

Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом

А.А. Кубанов, С.И. Свищенко

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель. Разработка персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании клинико-иммунологических показателей.

Материал и методы. Проведено лечение 79 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарного псориаза антицитокиновыми препаратами; дана оценка клинической эффективности терапии с учетом динамики индекса PASI, изучен уровень цитокинов (IL-4, 6, 17, TNF- α , IL-20, 22, 31, 12, 11, 18), молекул межклеточной адгезии, фактора роста сосудистого эндотелия в сыворотке крови больных до и в процессе лечения.

Результаты. Определены критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновых препаратов.

Ключевые слова: **псориаз, адалимумаб (хумира), инфликсимаб (ремикейд), устекинумаб (стелара), антицитокиновые препараты, персонализация.**

Контактная информация: svischenko@cni.kvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 54—61.

Personalization of an anti-cytokine therapy of psoriatic patients

A.A. Kubanov, S.I. Svishchenko

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Goal. To develop a personalized approach to the administration of an anti-cytokine therapy to patients suffering from moderate to severe and severe forms of psoriasis based on clinical and immunological parameters.

Materials and methods. The authors treated 79 patients suffering from moderate to severe and severe forms of psoriasis vulgaris using anti-cytokine drugs; they assessed the clinical efficacy of the therapy taking into account changes in the PASI index and assessed the levels of cytokines (IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α , IL-20, IL-22, IL-31, IL-12, IL-11, IL-18), intercellular adhesion molecules, vascular endothelial growth factor (ICAM-1, VEGF) in the blood serum of patients prior to and in the process of treatment.

Results. The authors determined the criteria for a personalized approach to the administration of anti-cytokine drugs.

Key words: **psoriasis, Adalimumab (Humira), Infliximab (Remicade), Ustekinumab (Stelara), anti-cytokine drugs, personalization.**

Corresponding author: svischenko@cni.kvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 1: 54—61.

■ Персонализированная терапия больных (персонализированная медицина) является одним из приоритетных направлений в развитии медицинской науки в Российской Федерации. В «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г.» отмечено, что «...молекулярная медицина формирует базис персонализированной медицины, основанной на прогностическом и профилактическом принципах, что позволяет раскрыть потенциальные и адаптационные возможности организма человека и увеличить продолжительность его активной жизни». Термин «персонализированная медицина» был впервые озвучен в названии монографии К. Jain «Personalized medicine», изданной в 1998 г. в США [1].

Одним из основных звеньев патогенеза псориаза является избыточная продукция провоспалительных цитокинов. При этом ключевая роль отводится фактору некроза опухоли альфа (TNF- α), который индуцирует синтез различных цитокинов, в том числе интерлейкинов (IL)-8, 6, интерферона γ (ИНФ- γ). TNF- α обнаруживается как в пораженной псориазом коже, так и в синовиальной ткани при псориатическом артрите, его уровень коррелирует с тяжестью процесса [2].

Патогенетически значимая роль при псориазе отводится и провоспалительным цитокинам IL-12 и 23, информационные РНК (иРНК) которых определяются в пораженной псориазом коже [3]. IL-12 и 23 секретируются в регионарных лимфатических узлах CD11c+ дендритными клетками. IL-23 способствует пролиферации Th17 клеток и, как результат, продукции IL-22 и 6, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию кератиноцитов [4].

Изучение роли цитокинов в развитии псориаза привело к созданию антицитокиновых препаратов, представляющих собой высокоспецифичные моноклональные антитела, блокирующие провоспалительные цитокины.

Наиболее широкое применение в терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и псориатического артрита получили антицитокиновые препараты адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб, разрешенные к медицинскому применению в Российской Федерации.

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG₁ моноклональные антитела, на 75% состоящие из человеческого белка и на 25% из мышинового. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами клеток TNF- α и ингибирует его биологические действия.

Адалимумаб представляет собой полностью человеческие антитела к TNF- α , что обуславливает его низкую иммуногенность.

Препарат устекинумаб является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG_{1к}. Устекинумаб блокирует субъединицу p40 IL-12 и 23,

снижая активность Th1 и Th17 субпопуляций лимфоцитов в выработке провоспалительных цитокинов.

Клиническая эффективность и безопасность вышеперечисленных препаратов неоднократно подтверждена как зарубежными, так и отечественными исследованиями [5—21].

