных клеток 2 типа. В одной из публикаций у 22 больных вульгарным псориазом при подкожном введении *IL-4* в возрастающих дозах (0,05; 0,1; 0,2; 0,3; и 0,5 мг/кг) в течение 6 недель достигнуто снижение *PASI* на 60-80 %.

1.10.2 Интерлейкин-10. *IL-10*, впервые описанный в 1989 г., продуцируется *Th2* лимфоцитами, *T*-регуляторными клетками, *B*-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, эозинофилами, тучными клетками и кератиноцитами и воспринимается *IL-10* рецепторами. Экспрессия *IL-10 mRNA* в коже, пораженной вульгарным псориазом, значительно ниже, чем при атопии и *T*-клеточной лимфоме кожи. Ее показатели практически соответствуют здоровой коже, что расценивается как относительная недостаточность *IL-10* в псориазической коже.

Иммунорегуляторная функция *IL-10* заключается в противовоспалительном действии и поддержке гуморального ответа *T*-хелперов 2 типа. АПК оказываются заблокированными, тормозится продукция провоспалительных медиаторов, таких как *IL-1*, *IL-2*, *IL-6*, *TNF α* , *INF γ* , *IL-8* и его рецептор *CXCR2*. Классическая терапия вульгарного псориаза, основанная на УФВ облучении и применении аналогов витамина *D*, может приводить к повышению синтеза *IL-10*. Так, в одной из публикаций у 410 больных вульгарным псориазом при подкожном введении рекомбинантного человеческого *IL-10* (*rhIL-10*) по 20 мг/кг в течение семи недель *PASI* уменьшился на 55,3 %. В период наблюдения рецидивы вульгарного псориаза наблюдались у 28,6 % пациентов в сравнении с 90 % в группе пациентов, получавших плацебо.

1.10.3 Интерлейкин-12 / 23 p40 антитела. *IL-12* и *IL-23* также принимают участие в патогенезе вульгарного псориаза. Гетеродимерные цитокины состоят из двух субъединиц: *IL-12* имеет уникальную субъединицу *p35*, *IL-23* включает *p19* белковую цепь, и оба имеют *p40*-субъединицу. *IL-12* продуцируется АПК клетками (такими как дендритные клетки) и активируется моноцитами / макрофагами; он стимулирует дифференцировку *T1*-хелперов и впоследствии – секрецию интерферона- γ . *IL-23* направляет дифференцировку нативных *T*-клеток в коже, пораженной вульгарным псориазом, в направлении *Th17*-хелперов, которые являются особой линией *CD4+* клеток-эффекторов. Дифференцировка *Th17*-хелперов инициируется трансформирующим фактором роста- β , активным в присутствии *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* , а длительность жизни *Th17*-хелперов зависит от *IL-2*. *Th17*-хелперы продуцируют *IL-17* и *IL-22*. *IL-17* индуцирует несколько провоспалительных медиаторов, включающих хемокины, цитокины и металлопротеиназы эпителиальных клеток и фибробластов. *IL-22* увеличивает силу неспецифического иммунного ответа, ингибирует дифференцировку эпидермальных клеток и вместе с *IL-17* повышают экспрессию антимикробных белков. Поэтому следует ожидать, что антитела против *IL 12 / 23 p40* будут одинаково воздействовать на кератиноциты и *CD4+* *T* клетки. Действительно, моноклональные антитела, направленные против *p40* субъединицы, представленной на *IL-12* и *IL-23*, демонстрируют эффективность уже в третьей фазе клинических

исследований. Так, согласно одной из публикаций в литературе, больные вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести получали человеческие моноклональные антитела *IL12 / 23 CNTO 1275* (Устекинумаб) по 45 мг ($n = 255$) или 90 мг ($n = 256$) или плацебо ($n = 255$). В общем, достигли *PASI 75* к 12 неделе

- 67,1 % из группы пациентов, получавших 45 мг Устекинумаба;
- 66,4 % из группы, получавшей 90 мг Устекинумаба;
- 3,1 % из группы, получавших плацебо.

Наиболее частыми побочными эффектами были частые инфекционные заболевания, особенно дыхательной системы.

Устекинумаб был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и *EMEA* (Европа, Африка, Ближний Восток). Примерно такие же результаты демонстрирует и препарат *ABT-874*.

