

*Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В.,
Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В., Засадкевич Ю.М.*

Выбор метода лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с использованием иммунодепрессивных средств различного механизма действия

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Kungurov N., Kokhan M., Zilberberg N., Keniksfest Y., Grishaeva E., Zasadkevich Y.

Choice of the treatment of patients with moderately-severe and severe psoriasis with the use of immunosuppressive therapy with different mechanism of action

Резюме

В статье представлены подходы к назначению иммунодепрессивной терапии больным с различными формами псориаза с учетом тяжести заболевания, клинических особенностей процесса и результатов предшествующего лечения; представляется алгоритм выбора и последовательности применения средств иммунодепрессивного действия, в том числе биологических препаратов. Показали, что применение алгоритма способствует повышению эффективности и безопасности лечения больных средне-тяжелыми и тяжелыми формами псориаза, значимо сокращает длительность госпитального этапа лечения, увеличивает период клинической ремиссии дерматоза в 2,2 раза.

Ключевые слова: псориаз, иммунодепрессивная терапия, биологические препараты

Summary

The article provides information regarding approaches to the prescription of immunosuppressive therapy for patients with various forms of psoriasis according to the severity of the disease, the clinical characteristics, and results of previous treatment; the application of algorithm of choice and sequence of use of immunosuppressive including biological therapy was proved. Adoption of the new approach promotes increase the effectiveness and safety of treatment of patients with moderately-severe and severe psoriasis, significantly shortens the hospital stage of treatment, increases the period of clinical remission of the dermatosis in 2.2 times.

Key words: psoriasis, immunosuppressive therapy, biological agents

Введение

Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи и суставов, в последние годы в России отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе и среди лиц молодого возраста, увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм дерматоза, повышение частоты поражения суставов, что обуславливает учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации [1, 2, 3, 4]. Псориаз значимо ухудшает качество жизни пациентов: изменения, связанные с физическими и моральными страданиями больных, сходны с таковыми при других серьезных заболеваниях, таких как рак, заболевания сердца, сахарный диабет, артрит, гипертония и депрессия [5]. У пациентов с псориазом, особенно про-

текающим в тяжелой форме, установлена высокая частота (73,0%) присутствия сопутствующих заболеваний органов и систем: гипертония, сердечно-сосудистая недостаточность, ожирение, диабет, атеросклероз и другие, часто ограничивающие использование системных методов лечения заболевания [6]. Доказанной является генетическая предрасположенность к развитию псориаза (гены PSORS 1 - IX), наличие системных иммунных изменений и патологии иммунцитов дермы, а также частое вовлечение в процесс опорнодвигательного аппарата с формированием необратимых изменений костной и хрящевой ткани [7, 8]. Иммунопатогенез псориаза представляется сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных компартментов иммунной системы, при этом особая роль принадле-

жит провоспалительным цитокинам, медиаторам, синтезируемым активированными иммунными клетками эпидермиса. Одним из наиболее изученных цитокинов, занимающих ключевое место в развитии кожного и суставного процесса при псориазе, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), обеспечивающий взаимодействие клеток в рамках иммунного и воспалительного ответа, модулирующий активность иммунокомпетентных клеток дермы, индуцирующий и поддерживающий хроническое воспаление в коже и синовию [9, 10, 11]. Установлена также крайне важная роль в формировании воспалительного компонента псориатического процесса не только Т-хелперов первого порядка (Th1), но и Т-хелперов - 17 (Th17) и продуцируемых ими провоспалительных интерлейкинов - 17А и 17F [12, 13]. Наиболее ранними событиями развития псориатического процесса является дифференциация «наивных» лимфоцитов в Th1 и Th17 – клетки, происходящая под влиянием интерлейкинов 12 и 23 (ИЛ-12 и ИЛ-23), выделяемых активированными дермальными дендритными клетками [12, 13, 14]. В дальнейшем происходит миграция Th1 и Th17 – лимфоцитов в кожу, усиленный синтез Th1 – лимфоцитами фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) и гамма-интерферона, а Th17 лимфоцитами – интерлейкинов 17А, 17F, интерлейкина 1 β , 6, 22 и других [14,15]. Присутствие повышенных концентраций провоспалительных цитокинов активирует кератиноциты к синтезу собственных интерлейкинов и хемокинов, ускоряет пролиферацию кератиноцитов, неоангиогенез, что в целом способствует формированию псориатической бляшки [15]. Установленная роль ФНО- α , интерлейкинов 12 и 23 в инициации и манифестации псориаза послужили обоснованием для разработки нового типа фармакологических средств - моноклональных антител, высокоаффинных к ФНО- α , а также к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, нейтрализующих их биологическую активность, прерывающих патогенетически важный процесс выработки провоспалительных цитокинов [10, 12, 15].