Однако, несмотря на высокую эффективность антицитокиновой терапии, у части пациентов не удается достичь выраженного клинического эффекта, что вызывает необходимость поиска новых подходов к персонализации антицитокиновой терапии больных псориазом.

С этой целью проводилось изучение полиморфизма гена TNF- α , который может являться прогностическим маркером и использоваться в дифференцированном подходе к лечению псориаза и тяжелых прогрессирующих форм псориатического артрита [22].

Также была доказана возможность персонализации терапии псориаза препаратом инфликсимаб с учетом определяемого до лечения пациентов генотипа TT в позиции 676 шестого экзона гена рецептора второго типа фактора некроза опухоли альфа (TNF-RII) [5].

В то же время проводится изучение биомаркеров эффективности антицитокиновой терапии на основании результатов изучения экспрессии мРНК цитокинов в биоптатах кожи больных псориазом [23].

Целью настоящего исследования явилась разработка персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании клинико-иммунологических показателей.

Материал и методы

Под наблюдением находились 79 больных, в том числе 55 мужчин и 24 женщины, в возрасте от 21 года до 76 лет (средний возраст $44,8 \pm 13,32$ года) со среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарного псориаза. Длительность заболевания составляла от 1 года до 50 лет (в среднем $18,7 \pm 11,71$ года).

Среди наблюдавшихся больных 53 пациента были со среднетяжелыми формами псориаза (индекс PASI от 10 до 30) и 25 пациентов с тяжелыми формами псориаза (индекс PASI ≥ 30); 42 пациента с поражением суставов, 37 — без поражения суставов.

В связи с длительным торпидным течением псориаза и неэффективностью ранее применявшейся системной терапии (неотигазон, метотрексат, фототерапия, циклоспорин) пациентам назначались антицитокиновые препараты (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб).

Терапию препаратом адалимумаб получили 22 больных вульгарным псориазом, в том числе 16 — со среднетяжелыми формами псориаза и 6 — с тяжелой формой псориаза. Адалимумаб назначали в дозе 40 мг подкожно в места, свободные от псориати-

ческих высыпаний, на 0, 1, 3, 5, 7, 9 и 11-й неделях, на 0-й неделе препарат вводили в дозе 80 мг подкожно (по 40 мг в разные места введения).

Терапию препаратом инфликсимаб получали 35 пациентов с вульгарным псориазом: 22 — со среднетяжелой формой и 13 — с тяжелой формой. Препарат инфликсимаб вводили в дозе 5 мг на 1 кг массы тела на 0, 2, 6 и 14-й неделях в виде внутривенных инфузий.

Терапию препаратом устекинумаб получали 22 пациента с вульгарным псориазом: 14 — со среднетяжелой и 8 — с тяжелой формой заболевания. Устекинумаб назначали в дозе 45 мг подкожно на 0, 4, 16 и 28-й неделях. Масса пациентов в группе не превышала 90 кг, в связи с чем препарат вводился в дозе 45 мг подкожно в места, свободные от псориатических высыпаний.

Достижение величины индекса PASI 90% и более расценивалось как клиническое выздоровление, 75—89% — значительное улучшение состояния, 50—74% — улучшение, 25—49% — незначительное улучшение, 25% и меньше — отсутствие эффекта.

По окончании исследуемого периода констатировали выраженный положительный эффект от терапии (PASI \geq 75%) или недостаточный клинический эффект (PASI < 75%).

Также изучали экспрессию цитокинов (IL-4, 6, 17, TNF- α , IL-20, 22, 31, 12, 11, 18), молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и динамику их уровня под влиянием применения антицитокиновых препаратов.

Результаты исследования

В группе пациентов, получавших препарат адалимумаб, значения индекса PASI оценивали до начала терапии, на 1, 3, 5, 7, 9 и 11-й неделях терапии.

Индекс PASI до лечения варьировал от 10,2 до 34,6 (среднее $19,97 \pm 8,05$). На 3-й неделе терапии среднее значение индекса PASI составило $13,35 \pm 5,81$. К 11-й неделе терапии препаратом адалимумаб клиническое выздоровление отмечалось у 8 (36%) пациентов, значительное улучшение — у 4 (18%), улучшение — у 7 (32%), незначительное улучшение — у 3 (14%). Отсутствие эффекта на фоне терапии не регистрировалось (рис. 1). Значения индекса PASI после лечения колебались от 0 до 17,4 (среднее $5,04 \pm 6,24$).

