

или латентно протекающей вирусной инфекции, вызванной ВЭБ и ЦМВ. Безусловно, изучение роли вирусной инфекции в развитии и течении аутоиммунной пузырчатки требует продолжения с учетом антигенной гетерогенности и формирования специфических антител к разным белковым компонентам вируса.

Приобретенные знания будут способствовать разработке более совершенных схем лечения и формированию новых подходов по ведению пациентов, страдающих данным аутоиммунным буллезным дерматозом.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки. *Альманах клинической медицины*. 2014; 34: 9–14.
2. [Makhneva N.V., Davidenko E.B., Beletskaya L.V. Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus. *Almanach of clinical medicine (Almanakh klinicheskoy meditsiny)*. 2014; 34: 9–14]. (in Russian)
3. Ioannides D., Lazaridou E., Rigopoulos D. Pemphigus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22(12): 1478–96.
4. Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch. Dermatol. Res.* 2009; 301(1): 57–64.
5. Kneisel A., Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9(10): 844–57. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07793.x.
6. Ruocco V., Wolf R., Ruocco E., Baroni A. Viruses in pemphigus: a casual or causal relationship? *Int. J. Dermatol.* 1996; 35(11): 782–4.
7. Venugopal S.S., Murrell D.F. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol. Allergy. Clin. N. Am.* 2012; 32(2): 233–43. doi: 10.1016/j.iac.2012.04.003.
8. Grunwald M.H., Katz I., Friedman-Birnbaum R. Association of pemphigus vulgaris and herpes simplex infection. *Int. J. Dermatol.* 1986; 25(6): 392–3.
9. Lipsker D., Saurat J.H. A new concept: paraviral eruptions. *Dermatology*. 2005; 211(4): 309–11.
10. Ruocco E., Ruocco V., Schiavo A.L., Brunetti G., Wolf R. Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story. *Dermatology*. 2014; 229(4): 310–5. doi:10.1159/000365845.
11. Keane J.T., Malkinson F.D., Bryant J., Levin S. Herpesvirus hominis hepatitis and disseminated intravascular coagulation. Occurrence in an adult with pemphigus vulgaris. *Arch. Intern. Med.* 1976; 136(11): 1312–7.
12. Krain L.S. Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955–1973. *Arch. Dermatol.* 1974; 110(6): 862–5.
13. Brenner S., Sasson A., Sharon O. Pemphigus and infections. *Clin. Dermatol.* 2002; 20(2): 114–8.
14. Root-Bernstein R., Fairweather D.L. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *J. Theor. Biol.* 2015; 375(1): 101–23. doi:10.1016/j.jtbi.2014.11.022.
15. Foureau D.M., Walling T.L., Maddukuri V., Anderson W., Culbreath K., Kleiner D.E., et al. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leukocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 180(1): 40–51. doi:10.1111/cei.12558.
16. O'Brien T.F., Bao K., Dell'Aringa M., Ang W.X., Abraham S., Reinhardt R.L. Cytokine expression by invariant natural killer T cells is tightly regulated throughout development and settings of type-2 inflammation. *Mucosal. Immunol.* 2015, Sep 9. doi: 10.1038/mi.2015.78.
17. Veldman C., Eming R., Wolff-Franke S., Sonderstrup G., Kwok W.W., Hertl M. Detection of low avidity desmoglein 3-reactive T cells in pemphigus vulgaris using HLA-DRβ1*0402 tetramers. *Clin. Immunol.* 2007; 122(3): 330–7.
18. Kurata M., Mizukawa Y., Aoyama Y., Shiohara T. Herpes simplex virus reactivation as a trigger of mucous lesions in pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171(3): 554–60. doi: 10.1111/bjd.12961.

Поступила 20.10.15

Received 20.10.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.32.03:616.517

«Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе

Соколовский Е.В.¹, Круглова Л.С.², Пониц Е.С.³

¹Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, 199034, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия; ³БУ ХМАО-Югры Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер, 628012, г. Ханты-Мансийск, Тюменская область, Россия

Фундаментальные исследования этиологии и патогенеза псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, который вскрыл определенные «болевые точки» ГИБП, связанные с первичной неэффективностью, «эффектом ускользания», схемами перехода с одного препарата на другой, безопасностью комбинированного применения ГИБП и системных цитостатических препаратов. В статье представлены и обсуждены данные по клиническому применению ГИБП в случаях неэффективности препаратов.

Ключевые слова: псориаз; системная терапия; биологическая терапия; первичная неэффективность; эффект «ускользания».

Для цитирования: Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Пониц Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(6): 32–38.