Интересно, что при исследовании кожи больных вульгарным псориазом на экспрессию *IL-23* обнаружен достоверный рост уровня *p19* мРНК в пораженной коже по сравнению со здоровой, причем в 2 раза выше, чем этот же показатель для *p40*. Показатели субъединицы *IL-12 p35* не возросли. По мнению автора публикации, это говорит о том, что антитела, направленные на *p40*, работают избирательно за счет своей анти-*IL-23* активности. Антитела, направленные на *p19* и / или цитокины *Th17*-хелперов, могут быть терапевтически эффективней и, возможно, безопасней, чем анти-*p40* агенты.

Данная гипотеза требует подтверждения в клинических испытаниях.

1.11 Подавление провоспалительных цитокинов. Состояние хронического воспаления часто является результатом неадекватной продукции провоспалительных факторов, таких как интерлейкины, хемокины. В бляшках вульгарного псориаза первый тип цитокинов (*TNF-α* и интерферон- γ) представлен в повышенных концентрациях; следовательно, эти цитокины должны стать основной мишенью для терапевтического вмешательства. *TNF-α* в основном продуцируется тканевыми макрофагами и моноцитами при воспалении, а также множеством других клеток, таких как, например, *T*- и *B*-лимфоцитами, дендритными клетками, кератиноцитами и т. д. Группа инъекционных блокаторов *INF-α* (моноклональных антител или рецепторов), таких как Инфликсимаб, Этанерцепт, Адалимуаб, в настоящее время широко используется в лечении ревматических заболеваний, хронического воспаления кишечника, а также и при лечении псориаза; они будут рассмотрены более детально ниже. Существует новый препарат антител к *TNF-α* – Голимумаб, существенно снижающий симптомы псориатического артрита. Так, в одном опубликованном рандомизированном трехфазном плацебо-контролируемом исследовании больных вульгарным псориазом ($n = 405$), получавших 50 мг Голимумаба, 40,4 % пациентов достигли *PASI 75* после двух недель, в сравнении с 2,5 % пациентов, получавших плацебо. Препарат хорошо переносился больными, эффект сохранялся после 52 недель.

К другим провоспалительным цитокинам / хемокинам, которые также в больших количествах экспрессируются при вульгарном псориазе, относят *IL-6*, *IL-8* и *IL-18*.

1.11.1 Интерферон- γ . *INF- γ* – единственный тип II; вырабатывается в ответ на травму,

инфекцию, опухоль, а также при аутоиммунных заболеваниях. Он продуцируется *Th1* и цитотоксическими лимфоцитами, натуральными клетками, *T*-киллерами, *NKT*-клетками, *B*-клетками, а также такими АПК (*APC*), как моноциты/макрофаги и дендритные клетки. Продукция *INF-γ* контролируется цитокинами, в особенности *IL-12* и *IL-18*. Высокая генетическая специфичность вульгарного псориаза к регуляторным генам *INF-γ* свидетельствует, что его подавление может дать положительные результаты в лечении псориаза. Анти-*INF-γ* антитело – Фонттолизумаб (*HuZAF™*) в настоящее время испытывается при псориазических артритах.

1.11.2 Интерферон-α. Плазмоцитоидные *DC (PDC)* – естественные продуценты *TNF-α* инфильтрируют кожу больных вульгарным псориазом и начинают продуцировать *INF-α* на ранних стадиях заболевания. Подавление сигнального взаимодействия *INF-α* с клетками-мишенями, либо подавление продукции *INF-α PDC* предотвращает *T*-лимфоцит-зависимое развитие заболевания. *PDC* и производные *INF-α* являются потенциальной мишенью для терапевтического воздействия при лечении вульгарного псориаза и в настоящее время проходят испытания.

1.11.3 Интерлейкин 6. *IL-6* является мультифункциональным цитокином, регулирующим иммунный ответ путем увеличения количества *B*- и *T*-клеток, активации макрофагов, гемопоэза, острой фазы воспалительного ответа через стимуляцию продукции «острой фазы» плазменных белков печенью. В дополнение к этому, *IL-6* является активатором дифференцировки *Th17*-хелперов. Патологическая продукция *IL-6* ассоциируется с развитием многих заболеваний, включая вульгарный псориаз, ревматоидный и др. артриты. В бляшках и плазме крови больных вульгарным псориазом отмечается повышенное содержания *IL-6 mRNA* (мРНК). *IL-6* продуцируется различными видами клеток (дермальные фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки, дендритные клетки и кератиноциты) в ответ на стимуляцию различными цитокинами (*IL-1*, *TNF-α*) фактор роста тромбоцитов.