Все пациенты (12 больных), достигшие выраженного клинического эффекта терапии препаратом адалимумаб (PASI \geq 75%), были со среднетяжелыми формами псориаза. Также все пациенты с поражением суставов отметили выраженный эффект на фоне терапии со стороны суставного процесса в виде уменьшения болезненности суставов в покое и при движении, регресса отечности. Следует отметить, что у пациентов с псориазом при наличии поражения суставов улучшение в течении суставного процесса (в виде уменьшения болезненности при пальпации и движении, уменьшения отечности пораженных суставов) наступало раньше (3-я неделя терапии), чем улучшение кожного процесса (не ранее чем через 6 нед.).

В группе пациентов, получавших препарат инфликсимаб, оценка эффективности терапии проводилась на 2, 6 и 14-й неделях терапии.

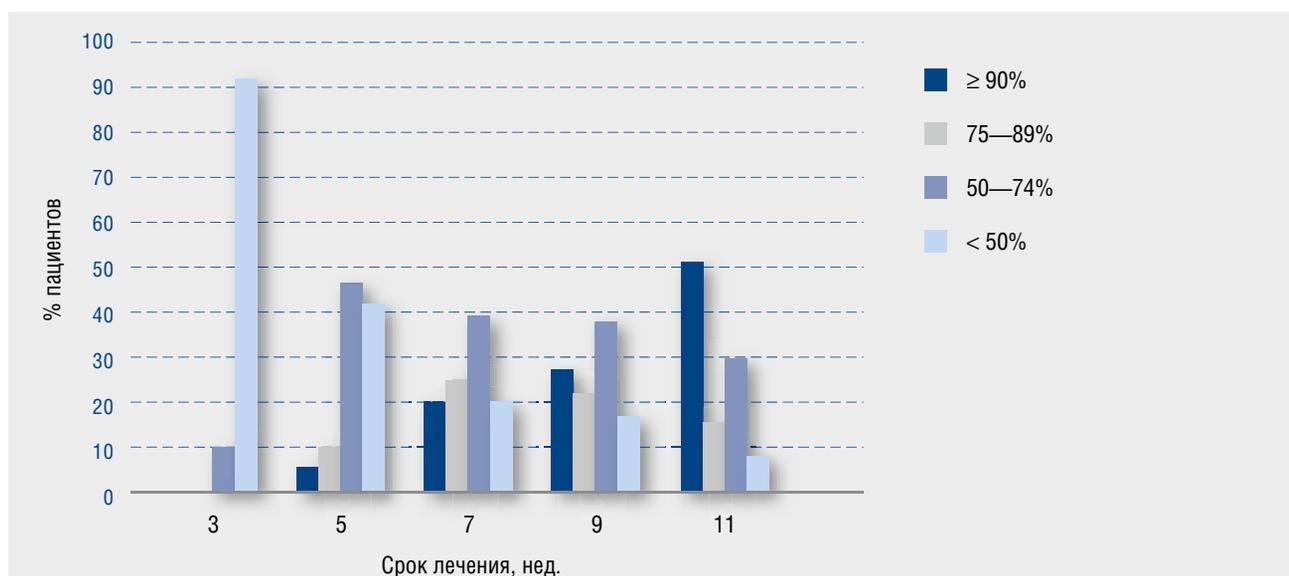


Рис. 1. Динамика индекса PASI в группе пациентов, получавших адалимумаб

Среднее значение индекса PASI в группе до начала лечения составляло от 10,1 до 55,1 (среднее $29,9 \pm 14,68$).

На 2-й неделе терапии у 7 пациентов отмечалось улучшение кожного процесса. Среднее значение индекса PASI составило $22,82 \pm 14,05$. На 6-й неделе терапии у 19 больных отмечалось клиническое выздоровление, у 8 пациентов индекс PASI снизился от 75 до 90%, у 4 пациентов — от 50 до 75%. В период между 6-й и 14-й неделями терапии у 6 пациентов отмечалось появление новых высыпаний, в связи с чем у одного пациента значение индекса PASI с 75% снизилось до 43%, у 2 — с 74,1 до 66% и с 83 до 49% соответственно, а у 2 больных незначительное обострение кожного процесса существенно не отразилось на изменении значений индекса PASI.