THE FLAWS OF TOTAL SYSTEMS THERAPY WITH BIOLOGICAL PREPARATIONS IN PSORIASIS

Sokolovskiy E.V.¹, Kruglova L.S.², Ponich E.S.³

¹St.Petersburg I.P.Pavlov State Medical University, 199034, St. Petersburg, Russia; ²Moscow Research and Practical Center of Dermato-Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia; ³Khanty-Mansi Clinical Dermato-Venereological Center, 628912, Khanty-Mansiisk, Russia

Basic studies of the etiology and pathogenesis of psoriasis created prerequisites for development of a group of novel gene engineering biological preparations (GEBP). The experience accumulated by the present time in the use of biological therapy preparations demonstrates the flaws of GEBP (initial inefficiency, "escape effect"), suggests protocols of transition from one preparation to another, and demonstrates the safety of combined use of GEBP and systemic cytostatics. Clinical use of GEBP in refractory cases is discussed.

Key words: psoriasis; total systems therapy; biological therapy; primary inefficiency; "escape effect".

Citation: Sokolovskiy E.V., Kruglova L.S., Ponich E.S. The flaws of total systems therapy with biological preparations in psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2015; 18(6): 32-38. (in Russian)

Псориаз относят к хроническим иммунозависимым широко распространенным заболеваниям, с частотой встречаемости до 2–3% в популяциях стран мира [1]. К особенностям течения псориаза на современном этапе, прежде всего можно отнести следующие факты:

- около 20% больных бляшечным псориазом имеют среднетяжелую или тяжелую форму;
- псориаз ассоциируется со значительными ограничениями на работе, в личной жизни и снижением ее качества;
- при псориазе средней степени тяжести и тяжелого течения терапевтические мероприятия не всегда являются надежными.

Именно лечение больных с конечной целью улучшения качества их жизни и является наиболее актуальной и обсуждаемой проблемой. Создание новых эффективных препаратов базируется на фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза псориаза, в отношении которых наше понимание значительно расширилось. Модель этиологии псориаза, безусловно, можно отнести к многофакторным, где воздействие внешних стимулов или эндогенных триггеров на фоне определенных генетических нарушений во врожденном и адаптивном иммунитете приводит к типичным клиническим проявлениям (рис. 1).

В настоящее время установлено, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60–70%, а доля средовых факторов – 30–40% [2]. При псориазе нарушено взаимодействие иммунной системы с кожей, поэтому остается нерешенным вопрос о местонахождении первичного дефекта. Изучение генетических детерминант позволяет рассматривать это заболевание как полигенное, при котором один и тот же фенотип может определяться различными генами, в том числе с доказанным эпистазом [3]. Геномный анализ позволил идентифицировать генные локусы на 8 различных хромосомах, ассоциированных с развитием псориаза. Эти генные локусы получили название «гены предрасположенности к псориазу» – *PSORS* (psoriasis susceptibility genes). Основным генетическим детерминантом является *PSORS1*, который, вероятно, ответствен за 35–50% всего наследственного компонента в развитии псориаза и находится в области главного комплекса гистосовместимости, управляющего важнейшими иммунными функциями [3, 4].

В ходе исследований генетического сцепления дополнительно к *PSORS1* были идентифицированы еще 18 по-

тенциальных локусов предрасположенности к псориазу. Многие из этих генов включены в сигнальные пути, а определенные аллели или нарушения их регуляции (патологическая активация обычно «молчащих» генов или, наоборот, неактивность генов, которые в норме должны быть активны) часто обнаруживаются у больных псориазом [5].

На сегодняшний день, помимо *PSORS1*, достаточно хорошо изучены следующие группы генов, отвечающих за развитие псориаза:

- гены, связанные с барьерной функцией кожи, – *PSORS4* или эпидермальный комплекс дифференциации (EDC), располагается на 1q21 хромосоме человека;
- адаптационные эпидермальные гены, гены врожденного иммунитета и гены, связанные с иммунным ответом – аллели IL-12B и IL-23R, связаны с изменениями в передаче сигнала и управляют эпидермальной компонентой. Другие факторы (вариации генов *TNFAIP3* и *TNIP1*) влияют на молекулярные механизмы пути передачи сигнала через NF-κB при иммунной защите, развитии воспалительной реакции, клеточной пролиферации и апоптозе, а потому действуют и на иммунные клетки, и на кератиноциты, изменяя пролиферативный потенциал клеток эпидермиса [3, 6]. Однако до сих пор остается неясным, как эти пути взаимодействуют между собой, но разработка новых препаратов, в том числе, идет в направлении синтеза блокаторов сигнальных путей. Более того, данное направление на сегодняшний день – одно из самых перспективных.