Медикаментозное системное лечение больных псориазом, в том числе артропатическим, регламентируется Стандартами оказания медицинской помощи больным псориазом (Приказ МЗ и СР РФ от 30 мая 2006 года № 433; Приказ МЗ и СР от 18 декабря 2007 года № 780; Приказ от 26 декабря 2007 года № 805), и производится как на стационарном этапе терапии, в том числе в системе оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи (Приказ МЗ и СР РФ №786н от 29 декабря 2008 г.), так и при оказании помощи больным псориазом на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Больные с распространенными формами псориаза составляют: бляшечной (вульгарной), артропатической, встречающейся у 13,5 - 47,0% пациентов, а также тотального поражения кожи – псориатической эритродермии, развивающейся примерно у 6,0 - 10,0% пациентов [11]. Тяжесть заболевания, определяемая распространенностью процесса и выраженностью симптомов поражения кожи (значение индекса PASI более 10 баллов) у 1/3 всех пациентов требует проведения фото-, фотохимioterapiи или комплексной системной терапии [16, 17].

Основным патогенетическим подходом к системной терапии заболевания является применение средств, подавляющих гиперпролиферацию кератиноцитов (метотрексат) и супрессирующих воспалительный процесс в коже и суставах, определяемый высокой активностью иммунокомпетентных клеток с гиперпродукцией цитокинов (циклоsporин). Иммуносупрессирующее действие при псориазе оказывают также препараты моноклональных антител (мАТ), полученные биотехнологическим путем, и направленные на подавление активности основных провоспалительных цитокинов, [2, 9, 13, 16].

В настоящее время для лечения псориаза и псориатического поражения суставов в РФ зарегистрированы препараты инфликсимаб (ремикейд), устекинумаб (стелара), адалимумаб (хумира), этанерцепт (энбрел).

Инфликсимаб (ремикейд) – это химерные гибридные мышиные и человеческие моноклональные IgG1 антитела к ФНО- α , инактивирующие как растворимый, так и трансмембранной человеческий ФНО- α . Инфликсимаб вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов и кератиноцитов кожи, снижает выработку и экспрессию ICAM-1 и других молекул адгезии, уменьшает воспаление и ангиогенез в псориатической бляшке. Клинические исследования показали, что инфликсимаб обладает выраженной доказательной эффективностью и приводит к снижению индекса PASI на 75% от исходного у 88,0% больных псориазом, а у 57,6% пациентов PASI регрессирует на 90% от исходного состояния. Регресс симптомов псориаза и артрита начинается уже после I инфузии, продолжается во время проведения курса терапии и сохраняется у 70,5% больных на протяжении 50 недель [18, 19, 20, 21]. Российский опыт применения инфликсимаба свидетельствует о высокой эффективности препарата, подтвержденной активным регрессом клинических проявлений заболевания и улучшением качества жизни пролеченных пациентов [22, 23]. Вместе с тем, накопленные опыта применения инфликсимаба в широкой клинической практике свидетельствует о появлении в крови больных антител к инфликсимабу, что уменьшает концентрацию лечебного средства и приводит к снижению клинической результативности лечения, повышает риск инфузионных реакций [24].

Стелара (устекинумаб) – относится к клинико-фармакологической группе иммунодепрессивных препаратов, подгруппе ингибиторов интерлейкина и представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k. Устекинумаб блокирует субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецепторами поверхности клетки, что снижает активность Th1 и Th 17 субпопуляций – лимфоцитов по выработке провоспалительных цитокинов [15, 16]. По данным Koutruba N. и соавт. (2010), Garcia-Valladares I. et al. (2011), устекинумаб отличается от других биологических препаратов высоким профилем безопасности, редкостью возникновения тяжелых побочных явлений и осложнений [15, 25].