Тоцилизумаб (*Actemra**), представляющий собой человеческие моноклональные анти-*IL-6*-антитела, дал многообещающие результаты при ревматоидном и ювениальном артрите и может оказаться эффективным в лечении вульгарного псориаза.

1.11.4 Интерлейкин 8. *IL-8*, член семейства *CXC* хемокинов, принимает участие в развитии хронического воспаления и изначально был обнаружен как хемоаттрактант и активирующий фактор нейтрофилов. Кроме функции привлечения гранулоцитов и *T*-лимфоцитов в очаг воспаления, он выступает в роли фактора, стимулирующего пролиферацию кератиноцитов и ангиогенез. *IL-8* продуцируется различными клетками, вовлеченными в процесс воспаления, включая лейкоциты (такие как тучные клетки, нейтрофилы, *T*-клетки), а также эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты. Цитокины (*IL-1* и *TNF-α*), вирусные и бактериальные продукты способны индуцировать *IL-8*. Аномальная продукция *IL-8* может стать причиной хронического воспаления, присутствующего при ревматоидном артрите и вульгарном псориазе. При этих заболеваниях наблюдается аккумуляция активированных нейтрофилов в поврежденных участках и повышение продукции *IL-8*. С учетом этих данных, были синтезированы человеческие анти-*IL-8*-

антитела, названные *ABX-IL-8*; однако констатируется их недостаточная активность при вульгарном псориазе. *HuMab 10F8* – человеческие анти-*IL-8*-антитела оказались более (50 %) эффективными. Терапевтический потенциал этих антител в лечении вульгарного псориаза, ассоциированного с гиперпродукцией *IL-8*, продолжает исследоваться.

1.11.5 Интерлейкин 18. *IL-18* играет важную роль в воспалительном процессе, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. Он является частью суперсемейства *IL-1* и отвечает за мобилизацию дендритных клеток в очаг воспаления. Кератиноциты и клетки Лангерганса способны продуцировать *IL-18*, который вместе с *IL-12* стимулируют выделение *INF-γ* из *NK*-клеток, *T*-хелперов и цитотоксических клеток. Проводятся исследования *CE-224, 535* – антагониста *P2x7* рецептора, который предупреждает продукцию *IL-1* и *IL-18* у пациентов с ревматоидным артритом. Исследования при вульгарном псориазе пока не проводились.

1.12 Подавление миграции лейкоцитов из сосудов / их распространения.

Один из самых ранних этапов инициации и развития воспаления кожи – выход лейкоцитов из сосудистого русла благодаря взаимодействию эндотелиальных клеток и лейкоцитов через адгезивные молекулы сосудов – селектины. Идентифицировано три вида селектинов: *E*-, *P*- и *L*-селектин. Их экспрессия контролируется провоспалительными цитокинами (*IL-8*, *TNF-α*, хемокинами). Взаимодействие между *E*-селектином и кожным лимфоцит-ассоциированным антигеном, находящимся на поверхности *T*-лимфоцитов, играет ключевую роль в *T*-клеточном хоуминге в коже. Дополнительная адгезия происходит за счет взаимодействия между *LFA-1* на поверхности *T*-клеток и *ICAM-1* эндотелиальных клеток. Провоспалительные цитокины (*INF-γ* и *IL-1*) повышают экспрессию *ICAM-1*. Каждый из этих этапов интересен с точки зрения терапевтического воздействия.

Эфализумаб (*Raptiva**) – человеческое моноклональное анти-*CD11-α*-антитело, блокирующее взаимодействие между *CD11-α* (субъединицей *LFA-1*) и *ICAM-1*, утвержден в качестве препарата для терапии вульгарного псориаза. В феврале 2009 г., после трёх случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, в *ЕМЕА* приняли решение, что эффективность Эфализумаба больше не окупает риск лейкоэнцефалопатии, связанной с его применением, и его авторизация на рынке ЕС должна быть упразднена.