В патогенезе псориаза основным является развитие иммуноопосредованного воспаления, которое клинически реализуется через достаточно сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмочитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, NK- и NK-T-клетки) и адаптивного иммунитета (Т-лимфоциты). Так, иммунопатологические процессы характеризуются продукцией дендритными

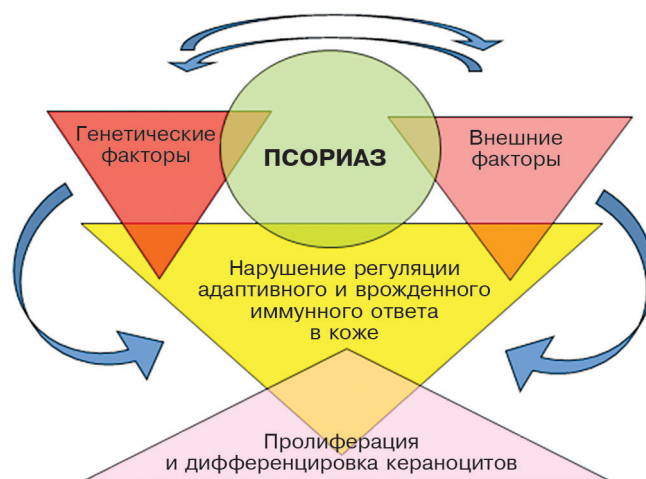


Рис. 1. Многофакторная этиология псориаза.

Сведения об авторах:

Соколовский Евгений Владиславович, доктор мед. наук, профессор; Круглова Лариса Сергеевна, доктор мед. наук, профессор (kruglovals@mail.ru); Понич Евгений Степанович, кандидат мед. наук.

Corresponding author:

Kruglova Larisa, MD, PhD, DSc, prof. (kruglovals@mail.ru).
Orcid ID0000-0002-5044-5265.

Инфликсимаб (химерное моноклональное антитело 25% мышинного белка)	Адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело)	Этанерцепт (рекомбинантный растворимый рецептор)	Устекинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k)
Антитела к ФНОα	Антитела к ФНОα	Конкурентный ингибитор ФНОα	Антитела к ИЛ-12 и ИЛ-23

Рис. 2. Химическая структура генно-инженерных препаратов, зарегистрированных в РФ для применения при псориазе гладкой кожи.

клетками интерлейкинов – ИЛ-12 и ИЛ-23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы субпопуляций 1 и 17 (Th1 и Th17) с характерным для них набором цитокинов, которые и приводят к развитию воспалительной реакции за счет инфильтрации Т-клетками и нейтрофилами, нарушению неоваскуляризации и пролиферации кератиноцитов [6, 7].

Считается, что активация Т-хелперного звена – один из важных механизмов в патогенезе псориаза, поскольку именно Т-хелперы стимулируют пролиферацию клеток эпидермиса за счет синтеза трансформирующего фактора роста [8]. Высыпания на коже больных сопровождаются притоком в эпидермис Т-хелперов, часть из которых активированы, что подтверждается экспрессией антигена HLA-DR. Одним из патогенетических звеньев при псориазе является девиация про- и противовоспалительных цитокинов преимущественно по пути Th1-типа [9]. При этом наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах [9].

Т-лимфоциты Th1/Th17 продуцируют в первую очередь такие медиаторы, как интерферон (ИФНγ), интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-17), фактор некроза опухолей (ФНОα) [9, 10]. При этом следует отметить и значительную экс-

прессию цитокинов – регуляторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), регуляторов Т-клеточного иммунного ответа (ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18), регуляторов В-клеточного иммунного ответа (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-16). Сравнительно недавно был открыт ИЛ-23 (цитокин дендритных клеток) и доказана его важная роль в развитии и манифестации псориаза. Так, он вызывает дифференцировку CD4-лимфоцитов в Th17, которые вырабатывают провоспалительные цитокины (ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22), ответственные за пролиферацию кератиноцитов. Считают, что значение этого цитокина более существенно, чем ИЛ-12, что подтверждается более выраженной экспрессией p19-субъединицы ИЛ-23 по сравнению с экспрессией субъединицы p40, одинаковой у ИЛ-12 и ИЛ-23 [9, 10]. Таким образом, ИЛ-23 вместе с ИЛ-12В, кодирующим его рецепторы, образует своего рода общую субъединицу, которая является основным «переключателем» в патофизиологии псориаза, вызывая гиперпролиферацию кератиноцитов, что и стало мишенью при разработке новых препаратов [11].

В свою очередь и сами стимулированные кератиноциты синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, наиболее важный из них ФНОα – мощный модификатор иммунораспалительных реакций, который рассматривается сейчас как один из основных цитокинов в каскаде аутоиммунных