Клиническая эффективность терапии препаратом устекинумаб (стелара) с регрессом индекса PASI на 75%

от исходного после 2 инъекций с интервалом в 4 недели регистрируется у 66 – 67% больных, а у 37 – 42% пациентов выраженность псориазных высыпаний уменьшается на 90% от исходного. Дальнейшее введение препарата с интервалом в 12 недель позволяет поддерживать состояние клинической ремиссии у 76 – 85% больных в сроки до 24 недель и у 71 – 79% пациентов на протяжении 40 недель лечения [14, 15, 26].

С учетом данных ФГУ «УрНИИДВИИ» по эффективности терапии больных вульгарным и артропатическим псориазом с использованием метотрексата и циклоспорина, сравнительных данных об эффективности накоплением опыта использования инфликсимаба, а также новых, приоритетных данных по результатам применения препарата устекинумаб в клинической практике, разработана усовершенствованная медицинская технология, определяющая выбор иммуносупрессирующих препаратов различного механизма действия и последовательность их назначения дифференцированно для различных клинических форм псориаза и в зависимости от результативности предшествующей терапии.

При назначении метотрексата противопоказаниями являются: выраженные анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; почечная и печеночная недостаточность; беременность и период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата.

При назначении циклоспорина противопоказаниями являются: нарушения функции почек, неконтролируемая артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии, повышенная чувствительность к циклоспорину и другим компонентам препарата.

При назначении инфликсимаба противопоказаниями являются: тяжелый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция); сердечная недостаточность средней или тяжелой степени; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к инфликсимабу, другим мишениным белкам, а также к любому из компонентов препарата.

При назначении устекинумаба противопоказаниями являются: тяжелые инфекционные заболевания в острой фазе, в т.ч. туберкулез; злокачественные новообразования, беременность, лактация, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

На первом этапе врачом производится оценка тяжести псориазического процесса с учетом данных анамнеза (длительность течения, частота рецидивов, их длительность, эффективность стандартной наружной, фото-, фотохимиотерапии, системных ретиноидов, а также глюкокортикостероидных препаратов) и определение стандартизованного индекса тяжести заболевания PASI (Psoriasis Area and Severity Index). При величине индекса PASI > 10 баллов диагностируется средняя степень тяжести процесса. В случае, когда индекс PASI > 30

баллов псориаз классифицируется как тяжелый. К тяжелым формам вульгарного псориаза относится также псориазическая эритродермия – генерализованное поражение кожи. На втором этапе проводится экспертная оценка эффективности предшествующего лечения псориазического процесса, в том числе фотохимиотерапии, бальнеофотохимиотерапии. Проведенное ранее лечение больных псориазом в соответствии с утвержденными стандартами и не приведшее к регрессу активности симптомов по индексу PASI на 50% в течение 4 недель признается неэффективным и требует включения в терапевтический комплекс иммунодепрессивных препаратов. Последовательность назначения и выбор иммунодепрессивных препаратов различных классов в зависимости от клинических проявлений псориаза, представлены на Рисунке 1. Указанная терапия начинается на госпитальном этапе оказания помощи больным псориазом и продолжается в амбулаторно-поликлинических условиях.

Вульгарный псориаз, среднетяжелое и тяжелое течение

Больным с установленным диагнозом среднетяжелый и тяжелый псориаз, характер высыпаний у которых отличается крайней выраженностью инфильтрации, гиперкератоза, а течение заболевания носит торпидный характер с длительным существованием псориазических проявлений («застарелые бляшки») назначается метотрексат, обладающий иммуносупрессивным действием и тормозящий пролиферацию эпидермальных клеток. Пероральный прием метотрексата (таблетированная форма) возможен по следующим схемам: 15,0 мг 1 раз в неделю; 2,5 – 5,0 мг 1 раз в 12 часов, всего 3 приема в неделю. Терапия проводится в течение 3 – 5 недель. Парентеральное применение препарата в дозе 10,0 – 25,0 мг в амбулаторно-поликлинических условиях возможно путем внутримышечных инъекций и внутривенного введения с физиологическим раствором (200,0 - 250,0 мл) капельно. Отсутствие снижения выраженности симптомов по индексу PASI на 50,0% при терапии метотрексатом, проводимой в указанном дозовом режиме, а также возникновение осложнений от терапии являются показаниями к отмене препарата.