Согласно публикации в литературе, при вульгарном псориазе проявил свою эффективность также синтетический пан-селектин-антагонист Бимосиамос (*TBC1269*) – по 600 мг в день подкожно ежедневно в течение 2 недель, что привело к уменьшению толщины эпидермиса и его лейкоцитарной инфильтрации. Проходит лабораторные испытания и другой пан-селектин-ингибитор – Эфомицин *M*.

1.13 Прочие стратегии воздействия. Ангиогенез является важным признаком вульгарного псориаза. Кровеносные сосуды дермы при вульгарном псориазе расширены, удлинены, с повышенной проницаемостью. Связана ли такая патология сосудов с альтернативным компонентом в самих эндотелиальных клетках сосудов, или же это результат провоспалительного действия *T* клеток? В любом случае проангиогенные медиаторы (сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*), гипоксия-индуцибельные факторы,

TNF- α и *IL-8*) высоко активны в псориатической коже и являются заманчивыми для терапевтического воздействия. Идея подавления ангиогенеза является весьма многообещающей ввиду очевидного антиангиогенного эффекта традиционных антипсориатических препаратов (циклоспорин, метотрексат, аналоги витамина *D*₃).

VEGF и его рецепторы играют ключевую роль в физиологическом ангиогенезе (например, эмбриогенезе) и неоваскуляризации у взрослых: его экспрессия всегда сильно повышена в кератиноцитах пораженной вульгарным псориазом кожи. Более того, уровень сывороточного *VEGF* повышен у больных вульгарным псориазом и всегда коррелирует с остротой заболевания. Новообразованные сосуды дермы экспрессируют молекулы адгезии (*ICAM-1*, *E*-селектин и молекулы адгезии сосудистых клеток 1), которые позволяют *CD4*⁺лимфоцитам связываться с ними и мигрировать в дерму. Два основных направления, сопровождающих процесс ангиогенеза (матриксные металлопротеазы и *VEGF* сигнальный путь), могут быть заблокированы *AE-941* (Неовастат, *Aeterna*). По данным литературы, после лечения *AE-941* (30, 60, 120 и 240 мг в день наугад, продолжительностью в 12 недель) 12,2 % пациентов с вульгарным псориазом (6/49) отметили стабилизацию *PASI* на 30 % и 30,6 % – по меньшей мере на 20 %. Сравнительный анализ групп, получавших низкие и высокие дозы препарата, статистически значимых различий не дал.

Другая выгодная для антиангиогенного воздействия мишень – это собственно *TNF- α* . Инфликсимаб в малых дозах и в сочетании с метотрексатом снижает экспрессию *VEGF*, подавляет ангиогенез в поврежденной дерме и улучшает состояния больного вульгарным псориазом. В то же время Инфликсимаб значительно снижает экспрессию ангиопозтина, его рецептора *Tie-2* и матриксной металлопротеиназы 9, вовлеченных в рост, созревание и стабилизацию сосудов. Также он сокращает количество $\alpha\beta$ 3-позитивных кровеносных сосудов.

Лечение Этанерцептом приводит к снижению сывороточного уровня *VEGF* у пациентов с ревматоидным артритом, поддерживающего участие *TNF- α* в проангиогенном процессе. Развитие антиангиогенной терапии, которая бы не влияла на иммунную систему, стало бы хорошей возможностью избежать побочных эффектов общей иммуносупрессии.

2 Использование новых иммунобиологических препаратов при лечении вульгарного псориаза

В заключительном, практически значимом разделе лекции отметим, что на современном этапе для лечения иммунобиологическими препаратами (ИБП) больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степеней по принципам доказательной медицины разработан практический алгоритм лечения на базе клинических (эффективность, переносимость, ближайшие и отдаленные побочные эффекты, практичность) и экономических данных. Согласно этому алгоритму, порядок поэтапного назначения недавно допущенных к лечению вульгарного псориаза средней и тяжелых степеней новых ИБП может быть следующим:

- а) Этанерцепт («Энбрел»);
- б) Адалимумаб («Хумира»);

- в) Устекинумаб («Стелара»);
- г) Инфликсимаб («Ремикейд»).