На 14-й неделе терапии клинического выздоровления достигли 23 (66%) пациента, значительного улучшения — 6 (17%), улучшения — 2 (6%), незначительное улучшение отмечено у 4 (11%) пациентов (рис. 2). Значение индекса PASI после лечения составило от 0 до 26 (среднее $4,44 \pm 6,21$).

На фоне терапии препаратом инфликсимаб выраженного клинического эффекта достигли 29 пациентов, из них 23 с поражением суставов, и 12 из 15 пациентов с тяжелыми формами псориаза.

В группе пациентов, получавших препарат устекинумаб, эффективность терапии оценивали на 4, 16 и 28-й неделях.

Значение индекса PASI до начала лечения составляло от 10 до 45,8 (среднее $24,22 \pm 11,19$).

На 4-й неделе терапии препаратом устекинумаб у 7 пациентов наблюдалось снижение индекса PASI

от 50 до 74%, а у одного пациента регистрировалось клиническое выздоровление. Среднее значение индекса PASI составило $13,81 \pm 7,43$. В период между 16-й и 28-й неделями у 6 пациентов отмечалось появление новых высыпаний.

К 28-й неделе терапии у 10 (45,4%) пациентов было зарегистрировано клиническое выздоровление, у 8 (36,3%) — значительное улучшение, у 1 (4%) — улучшение, у 3 (14%) — незначительное улучшение (рис. 3). Значение индекса PASI после лечения составило от 0 до 26 (среднее $3,38 \pm 2,95$).

В группе пациентов, получавших препарат устекинумаб, выраженный клинический эффект со стороны кожного процесса был зарегистрирован у 19 пациентов, в том числе 11 пациентов были со среднетяжелыми формами псориаза и 8 — с тяжелыми формами, при этом среди больных, не достигших выраженного эффекта, пациентов с тяжелыми формами псориаза зарегистрировано не было. Выраженных изменений со стороны суставного процесса не отмечали 7 из 9 пациентов.

Таким образом, антицитокиновые препараты адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб продемонстрировали выраженную клиническую эффективность в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако у отдельных пациентов, получавших инфликсимаб и устекинумаб, регистрировались случаи обострения кожного процесса.

Препарат адалимумаб показал наибольшую эффективность в терапии больных со среднетяжелыми формами псориаза, а также у пациентов с поражением суставов. При наличии вульгарного псориаза и поражения суставов сроки наступления улучшения со