При наличии у пациента распространенных папулезно-бляшечных высыпаний, клинической особенностью которых является выраженная гиперемия, отечность очагов, умеренная инфильтрация и сильный зуд, рекомендуется назначать циклоспорин (сандиммун-неорал). Доза определяется в соответствии с тяжестью заболевания в диапазоне от 2,5 мг/кг массы, но не более 5,0 мг/кг массы в сутки, перорально с распределением суточной дозы на 2 приема. Лечение начинают с минимальной дозы и при отсутствии выраженного эффекта в течение первых 4 недель терапии дозу препарата постепенно увеличивают. При достижении стадии стабилизации и регресса псориазических высыпаний в сроки до 16 недель (короткий курс) дозу циклоспорина снижают на 0,5 - 1,0 мг/кг массы тела каждые 14 дней, определяя минимальную дозу препарата, контролирующую течение кожного процесса. В таком случае возможно пролонгирование приема циклоспорина (длительный курс) с приемом

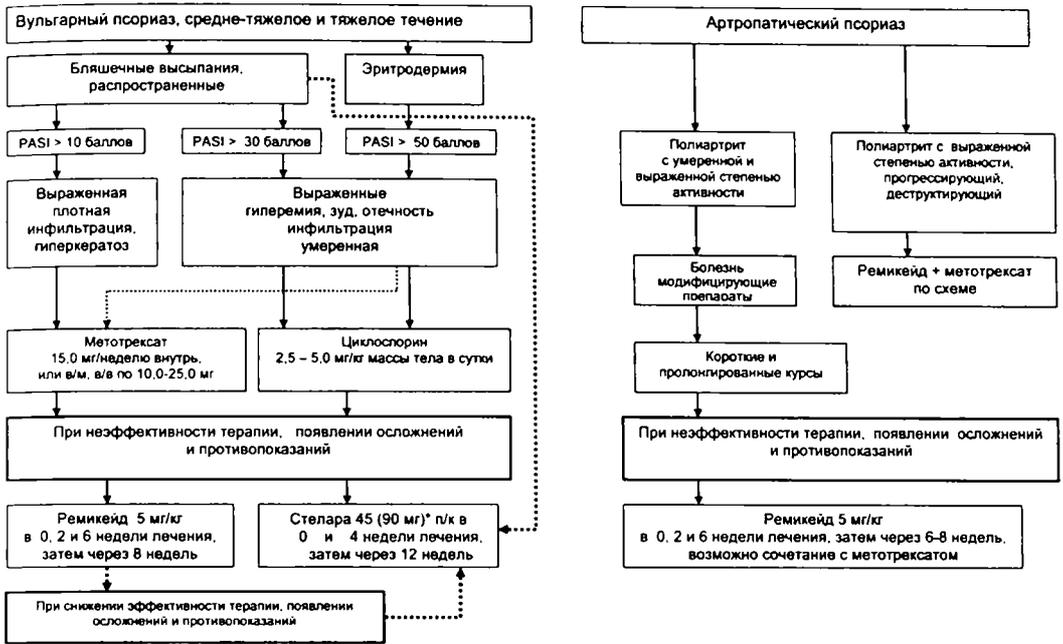


Рис.1. Алгоритм выбора иммунодепрессивной терапии у больных различными формами псориаза

* - при массе тела более 100 кг

поддерживающей дозы (не более 5,0 мг/кг массы в сутки) от 17 недель до 1 года и более. Окончание курса лечения проводится в амбулаторном режиме при условии клинико-лабораторного мониторинга пациентов специалистом дерматовенерологом.

У больных псориазической эритродермией, характеризующейся крайне высоким значением индекса PASI (более 50 баллов), при неэффективности предшествующей терапии глюкокортикостероидными гормонами, фотохимиотерапии, рационально применение препаратов иммунодепрессивного действия - метотрексата или циклоспорина. В ситуации рефрактерной псориазической эритродермии предпочтительным является введение до 25,0 мг метотрексата в 200,0-250,0 мл физиологического раствора, 1 раз в неделю, № 3-5. При неэффективности лечения метотрексатом или возникновении осложнений от его введения необходимо назначение циклоспорина в стартовой дозе до 5,0 мг/кг в сутки, а срок терапии определяется в зависимости от степени регресса псориазического процесса, в среднем до 8-12 недель.