Выбор ИБП при лечении вульгарного псориаза происходит, разумеется, индивидуально для каждого пациента. Учитывая неизлечимость вульгарного псориаза, прогрессивность его течения, необходимость постоянного введения ИБП с возможной потерей их эффективности в процессе терапии, начинать лечение вульгарного псориаза целесообразно не с самого эффективного ИБП (обладающего, как правило, и большим спектром побочных свойств, оставляя его на крайний случай развития генерализованного вульгарного псориаза – его эритродермической и пустулезной форм), а с «наименее» эффективного. Так как ИБП не оказывают органотоксического действия, влияя селективно на воспалительные механизмы, возможно их пожизненное применение. ИБП являются средствами второго выбора (например, в ФРГ), если циклоспорин, метотрексат и фототерапия не были эффективными, вызвали побочные действия или являются противопоказанными больным со средним (*PASI* 10-20, *BSA* 10-20 %) и тяжелым (*PASI* > 20, *BSA* > 20 %) течением вульгарного псориаза. Применение ИБП возможно лишь в случае полного исключения инфекционного процесса и отсутствия признаков опухолевого процесса; для этого рекомендуется проводить:

- клинические анализы крови и мочи;
- биологические анализы крови;
- серологические исследования на гепатит (*A, B, C*), ВИЧ, сифилис, боррелиоз (в эндемичных районах);
- рентгенологическое исследование лёгких и пробу Манту;
- осмотр кожи на наличие рака;
- сбор анамнеза о перенесенных инфекционных и опухолевых заболеваниях.

При распространенном вульгарном псориазе в фазе обострения рекомендуется проводить пробу Манту одновременно с негативным (физиологический раствор) контролем для дифференцировки положительной туберкулиновой реакции от феномена Кебнера. При положительной пробе Манту и отсутствии рентгенологических признаков туберкулёзного поражения лёгких требуется проводить антитуберкулёзную профилактику в течение 4 недель до начала лечения ИБП и в течение 9 месяцев лечения ИБП. Особая осторожность нужна при использовании препаратов, блокирующих *TNF-α*, так как этот цитокин активно участвует в противомикробном контроле и, особенно, туберкулёзной инфекции. При блокировании *TNF-α* возможно развитие сепсиса без выраженных клинических признаков воспаления (лихорадка и др.). При подозрении на реактивацию латентного туберкулёза (что возможно в процессе лечения всеми ИБП, но особенно – связывающими *TNF-α*), необходимо срочное прекращение введения препарата и начало противотуберкулёзной терапии. Повторное применение ИБП у больного с реактивированным туберкулёзом возможно лишь после его излечения, по строгим жизненным показаниям, при одновременной противотуберкулёзной профилактике в течение всего срока лечения, и препаратами, не связывающими *TNF-α*. Вероятность наличия латентного туберкулёза особенно высока у пациентов, проживающих в странах СНГ, Азии, странах третьего мира.

Среди допущенных к применению (например, в ФРГ) ИБП охарактеризуем ниже следующие.

2.1 Фализумаб («Раптив», гуманизированные (человеко-мышинные) анти-*CD11-α*-антитела, фирма «Cероно») – с 2004 г. в течение пяти лет был на рынке лекарственных средств в ЕС, но 9 июня 2009 г. был изъят из средств, допущенных к лечению вульгарного псориаза в ЕС, в связи с неблагоприятным соотношением польза–вред: средняя эффективность (показатель *PASI 75* на 12 неделе лишь у 22 % больных) в сочетании с риском развития серьезных заболеваний:

- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- синдром Джулиана–Баре;
- синдром Миллера–Фишера;
- энцефалит;
- энцефалопатия;
- менингит;
- сепсис;
- оппортунистические инфекции (у людей с ослабленной иммунной системой).

Возможно (5 %) провоцирование развития псориатического артрита и так наз. «эффекта рикошета» («*rebound effect*») – выраженное утяжеление заболевания по сравнению с началом лечения).