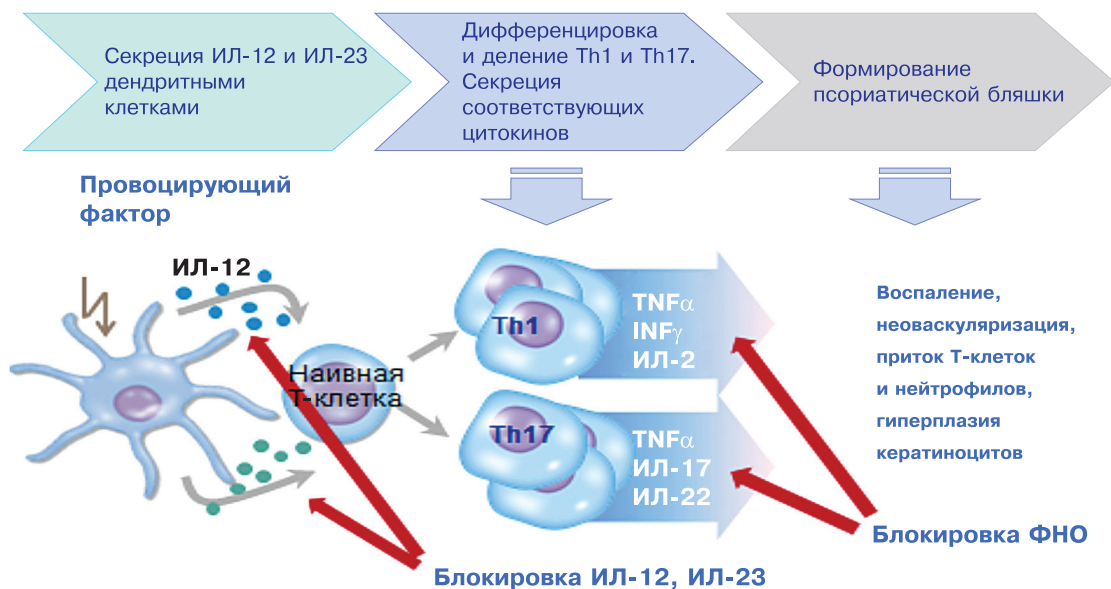


Рис. 3. Иммунопатогенез псориаза и «точки приложения» биологических препаратов.

Европейский консенсус: рекомендации по переводу на терапию ГИБП

- Отмывочный период для нормализации нарушенных параметров необходим при переводе вследствие небезопасности дальнейшего продолжения стандартной терапии.
- Без отмывочного периода или с периодом одновременного назначения двух видов терапий может быть при недостаточной эффективности стандартной терапии.
- При переводе со стандартной терапии на ГИБП индукционной дозы биологических препаратов должны соответствовать инструкции.

Ацитретин → ГИБП	Циклоспорин → ГИБП	Метотрексат → ГИБП
• Смена терапии на анти-ФНО или устекинумаб возможна без отмывочного периода • Женщины с детородным потенциалом должны предохраняться в течение еще 2 лет согласно инструкции по применению ацитретина	• Смена терапии на анти-ФНО или устекинумаб возможна без отмывочного периода • Для ↓ риска развития синдрома отмены возможен короткий период (2–8 нед) одновременного приема циклоспорина с анти-ФНО или устекинумаб, но этот период должен быть максимально коротким и доза циклоспорина снижена	• Смена терапии на анти-ФНО или устекинумаб возможна без отмывочного периода

Рис. 4. Рекомендации по переводу со стандартной медикаментозной терапии на лечение ГИБП [15].

реакций при псориазе. Он способен влиять на клеточную пролиферацию, дифференцировку и функции клеток почти всех типов, служит медиатором цитотоксичности. ФНО α путем активации ядерного фактора NF- κ B, регулирующего экспрессию генов активации молекул адгезии, цитокинов, включая ИЛ-8, ИЛ-6 и колониестимулирующих факторов [8]. Кроме того, возможно ФНО α способствует накоплению воспалительных клеток в эпидермисе и дерме путем индукции экспрессии молекул межклеточной адгезии на эндотелиальных клетках и кератиноцитах. В результате высвобождения ФНО α повышается проницаемость капилляров и повреждаются эндотелий сосудов. В последние годы проводится изучение полиморфизма гена, кодирующего ФНО α , который может быть полезным прогностическим маркером и использоваться в дифференцированном подходе к лечению тяжелых форм псориаза.

Таким образом, современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время в России для лечения псориаза гладкой кожи зарегистрированы четыре биологических препарата: адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт и устекинумаб (рис. 2).

Стратегия антицитокиновой терапии при псориазе подразумевает следующие направления: элиминацию патологических Т-клеток, блок активации Т-клеток или миграции их в ткани, иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2-цитокинов для нормализации дисбаланса Th1/Th2), связывание воспалительных цитокинов (см. рис. 2). Адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт являются ингибиторами ФНО α и рекомендованы для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного псориатического артрита [12]. Поскольку ФНО α участвует на ранних стадиях воспалительного процесса, являясь активным провоспалительным агентом, ключевым в цитокиновом каскаде, препараты-блокаторы ФНО α обладают достаточно универсальными механизмом действия: стимулируют активацию Т-клеток и индуцируют экспрессию ИЛ-2,

ИФН γ , провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-12) и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8) (рис. 3). Однако именно универсальный механизм действия предопределяет развитие таких осложнений, как системная иммуносупрессия и беззащитность организма к инфекциям (туберкулез, воспалительные заболевания легких, реактивация хронических вирусных гепатитов С и В, инфекции мягких тканей, герпетическая инфекция, кандидоз и другие микозы) и неопластическим процессам. Помимо этого, к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела, что приводит к снижению эффективности.