Терапия вышеуказанными препаратами требует проведения клинико-лабораторного мониторинга: контроль возникновения инфекционных осложнений кожного процесса и/или возникновения сопутствующих инфекционных заболеваний; контроль артериального давления; контроль гемограммы (содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, содержание лейкоцитов, тромбоцитов); общий анализ мочи: (наличие белка, эритроцитов, гемоглобина); биохимическая гепатограмма (содержание креатинина и мочевины; АСТ, АЛТ, мочевины, щелочной фосфатазы, содержание калия

в сыворотке крови); необходима адекватная контрацепция у женщин и мужчин детородного возраста во время приема препаратов.

При отсутствии эффективности терапии метотрексатом или циклоспорином указанными дозами в течение 16 и 6 недель соответственно, когда снижение PASI не превышает 50% от исходного значения, делается вывод о «резистентности пациента к стандартной терапии» и рассматривается вопрос о назначении терапии препаратом из числа иммунодепрессантов ингибиторов фактора некроза опухоли альфа или интерлейкинов (биологических препаратов). Другим показанием к назначению биологической терапии является возникновение осложнений и выраженных отеков в состоянии лабораторных показателей у пациентов, получавших терапию системными средствами, в том числе метотрексатом и циклоспорином.

В настоящее время из числа селективных иммунодепрессантов в РФ наиболее значительный опыт клинического использования имеет препарат инфликсимаб (ремикейд) содержащий химерные моноклональные IgG1 антитела к ФНО- α и показанный для лечения бляшечного псориаза и псориазического артрита.

Критериями отбора для проведения терапии биологическими препаратами анти-ФНО действия являются: развитие или риск развития серьезных нежелательных явлений, связанных с предшествующей стандартной терапией; наличие непереносимости стандартной терапии или невозможность ее применения; общая неэффективность стандартной терапии, проводимой в стационарных условиях или быстрое развитие обострений процесса по-

сле ее окончания; высокая коморбидность, исключающая применение других иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин); тяжелые, инвалидизирующие проявления заболевания, в том числе с поражением суставов.

Учитывая данные о возможности развития нежелательных явлений при проведении терапии биологическими препаратами необходимым является оценка «критериев исключения», наличие которых препятствует назначению данного вида лечения: беременность и кормление грудью; наличие инфекции или риск ее развития; активный туберкулез, латентный туберкулез; злокачественные и предраковые заболевания за исключением диагностированного и адекватно пролеченного рака кожи (не меланома), другой онкопатологии диагностированной и адекватно пролеченной более 10 лет назад; демиелинизирующие заболевания нервной системы; сердечно-сосудистая недостаточность III – IV степени. Относительными противопоказаниями также являются: получение ранее более 200 процедур фотохимioterapiи, в особенности проводимой в сочетании с циклоспорином; ВИЧ-позитивность или наличие СПИДа.

Пациентам с бляшечным псориазом при установленной неэффективности метотрексата и/или циклоспорина или соответствующим другим критериям отбора для проведения терапии биологическими препаратами анти-ФНО действия и не имеющим критериев «исключения» для данного вида лечения, назначается препарат ремикеид. Доза вводимого препарата ремикеид исчисляется из расчета 5,0 мг на кг массы тела пациента. Препарат вводится путем внутривенных медленных инфузий в течение 2-х и более часов с использованием инфузионной системы со встроенным стерильным апиогенным фильтром, обладающим низкой белково-связывающей активностью. Процедуры проводятся под наблюдением специалиста, в условиях процедурного кабинета с наличием соответствующей оснащенности, в положении пациента лежа или сидя в кресле для инфузий. После первой инфузии препарат вводится в этой же дозе через 2 недели и 6 недель, а затем – каждые 8 недель в течение длительного времени, при этом интервалы между инфузиями не должны превышать 16 недель.

Первичная оценка эффективности курса из 3 инфузий инфликсимаба проводится на 12 неделе терапии, а дальнейшее лечение с введением инфликсимаба каждые 8 недель может проводиться так долго, как это необходимо, при этом если эффективность лечения по регрессу индекса PASI становится менее 50%, то производится модификация терапии. Возможными вариантами оптимизации является сокращение интервала между инфузиями до 6 недель (вместо 8), усиление активности топической терапии, назначение метотрексата, как правило, в дозе 15 мг в неделю. В случае, если указанные мероприятия не повышают степень клинического ответа и регресс индекса PASI не достигает 50% в течение 6 месяцев от начала лечения инфликсимабом, то такой пациент признается «не отвечающим» на терапию и врачу необходимо принять решение о назначении другого альтернативного режима терапии.