2.2 Этанерцепт («Энбрел», рекомбинантный фузионный белок-рецептор к *TNF*, фирмы «Wyeth» и «Amgen») – может являться препаратом выбора при переходе на ИБП с традиционных системных препаратов для лечения вульгарного псориаза. Этот генетически синтезированный протеин, состоящий из природного *TNF*-рецептора и *Fc*-цепи иммуноглобулина *G* (*IgG*), блокирует циркулирующий в крови *TNF-α*. Эффективность препарата зависит от его дозировки. Улучшение *PASI 75* наблюдалось у 49 % больных получавших по 50 мг Этанерцепта 2 раза в неделю на протяжении 12 недель и у 59 % больных после 24 недель. Эффективность препарата не уменьшается со временем, поскольку образование нейтрализующих антител происходит всего лишь в 1,1 % случаев. Более того, эффективность препарата медленно возрастает до улучшения *PASI 75* у 68 % пациентов к 96-й неделе лечения при введении препарата по 50 мг один раз в неделю. Большим преимуществом Этанерцепта является его короткий период полураспада – 4-5 дней, что позволяет быстро контролировать инфекционный процесс, временно останавливая введение препарата. Этанерцепт является первым ИБП, допущенным к лечению детей в возрасте от восьми лет, страдающих вульгарным псориазом и псориатическим артритом. Возможные побочные эффекты подразделяются на:

- очень частые (более 10 % больных):
 - 1) инфекции верхних дыхательных путей и кожи, цистит;
 - 2) аллергические реакции;
 - 3) образование аутоантител;
 - 4) кожный зуд;

- 5) реакция кожи на месте введения препарата;
- частые (1-10 % больных):
 - 1) лихорадка;
- случайные (0,1-1 % больных):
 - 1) тяжелые инфекции (пневмонии, рожистое воспаление, септический артрит);
 - 2) тромбоцитопения;
 - 3) интерстициальные заболевания лёгких (пневмонит, фиброз);
 - 4) немеланоцитарный рак кожи;
 - 5) ангиоEDEMA;
 - 6) крапивница;
 - 7) кожные высыпания;
 - 8) пустулёзный псориаз.

2.3 Адалимумаб («Хумира», рекомбинантные человеческие моноклональные анти-*TFN-α*-антитела, фирма «Abbott») – вводится подкожно в дозировке 40 мг 2 раза в месяц. Препарат является более эффективным, чем Этанерцепт, достигая улучшения *PASI 75* у 70,9 % пациентов на 16 неделе лечения. Одним из частых побочных эффектов является повышение артериального давления, усиление сердечной недостаточности; поэтому препарат противопоказан больным с сердечной недостаточностью III-IV стадии. Возможность образования анти-адалимумаб-антител может приводить со временем к снижению эффективности препарата, которую возможно вновь усилить, комбинируя его с метотрексатом. Возможные побочные эффекты подразделяются на:

- очень частые:
 - 1) кожная реакция на месте введения препарата;
- частые:
 - 1) головокружение;
 - 2) головные боли;
 - 3) парестезии;
 - 4) кашель;
 - 5) воспаление носоглотки;
 - 6) диарея, боль в животе, стоматит и изъязвления полости рта, тошнота;
 - 7) кожные высыпания, зуд;
 - 8) боли в мышцах;
 - 9) инфекции верхних дыхательных путей;
 - 10) кандидоз;
 - 11) лихорадка, слабость;
 - 12) повышение печеночных ферментов;
- случайные:
 - 1) повышение уровня креатинина;
 - 2) увеличение времени образования тромбопластина;
 - 3) образование аутоантител;
 - 4) аритмия, тахикардия;

- 5) нейтропения (включая агранулоцитоз), лейкопения, тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, лимфопения;
- 6) лимфаденопатия;
- 7) синкопы, мигрени, нарушение сна, тремор;
- 8) нарушение зрения, воспаление глаз;
- 9) боли в ушах;
- 10) астма, диспноэ, заложенность носа;
- 11) ректальные кровотечения, рвота, диспепсия, запоры;
- 12) гематурия, снижение функции почек;
- 13) гипокалиемия, гиперлипидемия, гиперурикемия;
- 14) оппортунистические инфекции (туберкулёз, гистоплазмоз), сепсис, абсцессы, инфекционные артриты, кожные инфекции;
- 15) нарушение заживления кожи;
- 16) повышение артериального давления;
- 17) гриппоподобные симптомы;
- 18) системная красная волчанка;
- 19) ангиоEDEма;
- 20) нарушение менструального цикла;
- 21) быстрая смена настроения, состояние страха.