С отличным от блокаторов ФНО механизмом действия является устекинумаб, содержащий продуцируемые рекомбинантной клеточной линией антитела и являющийся ингибитором провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-12, ИЛ-23, который рекомендован к применению при среднетяжелых и тяжелых формах вульгарного псориаза, а также при псориатическом артрите) (см. рис. 3).

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1 κ , которые связываются с общей для ИЛ-12 и ИЛ-23 субъединицей p40, что приводит к снижению экспрессии цитокинов к их белковым рецепторам на иммунокомпетентных клетках и блокировке опосредованных ИЛ-12 и ИЛ-23 сигналов, что, в конечном счете, регулирует созревание и экспансию субпопуляций лимфоцитов класса Th1 и Th17, в результате чего нарушается работа сигнального и цитокинового каскадов, задействованных в патогенезе псориаза [13]. Препарат отличается рядом преимуществ: низким уровнем иммуногенности (образование антител), оптимальным профилем безопасности (сравнимо с плацебо), низкой частотой возникновения нежелательных явлений (в сравнении с другими биологическими препаратами) [13, 14].

В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, который вскрыл определенные «болевые точки» ГИБП, такие как первичная неэффективность, «эффект ускользания», схемы перехода с одного препарата на другой, безопасность комбинированного применения ГИБП и системных цитостатических препаратов.

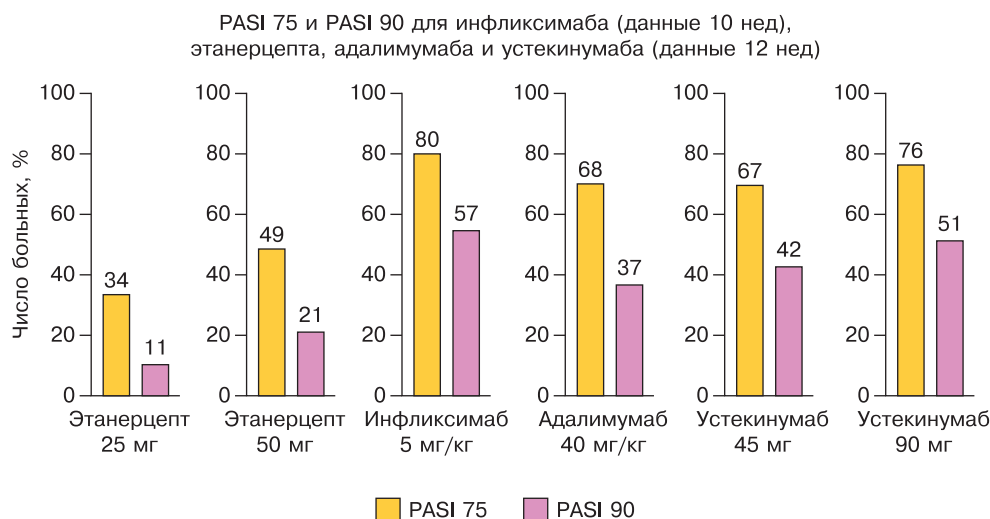


Рис. 5. Сравнительная эффективность препаратов биологической терапии в индукционный период [21].

В соответствии клиническими рекомендациями по лечению больных псориазом ГИБП назначают больным среднетяжелым и тяжелым псориазом при неэффективности методов фототерапии и системных препаратов (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) или невозможности их назначения (противопоказания, непереносимость) [15]. В клинической практике переход на ГИБП происходит непосредственно после отмены ацитретина, циклоспорина или метотрексата (рис. 4). В ряде случаев при переходе с циклоспорина возможно продолжение его применения в сроки до 8 нед в дозе не более 0,3 мг/кг. Как правило, такая необходимость существует при распространенном процессе BSA более 30% и PASI более 20 баллов со склонностью к прогрессированию и особенно при подозрении на развитие псориазической эритродермии, поскольку эффект от ГИБП мы наблюдаем в сравнительно отсроченный период, и в данном случае может наступить ухудшение со стороны кожного процесса, что в значительной степени негативно скажется на качестве жизни больного. Однако данная рекомендация должна быть оговорена предварительной длительностью приема циклоспорина и проводиться с мониторингом и для ГИБП, и для циклоспорина (нефротоксичность).

Если принятие решения о переходе на ГИБП произошло на фоне применения метода ПУВА-терапии, узкополосной УФБ-терапии 311 нм или ме-УФБ-терапии (метотрексат + УФБ), курс фототерапии прекращают и начинают лечение биологическими препаратами.

В этом случае эффекта после действия УФ-излучения, как правило, бывает достаточно для сдерживания прогрессирования процесса. Более того, собственный опыт применения ГИБП показал, что в период рассмотрения вопроса о назначении ГИБП и обследования больных для контроля над заболеванием самым рациональным является

наружная терапия в комбинации с УФБ-терапией 311 нм, которая позволяет несколько сдерживать прогрессирование процесса. Однако следует помнить, что многочисленные курсы ПУВА-терапии (более 200 процедур), терапии УФБ-лучами (более 350 процедур) в анамнезе у пациента требуют осторожности в назначении антицитокиновых препаратов.

Введение ГИБП подразумевает два периода:

- индукция, длится от момента назначения до 12–28 нед (в зависимости от препарата), когда решается вопрос о дальнейшем продолжении терапии;

- поддерживающая терапия, для всех лекарственных средств определяется как период после фазы индукции, от нескольких недель до нескольких лет, под строгим контролем дерматолога.

На этапе индукционного периода определяется эффективность препарата в основном по двум показателям: пациенты с редукцией PASI более 75 баллов, в том числе с редукцией PASI более 90 баллов, что является показателем хорошего ответа на терапию ГИБП. Большинство больных псориазом демонстрируют хороший ответ на терапию ГИБП уже через 10–12 нед от начала лечения [16–20] (рис. 5).

Однако у части больных эффект может отсутствовать или быть недостаточным, т.е. развивается так называемая первичная неэффективность (первичные неотвечники), которая устанавливается в конце индукционного периода при Δ PASI менее 50%.

В этом случае рекомендуется [22, 23] проводить последовательно:

- изменение дозы или режима введения: для адалимумаба увеличение дозы до 40 мг 1 раз в неделю, для этанерцепта увеличение дозы до 50 мг 2 раза в неделю, для устекинумаба у первичных частичных ответчиков уве-

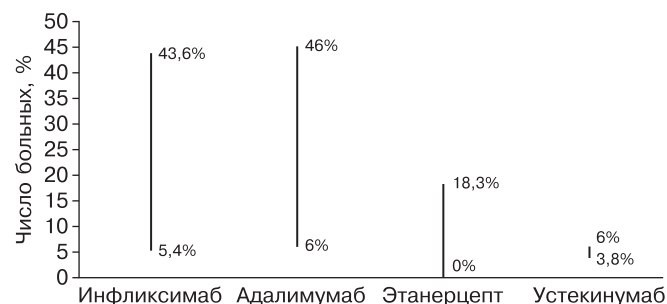


Рис. 6. Число пациентов с определяемыми антителами к ГИБП по данным метаанализа 25 исследований [26].

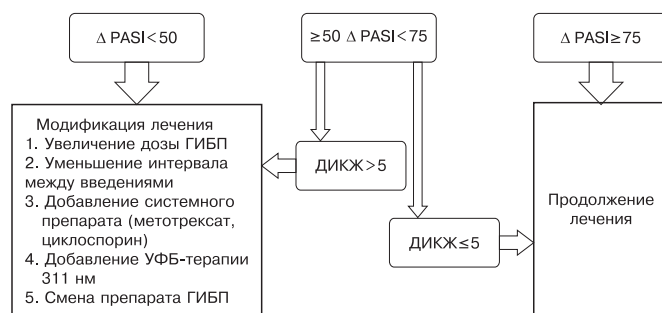


Рис. 7. Тактика ведения больных, получающих ГИБП, в случае развития эффекта «ускользания».

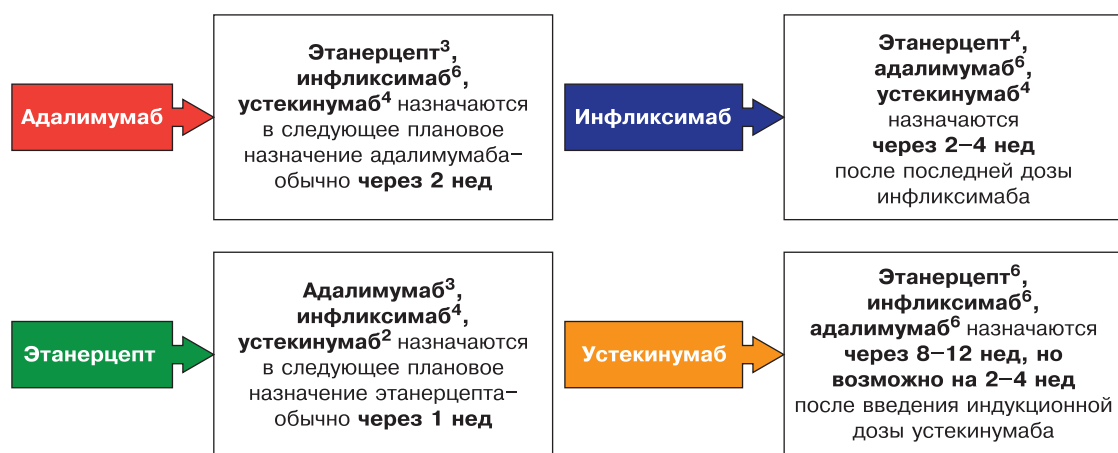


Рис. 8. Рекомендации по переходу с одного ГИБП на другой.

Уровень доказательности по классификации Оксфордского центра доказательной медицины [30]: 1 – уровень доказательности 1; 2 – уровень доказательности 2; 3 – уровень доказательности 3; 4 – уровень доказательности 4; 5 – уровень доказательности 5.

личение дозы до 90 мг 1 раз в 12 нед, если нет эффекта увеличение дозы до 90 мг 1 раз в 8 нед, для инфликсимаба снижение интервалов между введениями с 8 нед до 6 нед в дозе 5 мг/кг;

– комбинированное применение ГИБП и низких доз метотрексата (5–10 мг в неделю);

– смену одного ГИБП на другой [22, 23].

Однако, как показывает практика и личный опыт, добавление метотрексата в дозе 5–10 мг в неделю недостаточно для повышения эффективности и доза должна быть несколько выше – 15 мг в неделю.

Считается, что основными причинами при прекращении приема ГИБП в период поддерживающей терапии являются как снижение эффективности спустя 1 год терапии – «эффект ускользания», так и развитие побочных эффектов.

Действительно, у некоторых пациентов при применении ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности лечения (вторичные неответчики – пациенты, потерявшие 50% первичного клинического ответа), которое главным образом связано с появлением нейтрализующих антител к препарату, что в большей степени касается ингибиторов ФНОα, особенно, в долгосрочной перспективе [17, 24]. Например, у 25–30% больных при лечении инфликсимабом в течение 1 года эффективность терапии снижается на 30% (по PASI 75) [21, 22]. Наиболее благоприятным в этом отношении является применение устекинумаба, устойчивый эффект от которого наблюдается на протяжении 5 лет [25]. Так, по данным метаанализа 25 исследований применения инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и устекинумаба, в который были включены данные 7969 больных псориазом, наименьший процент антител образования отмечался у устекинумаба [26] (рис. 6).

При появлении эффекта «ускользания» на любом сроке терапии рекомендуют последовательно проводить следующие мероприятия: увеличение дозы ГИБП по схеме, применяемой у первичных неответчиков, уменьшение интервала между инъекциями, назначение метотрексата (циклоsporина, УФВ-терапии 311 нм) на фоне продолжения терапии ГИБП или смена одного препарата ГИБП на другой с меньшей иммуногенностью (рис. 7). При комбинированном применении ГИБП и метотрексата или циклоsporина рекомендовано мониторировать все показатели безопасности, как для каждой отдельной монотерапии. Интервалы, через которые следует проводить мониторинг показателей безопасности, нужно выбрать более жесткие. Если ожидается усиление токсичности, интервалы для мониторинга могут быть уменьшены и добавлены дополнительные параметры [22, 27].

При этом ответ на лечение вторым и последующими ГИБП может быть ниже первоначального, однако, по данным ряда исследователей, устекинумаб эффективен как у первичных (бионаивных) пациентов, так и у пациентов, принимавших другие виды биологической терапии [28, 29].

Европейский консенсус рекомендаций по переводу с одного ГИБП на другой (рис. 8) как при первичной неэффективности, так при «ускользании эффекта», регламентирует следующие положения [12, 15, 28]:

– если смена ГИБП происходит из-за снижения эффективности, то назначение нового ГИБП проводят без периода отмытки в плановую следующую дозу изначально применяемого ГИБП;

– индукционные и поддерживающие дозы второго ГИБП должны соответствовать инструкции.

В заключение хотелось бы подчеркнуть следующее, уже накоплен достаточно обширный клинический опыт применения ГИБП, который выявил определенные «болевые» точки биологической терапии, однако и эти вопросы, как показало время, преодолимы. В ближайшее время будут появляться новые препараты с более прицельным механизмом действия, что обеспечит большую эффективность и безопасность. Но на сегодняшний день в свете концепции повышения качества жизни пациентов, как достижение конечной цели терапевтических мероприятий при псориазе, именно эта группа является наиболее перспективной. Безусловно, показаниями для назначения ГИБП, по глубокому нашему убеждению, должны быть четкие критерии и прежде всего тяжелое торпидное течение псориаза и неэффективность стандартной системной терапии. С другой стороны, бытующее среди практикующих врачей мнение, с которым нам приходится сталкиваться при чтении лекций и проведении школ псориаза, сопоставимое с определенным рода фобией в отношении ГИБП, – нужно менять и в этом плане именно знания в понимании этиологии и патогенеза, механизмов действия препаратов биологической терапии могут быть весьма полезны, собственно с этой целью и была написана данная статья.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 496–509.
2. Sabat R., Philipp S., Höflich C., Kreutzer S., Wallace E., Asadullah K., et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2007; 16(10): 779–98.
3. Piruzian E., Bruskini S., Ishkin A., Abdeev R., Moshkovskii S., Melnik S., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst. Biol.* 2010; 4: 41. doi:10.1186/1752-0509-4-41.
4. Duffin K.C., Chandran V., Gladman D.D., Krueger G.G., Elder J.T., Rahman P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: Update and future direction. *J. Rheumatol.* 2008; 35(7): 1449–53.

5. Pastore S., Mascia F., Mariani V., Girolomoni G. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(6): 1365–74.
6. Bowcock A.M. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol. Res.* 2005; 32(1–3): 45–56.
7. Wagner E.F., Schonhaler H.B., Guinea-Viniegra J., Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse models. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6(12): 704–14. doi: 10.1038/nrrheum.2010.157.
8. Ghoreschi K., Weigert C., Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2007; 25(6): 574–80.
9. Nestle F.O. Psoriasis. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2008; 10: 65–75. doi: 10.1159/000131424.
10. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57(6): 1059–68.
11. van Beelen A.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L., de Jong E.C. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7(5): 374–81.
12. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A. S., Leonardi C.L., Gordon K.B., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section I. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(5): 826–50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
13. Tsai T.F., Ho V., Song M., Szapary P., Kato T., Wasfi Y., et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167(5): 1145–52.
14. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371(9625): 1665–74.
15. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М.; 2013.
- [Federal guidelines for the management of patients with psoriasis. Moscow; 2013. (in Russian)]. Available at: http://www.cnkvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov.../psoriaz.doc
16. Efalizumab SPC (Эфализумаб SPC). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-en.pdf>. Accessed 20 Nov 2014.
17. Papp K.A., Tying S., Lahfa M. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152(6): 1304–12.
18. Menter A., Tying S., Gordon K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(1): 106–15.
19. Papp K., Langley R., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N.; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008; 371(9625): 1675–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
20. EMEA Press release, 19 Feb 2009. Available at: <http://PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf>. Accessed 20 Nov 2014.
21. Reich K., Burden A.D., Eaton J.N., Hawkins N.S. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(1): 179–88. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10583.x.
22. Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K., Langley R., Nast A., Puig L., et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 168(4): 825–36.
23. Puig L., Dauden E., Carrascosa J.M. Commentary on European and British guidelines for the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 24(12): 1458–67.
24. Reich K., Nestle F.O., Papp K., Ortonne J.P., Evans R., Guzzo C., et al.; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005; 366(9494): 1367–74.
25. NICE Technology appraisal, Psoriasis – ustekinumab (TA180). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA180Guidance.pdf>. Accessed on Jan 2010.
26. Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W. Antidrag antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170(2): 261–73.
27. Signorovitch J.E., Betts K.A., Yan Y.S., LeReun C., Sundaram M., Wu E.Q., Mulani P. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br. J. Dermatol.* 2014; 172(2): 504–12.
28. Kimball A.B., Papp K.A., Wasfi Y., Chan D., Bissonnette R., Sofen H., et al.; on behalf of the PHOENIX 1 investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27(12): 1535–45.
29. Strober B., Buonanno M., Clark J.D., Kawabata T., Tan H., Wolk R., et al. Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169(5): 992–9.

Поступила 01.08.15
Received 01.08.15

© ОЛИСОВА О.Ю., 2015

УДК 616.5-002-056.43-085

Новые возможности в лечении атопического дерматита

Олисова О.Ю.

Кафедра кожных венерических болезней (зав. – проф. О.Ю.Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

Представлен анализ литературы по патогенезу и основным методам лечения атопического дерматита (АД). Дефекты барьерной функции кожи рассматриваются как один из важных фенотипических признаков АД. Указывается на то, что лечение АД является сложной задачей, однако базовой наружной терапией остается применение увлажняющих и оживляющих средств для восстановления барьерной функции кожи. Сообщается о новом липидовосполняющем креме Ксеракалм для местного лечения АД, который применяли у 15 больных АД в возрасте от 15 до 32 лет с легкой степенью тяжести заболевания. Оценку эффективности проводили по объективным критериям (покраснение, шелушение, сухость) и субъективным ощущениям (чувство стягивания кожи), индексу SCORAD и дерматологическому индексу качества жизни. Исследование показало высокую эффективность крема Ксеракалм, и он может быть рекомендован для лечения АД и поддержания клинической ремиссии.

Ключевые слова: атопический дерматит; дефект барьерной функции; липидовосполняющий крем Ксеракалм.

Для цитирования: Олисова О.Ю. Новые возможности в лечении атопического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(6): 38–41.