Отбор и проведение терапии инфликсимабом требует осуществления клинико-лабораторного мониторинга: рентгенография легких в 2-х проекциях, проба Манту, заключение специалиста-фтизиатра об отсутствии туберкулеза (до начала лечения; при появлении данных о контакте пациента с больным туберкулезом и при появлении клинических признаков, подозрительных на туберкулез легких и др. органов); иммуноферментное определение антител к (ИГМ, ИГГ) к вирусам гепатита В и С, ВИЧ (до начала лечения); клиническое обследование при подозрении на возникновение инфекционных осложнений кожного процесса и/или сопутствующих инфекционных заболеваний (до начала лечения, в процессе терапии); гемограмма: содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты (до начала лечения и перед каждой инфузией); общий анализ мочи: белок, эритроциты, гемоглобина (до начала лечения и перед каждой инфузией); гепатограмма: содержание креатинина и мочевины; АСТ, АЛТ, мочевой кислоты (до начала лечения и перед каждой инфузией); адекватная контрацепция у женщин и мужчин детородного возраста во время приема препаратов, при лечении инфликсимабом - 6 месяцев после завершения терапии.

Показаниями для назначения другого биологического препарата, ингибитора интерлейкинов – устекинумаба (стелара) являются: лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза. Преимуществами, определяющими выбор устекинумаба в качестве средства для лечения пациентов со средней или тяжелой степенью заболевания являются: отсутствие обязательной предшествующей терапии системными средствами и фотохимioterapiи; возможность лечения больных с сопутствующей сердечной недостаточностью средней и тяжелой степени; достоверно более низкий риск образования антител к вводимому биологическому препарату; сравнимая эффективность при первичном и «возобновляемых» курсах лечения устекинумабом; возможность терапии больных, у которых предшествующая терапия биологическими препаратами анти-ТНФ действия была неэффективной; повышение комплаентности лечения при введении препарата 1 раз в 12 недель. Важным в клинической практике использования устекинумаба является возможность возобновления лечения препаратом после его прекращения на срок 12 -16 недель, при этом при повторном курсе 2 инъекции проводятся с интервалом в 4 недели, а затем - каждые 12 недель. Повторное лечение устекинумабом также эффективно, как и впервые проводимая терапия.

Отбор и проведение терапии устекинумабом требует осуществления клинико-лабораторного мониторинга: перед назначением устекинумаба проводится изучение анамнестических данных, клинико-лабораторные исследования с целью выявления у пациентов хронических или рецидивирующих паразитарных и инфекционных заболеваний вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественных опухолей; исключить использование вакцин, содержащих ослабленные возбу-

тели инфекционных (вирусных или бактериальных) заболеваний во время терапии устекинумабом и в период 15 недель после приема последней дозы препарата.

Рекомендованная доза устекинумаба составляет 45 мг при каждой подкожной инъекции, которые проводятся на 0 и 4 неделе, а затем через 12 недель. Пациентам с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется назначать в дозе 90 мг. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг возможно вводить каждые 8 недель. При неэффективности терапии в течение 28 недель (регресс индекса PASI менее чем на 75% от исходного) рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

Устекинумаб также может быть использован у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами заболевания в том случае, когда эффективность предшествующей терапии анти-ТНФ биологическими препаратами при длительном их применении снижается. В случае предшествующей терапии инфликсимабом, когда регресс индекса PASI в течение 6 месяцев не превышает 50% или в процессе лечения появляются противопоказания к его использованию, пациентом может быть назначен курс лечения препаратом устекинумаб по стандартной схеме. Установлено, что назначение устекинумаба после неуспеха анти-ТНФ терапии позволяет достигнуть высокой клинической эффективности лечения, сравнимой с таковой у больных ранее не получавших терапии биологическими препаратами, а также не снижает параметров безопасности [27,28, 29].