2.4 Устекинумаб («Стелара», рекомбинантные человеческие моноклональные анти-IL-12/-23-антитела (*IgG1*), фирма «Janssen-Cilag») – является новым ИБП с особым механизмом действия – высокой аффинностью и специфичностью к p40-молекуле IL-12 и IL-23, вызывая связывание данных интерлейкинов и предотвращая их контакт с соответствующими рецепторами на поверхности иммунных клеток. Препарат не оказывает влияния на IL-12 / 23, уже соединенные с клеточными рецепторами, и не влияет на клеточную цитотоксичность, обусловленную реакцией комплемента или антителами. Препарат ограничивает эффект указанных интерлейкинов на активацию природных киллеров (NK-клетки) и CD4-лимфоцитов, тормозя внутриклеточные сигналы, ведущие к высвобождению провоспалительных цитокинов, играющих роль в патогенезе вульгарного псориаза.

Устекинумаб назначается для лечения вульгарного псориаза средней и тяжелой степени в дозировке 45 мг подкожно по схеме: 0; 4 и 12-я неделя, далее – каждые 3 месяца. Это означает, что пациенту необходимо получать всего 4 инъекции препарата в год. Эффективность препарата достаточно высокая, и результаты видны уже после первой инъекции. Для больных с массой тела более 100 кг доза увеличивается до 90 мг по той же инъекционной схеме.

Необходимость исключения инфекции до и в течение всего лечения остается актуальной для Устекинумаба так же, как и для всех ИБП. Вследствие молекулярной блокады IL-12 / 23, которые участвуют в контроле опухолевого роста, клинические исследования показали единичные случаи возникновения злокачественных опухолей кожи и других органов при лечении данным препаратом. В связи с этим, больным, у которых выявлены и полностью удалены новообразования с отсутствующей или незначительной тенден-

цией к метастазированию (в дерматологии это, например, базалиома, меланома *in situ*, карцинома кожи, дермато-фибросаркома), применение препарата продолжается. При выявлении потенциально метастазирующих злокачественных новообразований необходимо прекратить лечение Устекинумабом. Таким же образом решается вопрос о начале лечения при положительном онкологическом анамнезе: излеченные неметастазирующие новообразования позволяют начать терапию Устекинумабом; излеченные, но потенциально метастазирующие формы требуют серьезного анализа и строгого обоснования необходимости начала лечения именно Устекинумабом.

Возможные побочные эффекты подразделяются на:

- очень частые:

1) инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит;

- частые:

1) диффузное воспаление подкожной жировой клетчатки (целлюлит);

2) вирусные инфекции верхних дыхательных путей;

3) депрессии;

4) головокружение, головные боли;

5) диарея;

6) кожный зуд, крапивница, кожная сыпь;

7) боли в спине, миалгия;

8) слабость;

9) воспаление в месте введения препарата;

- случайные:

1) злокачественные опухоли кожи и других органов.

2.5 Инфликсимаб («Ремикейд», рекомбинантные химерные человеко-мышинные анти-*TNF-α*-антитела, фирма «Centocor Inc.») – блокирует, в отличие от этанерцепта, *TNF-α* как свободно циркулирующий в крови, так и находящийся на поверхности клеток. Препарат особенно подходит для купирования тяжелых остро развивающихся форм вульгарного псориаза, а также генерализованного пустулезного псориаза, вызывая улучшение *PASI-75* у 80 % пациентов уже на 10-й неделе лечения. Средний период полураспада – 8-9 дней сочетается у данного препарата с замедленной элиминацией – до 6 месяцев, так что наблюдение больных после отмены лечения Инфликсимабом должно проходить в течение полугода. Высокая эффективность препарата сочетается с повышенным риском развития тяжелых инфекционных заболеваний в течение лечения, в особенности реактивации туберкулёза или развития сепсиса. Для Инфликсимаба, являющегося химерным антителом, возможно образование анти-инфликсимаб-антител с понижением эффективности препарата, а также инфузионных реакций у 20-28 % пациентов в процессе внутривенного введения препарата или же в течение нескольких часов или дней после инфузии. Комбинация с метотрексатом позволяет повысить эффективность Инфликсимаба при её снижении в результате образования нейтрализующих антител. Препарат противопоказан больным с III-IV степенями сердечной недостаточности.

Побочные эффекты подразделяются на:

- очень частые:

- 1) инфузионные реакции (15-20 %);
- 2) боли в груди;
- 3) слабость;
- 4) лихорадка;

- частые:

1) крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, повышенная потливость или сухость кожи;

- случайные:

- 1) фурункулез, микозы, экзема, гиперкератозы;
- 2) алопеция;
- 3) нарушение пигментации;
- 4) боли в суставах, миалгия, боли в спине;
- 5) пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей;
- 6) вагинит;
- 7) замедленное заживление ран;
- 8) образование аутоантител.