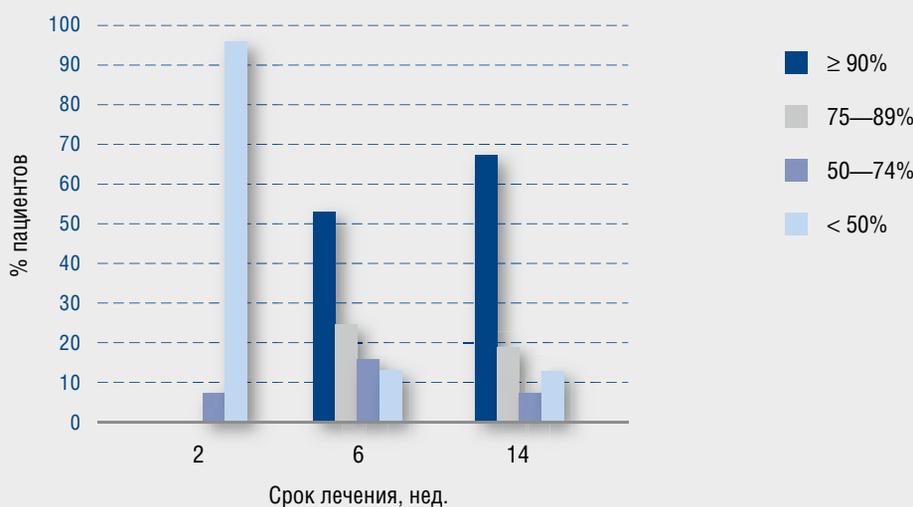


Рис. 2. Динамика индекса PASI в группе пациентов, получавших инфликсимаб



Рис. 3. Динамика индекса PASI в группе пациентов, получавших устекинумаб

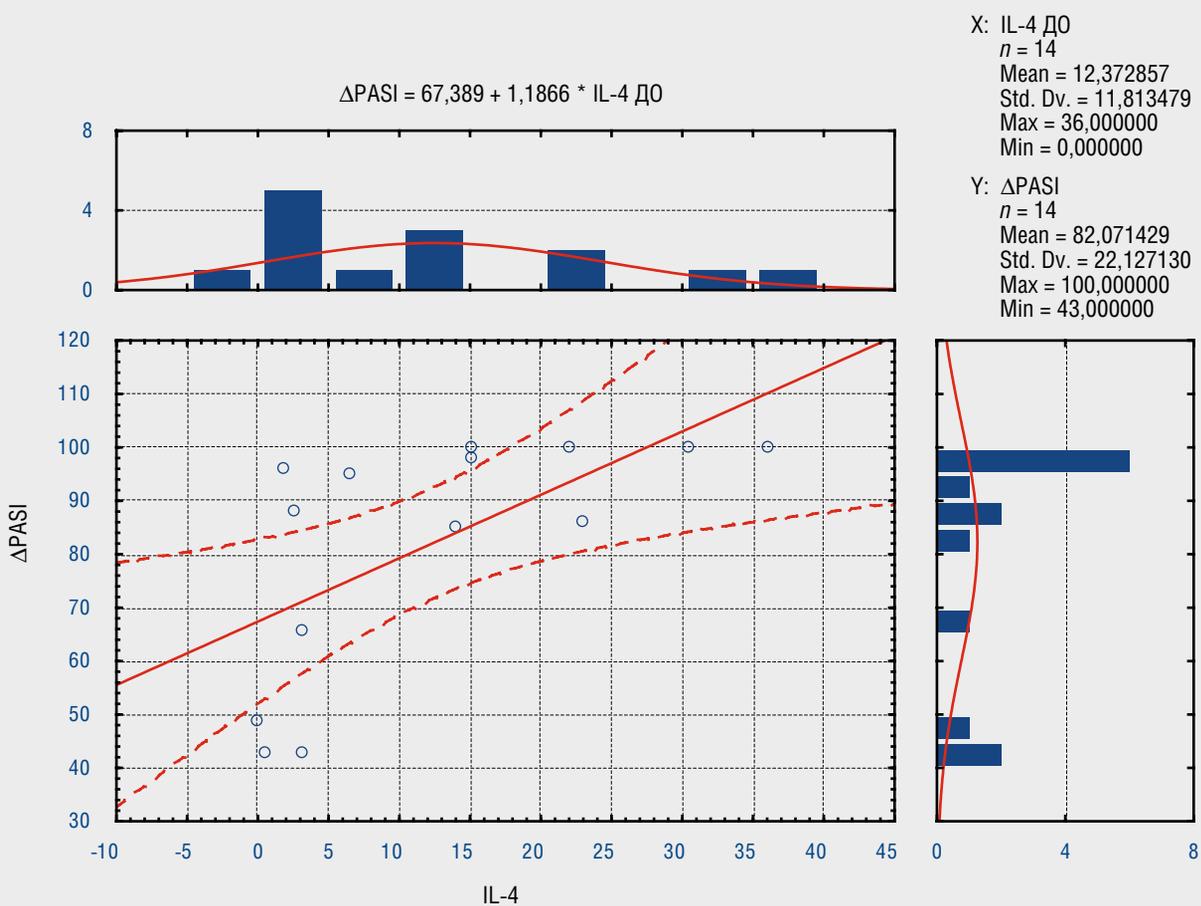


Рис. 4. Корреляционная диаграмма и гистограммы распределений IL-4 до лечения и ΔPASI

стороны кожного процесса превышают сроки улучшения со стороны суставного процесса.

Препарат инфликсимаб продемонстрировал наиболее выраженный положительный эффект в терапии тяжелых форм псориаза при наличии поражения суставов.

Устекинумаб оказался наиболее эффективен в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза без поражения суставов.

Исследование уровня цитокинов до лечения у больных с выраженным и недостаточным эффектом терапии, а также проведение корреляционного анализа показало следующие результаты:

- выявлен достоверно более высокий уровень цитокинов TNF- α ($p < 0,001$), IL-6 ($p < 0,01$), IL-17 ($p < 0,01$), IL-31 ($p < 0,001$), IL-4 ($p < 0,01$) у больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии препаратом инфликсимаб в сравнении с пациентами с недостаточным эффектом терапии. По результатам корреляционного анализа выявлена достовер-

ная умеренная прямая связь между показателем Δ PASI и уровнем тех же цитокинов (рис. 4).