Артропатический псориаз

При сочетанном поражении кожи и суставов (артропатический псориаз) или изолированном суставном процессе умеренной и высокой степени активности терапия проводится с назначением метотрексата, циклоспорина в указанном выше дозовом режиме, а также в комплексе с другими болезнью - модифицирующими препаратами (БМП), к которым относятся: глюкокортикостероиды, в том числе пролонгированные, сульфазалазин, лефлунамид, колхицин, препараты золота, ретиноиды. Режим дозирования и длительность курса БМП определяется совместно со специалистом ревматологом с учетом активности суставного процесса. В случае позитивной клинической динамики, для сохранения и увеличения эффективности лечения возможно проведение лечения пролонгированными курсами.

При отсутствии эффективности терапии метотрексатом или циклоспорином указанными дозами в течение 16 и 6 недель соответственно, а также комбинированной терапии 2 и более БМП, когда снижение активности суставной симптоматики не превышает 50% от базового значения, делается вывод о «резистентности пациента к стандартной терапии» и рассматривается вопрос о назначении терапии биологическими препаратами.

У пациентов с псориатическим артритом (полиартритом) с выраженной степенью активности, когда суставной процесс носит прогрессирующий характер с

формированием тяжелых деструкций в суставах, вплоть до развития множественного внутрисуставного остеолита, назначение биологической терапии может проводиться без проведения предшествующей длительной терапии БМП. Схема использования инфликсимаба при артропатическом псориазе аналогична таковой при бляшечном псориазе, однако допускается проведение поддерживающей терапии с частотой инфузий 1 раз в 6 недель. Кроме того, возможно проведение комбинированной терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом (10,0-15,0 мг перорально 1 раз в неделю), прием которого осуществляется в дни свободные от инфузий.

Решение врача специалиста о назначении биологических препаратов у пациентов с псориазом или псориатическим артритом должно быть обосновано вышеперечисленными критериями отбора, включающими клинические показания для такой терапии и отсутствием всех противопоказаний для ее назначения. Проведение терапии биологическими препаратами возможно только в условиях специализированных (дерматологических, ревматологических) учреждений, под клинико-лабораторным контролем, осуществляемым врачами специалистами, имеющих опыт применения селективных иммунодепрессантов. Учитывая характер системного иммуносупрессирующего действия биологических препаратов, риск формирования серьезных нежелательных явлений и осложнений от терапии, а также необходимость четкого соблюдения режима введения препаратов, пациент и лечащий врач заполняют и подписывают форму Информированного согласия, адаптированную именно для проведения данного вида лечения.

Проведено сравнительное ретроспективное исследование эффективности и безопасности терапии тяжелых формами псориаза указанными методами без использования разработанного алгоритма (2005 - 2006 гг.) и с использованием положений настоящей медицинской технологии (2007 - 2010 гг.). Представлены средние значения показателей ($M \pm m$), достоверность различий средних (p), а также динамика изменений показателей.

При использовании разработанного алгоритма выбора иммуносупрессивной терапии тяжелых псориазом за период 2007 - 2010 гг. достигнуто повышение общей клинической эффективности лечения.

Снижена длительность пребывания на госпитальном этапе больных различными формами псориаза на 9,5 - 20,0 койко-дней при отсутствии осложнений от лечения; длительность периода клинической ремиссии у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением псориатического процесса увеличена в 2,2 раза. Высокая медицинская результативность терапии тяжелых псориазом по программе оказания высокотехнологичной медицинской помощи с использованием иммунодепрессивных, в том числе биологических препаратов, назначаемых в соответствии с положениями настоящей медицинской технологии, подтверждается достижением состояния улучшения и значительного улучшения у подавляющего числа больных, при отсутствии эффекта от лечения только у 0,02% пациентов.■

Кунгуров Н.В. – д.м.н., профессор, директор ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; *Кахан М.М.* – д.м.н., профессор, руководитель научного клинического отдела дерматологии ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; *Зильберберг Н.В.* – д.м.н., заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; *Кениксфест Ю.В.* – к.м.н., ведущий научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; *Гришаева Е.В.* – к.м.н., старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; *Засадкевич Ю.М.* – врач ординатор ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - *Кохан Муза Михайловна* - tkokhan@yandex.ru

Литература:

1. Sterry W., Barker J., Boehncke W.H. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference // Br. J. Dermatol. -2004. -Vol.151(69). -P.3-17.
2. Nast A., Kopp L., Augustin M., Banditt K.B., Boehncke W. H. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version) // Arch. Dermatol. Res. - 2007. -Vol. 299(3). -P. 111-138.
3. Кубанова А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической служ-бы по сохранению и укреплению здоровья населения (статья научного редак-то-ра) // IX Всерос. съезд дерматовенерологов: Тез. науч. работ. Т. I. М., 2005. С. 3.
4. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Рогвиюк Н.И., Уфимцева М.А. и др. Дерматовенерология : приемы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований – Екатеринбург : Изд-во «Чароид», 2008. – 295 с.
5. Feldman S.R., Коо J.Y., Menter A., Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. -2005. -Vol. 53. -P.101-107.
6. Mrowietz U., Elder J.T., Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients // Arch. Dermatol. Res. -2007. -Vol. 298(7). -P. 309-319.
7. Bowcock A.M. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis // Nat. Rev. Immunol. - 2005. -Vol. 5(9). -P.699-711.
8. Pietrzak F., Zalewska A., Chodorowska G. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis // Fol. Histochem. -2008. -Vol. 46(1). -P. 11-21.
9. Veale D. J., Ritchlin C., Gerald O.F. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. -2005. -Vol. 64. P. 26-29.
10. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошчалов А.В., Имянитов Е.Н. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литературы) // Вестник дерматологии и венерологии. -2007. -ц1. -С.3-7.
11. Dubertret L., Mrowietz U., Ranki A., van de Kerkhof P.S.M. et al. European Patient Perspectives on the Impact of Psoriasis: the EUOPSO Patient Membership Survey // Br. J. Dermatol. -2006. -Vol. 155(4). -P. 729-736.
12. O'Neill J.L., Kalb R.E. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis// Biologics: Targets and Therapy. - 2009. -Vol.3. -P. 159-168.
13. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W.N., Burden A.D., Chalmers R.J.G. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009// British Journal of Dermatology. - 2009. -Vol. 161. -P.987-1019.
14. Mercuri S.R., Naldi L. Potential role of ustekinumab in the treatment of chronic plaque psoriasis // Biologics: Targets and Therapy. - 2010. -Vol.4. -P. 119-129.
15. Garcia-Valladares I., Cuchacovich R. Espinoza L.R. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab // Drug Design, Development and Therapy. - 2011. -Vol.5. -P. 41-49.
16. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis // N. Engl. J. Med. - 2009. -Vol.361. -P.496-509.
17. Псориаз. Клинические рекомендации / [под ред. А.А. Кубановой]. -М.:ДЭКС-Пресс, 2008. -56с.
18. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial // Lancet. -2005. -Vol. 366. -P.1367-1374.
19. Smith C.H. Psoriasis and its management // B.M.J. - 2006. -Vol. 333. -P.380- 384.
20. Chong B.F., Wong H.K. Immunobiologics in the treatment of psoriasis // Clinical Immunology. -2007. -Vol. 123. -P. 129-138.
21. Schmitt J., Zhang Z., Wozel G., Meurer M. Efficacy and Tolerability of Biologic and Nonbiologic Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Br. J. Dermatol. -2008. -Vol. 159(3). -P.513-526.
22. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Эффективность Инфликсимаба у больных псориазом //РМЖ. -2005, -ц13 (16). -С. 1069-1072.
23. Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза //Вестник дерматологии и венерологии. -2008. -ц6. -С.75-80.
24. Lecluse L.L., Piskin G., Mekkes J.R., Bos J.D., de Rie M.A. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions// Br. J. Dermatol. -2008. -Vol. 159(3). -P.527-536.
25. Koutruba N., Emer J., Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis // Ther. Clin. Risk Manag. -2010. -Vol. 6. -P. 123-141.
26. Leonardi C. Clinical Study Report: 52-Week Protocol C0743T08. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1275 in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. PHOENIX 1. 09 Oct 2007.
27. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W.N., Burden A.D., Chalmers R.J.G. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009// Br. J. Dermatology. - 2009. -Vol. 161. -P.987-1019.
28. Clemmensen A., Spon M., Skov L., Zachariae C., Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris //JEADV. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03914.x
29. Downs A.M.R. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor a biologics and switched to ustekinumab // Br. J. Dermatology. - 2010. -Vol. 163. -P.424-437.