Все четыре допущенных (в ФРГ и др.) ИБП образуют в различной степени нейтрализующие антитела, которые уменьшают, но не исключают эффективность препаратов. Этанерцепт, Адалимумаб и Устекинумаб не теряют своего терапевтического эффекта при остановке лечения; при использовании Инфликсимаба, напротив, возможно падение эффективности в результате формирования нейтрализующих антител, особенно если увеличивать допущенные 8-мигневельные интервалы. Удлинение интервалов недопустимо при лечении Инфликсимабом, так как обязательно вызывает ухудшение вульгарного псориаза, приводит к его рецидиву, уменьшает эффективность при последующих введениях и увеличивает риск инфузионных реакций с анафилактическим течением вследствие сенсбилизации к мышинным структурам белковой молекулы.

На сегодняшний день отсутствуют экспериментальные данные и клинические наблюдения тератогенного или эмбриотоксического влияния ИБП, что означает отмену препарата до момента зачатия, а также при установлении беременности; необходимости в проведении прерывания беременности нет. Прекращение лечения Устекинумабом рекомендуют в срок 15 недель до зачатия.

Формирование аутоантител, в особенности антинуклеарных антител (АНА) возможно при лечении препаратами, блокирующими *TFN-α*; поэтому перед началом лечения этой группой ИБП необходимо тестировать больных на антитела. При наличии АНА необходимо провести исследование на наличие антител класса *G (IgG)* против двойных цепей ДНК; наличие *IgM*, напротив, не имеет клинического значения. При наличии *IgG* против двойных цепей ДНК необходимо проводить клинические и лабораторные исследования на предмет исключения развития медикаментозной красной волчанки или волчаночно-подобного кожного заболевания. Риск развития красной системной волчанки при лечении ИБП крайне мал, но он не должен оставаться без внимания.

Заключение

На данный момент существует высокая потребность в системной антипсориазической терапии с высокой продолжительной эффективностью, хорошо переносимой, доступной и легкой в применении, распространяющейся на все возрастные категории и типы псориаза. Ни одна из системных терапий, доступных на данный момент, не соответствует данным требованиям. Разработка и клинический допуск иммунобиологических препаратов в лечении вульгарного псориаза являются, бесспорно, переворотом в патогенетической терапии в дерматологии XXI века. Это, в свою очередь, существенно облегчает лечение псориаза – хронического, неизлечимого, трудно поддающегося терапии заболевания, но при длительном применении может развиваться резистентность к препаратам; высока вероятность развития серьезных осложнений, снижающих качество жизни пациента, вынуждающих лечащих врачей прекращать пусть и эффективную терапию. Возможности долгосрочного применения этих средств всё ещё ограничены как их эффективностью, так и, – что более важно, – безопасностью. К тому же отмечено, что при длительном применении биопрепаратов эффективность лечения снижается, в том числе и по причине развития иммунологической толерантности к ним. В связи с этим, необходимы новые высокоэффективные и вместе с тем безопасные методы терапии вульгарного псориаза – и локальной, и системной.

Понимание патогенеза этого заболевания открывает новые перспективы для более специфичных терапевтических вмешательств. В свою очередь, развитие новых терапевтических подходов в борьбе с вульгарным псориазом расширит не только возможности лечения, но и понимание его патогенеза. Новый системный биологический подход даст нам возможность учитывать индивидуальные особенности при лечении пациентов и, как следствие, создать оригинальные виды терапии для каждого страдающего псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дерматология* Фицпатрика в клинической практике / К. Вольф, Л. А. Голдсмит, С. И. Кац [и др.]. – Пер. с англ. – М.: Бином, 2012. – Т.1 . – 868 с.
2. *Кузнецов А. В.* Лечение вульгарного псориаза иммунобиологическими препаратами / А. В. Кузнецов // *Дерматолог.* – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 63-69.
3. *Wippel-Slupetsky K.* Future perspectives in the treatment of psoriasis / K. Wippel-Slupetsky, G. Stingl / *Management in psoriasis.* / Ed. N. Yawalkar // *Curr. Probl. Dermatol.* – Vol. 38. – Basel: Karger, 2009. – P. 172-189.