В результате можно заключить, что прогнозировать выраженный клинический эффект терапии препаратом инфликсимаб можно у больных псориазом при уровне TNF- α , равном 8,48 пг/мл и выше, при уровне IL-6, равном 17,17 пг/мл и выше, при уровне IL-17, равном 10,5 пг/мл и выше, при уровне IL-31, равном 11,13 пг/мл и выше, при уровне IL-4, равном 13,02 пг/мл и выше;

- выявлен достоверно более высокий уровень IL-12 ($p < 0,05$) и достоверно более низкий уровень IL-31 ($p < 0,05$), IL-6 ($p < 0,05$) и ICAM-1 ($p < 0,05$) у больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии препаратом устекинумаб в сравнении с пациентами с недостаточным эффектом терапии. Корреляционный анализ показал достоверную умеренную обратную связь между показателем Δ PASI и уровнем IL-31 и ICAM-1 (рис. 5).

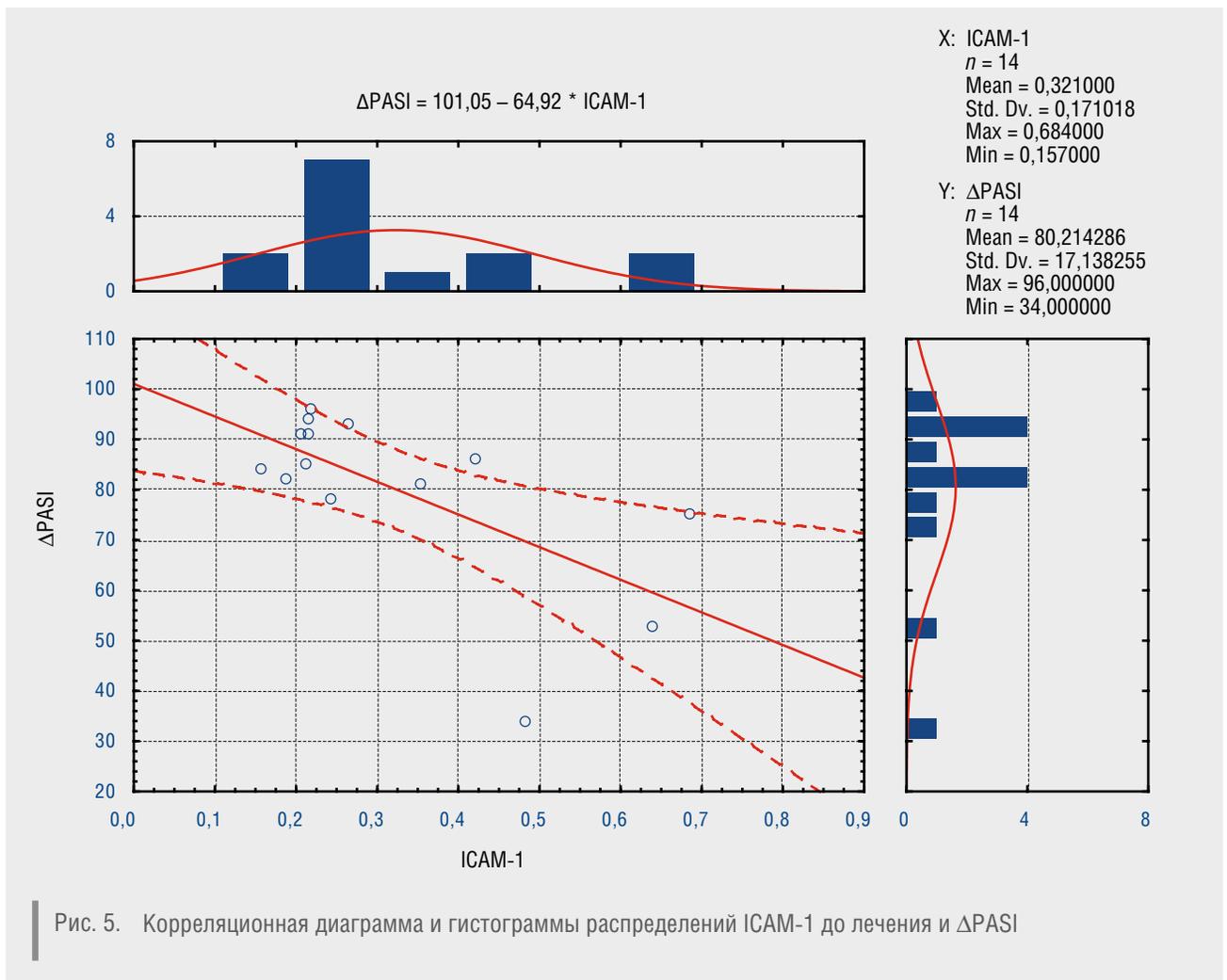
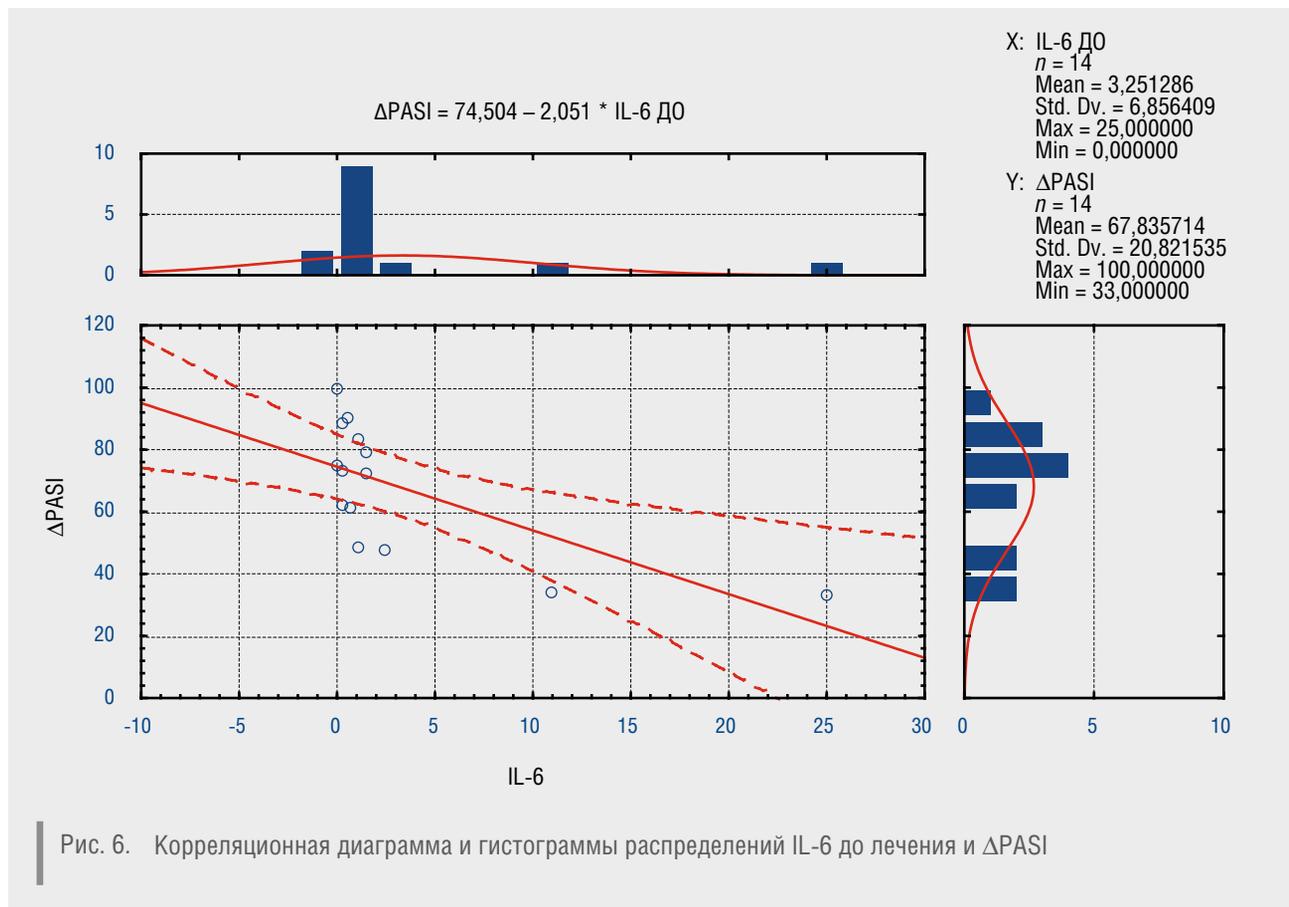


Рис. 5. Корреляционная диаграмма и гистограммы распределений ICAM-1 до лечения и Δ PASI



В результате прогнозировать выраженный клинический эффект терапии препаратом устекинумаб можно у больных псориазом при уровне IL-31, равном 11,06 пг/мл и ниже, и уровне ICAM-1, равном 0,68 пг/мл и ниже;

- выявлен достоверно более низкий уровень IL-31 ($p < 0,001$) и IL-6 ($p < 0,001$) у больных псориазом с выраженным клиническим эффектом терапии препаратом адалимумаб в сравнении с пациентами с недостаточным эффектом терапии. Корреляционный анализ показал достоверную умеренную обратную связь между показателем ΔPASI и уровнем IL-31 и 6 (рис. 6).

В результате прогнозировать выраженный клинический эффект терапии препаратом адалимумаб можно у больных псориазом при уровне IL-31, равном 0,00 пг/мл, и при уровне IL-6, равном 0,79 пг/мл и ниже.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты позволили нам разработать персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии (препаратами адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с учетом клинической картины заболевания (степень тяжести псориаза и наличие поражения суставов) и иммунологических показателей (уровень циркулирующих цитокинов до начала терапии). ■

Литература

1. Jain K.K. Personalized Medicine. Waltham: Decision Resources Inc. 1998.
2. Antoni C., Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis Clin.Exp. Rheumatol 2002; 20: 122—125.
3. Lee E., Trepicchio W., Oestreicher J.L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J. Exp. Med 2004; 199: 125—130.
4. Watanabe H. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. J. Invest. Dermatol 2009; 129: 650—656.

5. Znamenskaya L.F., Frigo N.V., Rotanov S.V., Volkov I.A., Volnukhin V.A., Zhilova M.B. Personalized approach to the selection of therapy for patients with psoriasis based on the results of molecular and genetic tests. *Vestn Dermatol Venerol* 2010; 5: 77—83. [Знаменская Л.Ф., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Волков И.А., Волнухин В.А., Жилова М.Б. Персонализированный подход к выбору терапии больных псориазом с учетом результатов молекулярно-генетических исследований. *Вестн дерматол венерол* 2010; (5): 77—83.]
6. Korotaeva T.V. Adalimumab v lechenii psoriaticeskogo artrita. *Dermatologija. Prilozhenie k zhurnalu CONSILIUM MEDICUM* 2013; 1: 21—27. [Коротаева Т.В. Адалимумаб в лечении псориатического артрита. *Дерматология. Приложение к журналу CONSILIUM MEDICUM* 2013; 1: 21—27.]
7. Kubanov A.A., Matushevskaya YU.I. Experience of application of infliximab in treatment of patients suffering from severe forms of psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol* 2008; 6: 81—86. [Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза. *Вестн дерматол венерол* 2008; (6): 81—86.]
8. Antoni C., Krueger G. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis* 2005; 64: 1150—1157.
9. Chaudhari U., Romano P. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842—1847.
10. Feldman S., Gordon K. et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152: 954—960.
11. Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534—542.
12. Gottlieb A.B., Evans R. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534—542.
13. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197—1204.
14. Gordon K.B., Langley R.G., Leopardi C. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598—606.
15. Menter A., Tyring SK, Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106—115.
16. Menter A., Tyring S., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (1): 106—115.
17. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373 (9664): 633—640.
18. Griffiths C.E.M., Strober B. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118—128.
19. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* Feb 8 2007; 56 (6): 580—592.
20. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. 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*. May 17 2008; 371 (9625): 1665—1674.
21. Wittig B. Drug evaluation: CNTO-1275, a mAb against IL-12/IL-23p40 for the potential treatment of inflammatory diseases. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)* 2007; 8: 947.
22. Balding J., Kane D., Livingstone W. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (5): 1408—13.
23. Gedeberg A., Johansen C. et al. IL-20, IL-21 and p40: potential biomarkers of treatment response for ustekinumab. *Acta dermato-venereologica* 2013; 93 (2): 150—5.

об авторах: ▶

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

С.И. Свищенко — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье