

цитокинов в развитии псориаза. Вестн. дерматологии и венерологии 1998, (5): 7–12.)

32. Varricchi G, Granata F, Loffredo S, Genovese A, Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (1): 144–153.

33. Mitsui A, Tada Y, Shibata S, et al. Deficiency of both L-selectin and ICAM-1 exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation through increased infiltration of antigen presenting cells. *Clin Immunol* 2015; 157 (1): 43–55.

34. Li W, Man XY, Chen JQ, Zhou J, Cai SQ. Zheng M Targeting VEGF/VEGFR in the treatment of psoriasis. *Discov Med* 2014, 18 (98): 97–104.

35. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev* 2003; 24 (6): 737–764.

36. Ramirez-Bosca A, Martinez-Ojeda L, Valcuende-Cavero F, Castells-Rodellas A. A study of local immunity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119 (5): 587–595.

37. Ivanova IP, Mareeva TE. Violations of lipid peroxidation, activity of lysosomal hydrolases and their correction in patients with psoriasis. *Vestnik of Dermatology and Venereology* 1987; (4): 26–31. Russian (Иванова И.П., Мареева Т.Е. Нарушения перекисного окисления липидов, активности лизосомальных

гидролаз и их коррекция у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии 1987; (4): 26–31.)

38. Shilov VN, Sergienko VI. New approaches to the study of the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Vestnik of Dermatology and Venereology* 1998; (3): 49–52. Russian (Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 1998; (3): 49–52.)

39. Kapuscinska R, Wysocka J, Zelazowska B, Niczyporuk W. Evaluation of neutrophils adhesive molecules CD11b/CD18 in course of photochemotherapy (PUVA) psoriasis vulgaris. *Pol Merkuriusz Lek.* 2004; 16 (96): 547–550.

40. Bakulev AL, Whistlers AA, Kravchenya SS. Some of the clinical and immunological features of endotoxemia in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2005 (3): 21–23. Russian (Бакулев А.Л., Свистунов А.А., Кравченя С.С. Некоторые клинико-иммунологические особенности эндотоксемии при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней 2005; (3): 21–23.)

41. Bakulev AL, Kravchenya SS. Psoriasis of the scalp: new opportunities topical therapy. *Journal of Dermatology and Venereology* 2013; (2): 73–78. Russian (Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Псориаз волосистой части головы: новые возможности топической терапии. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (2): 73–78.)

УДК 615.038

Обзор

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА (ОБЗОР)

А. И. Левитан — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры фармакологии; **О. В. Решетько** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук.

INNOVATIVE MEDICINES FOR TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS (REVIEW)

A. I. Levitan — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Department of Pharmacology, Postgraduate*; **O. V. Reshetko** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 29.08.2015 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2015 г.

Левитан А.И., Решетько О.В. Инновационные лекарственные средства для лечения псориазического артрита (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015; 11 (3): 423–425.

Проблему эффективного лечения псориазического артрита нельзя считать решенной. Поиск новых лекарственных средств идет по многим направлениям. На этапе клинических исследований находятся препараты — блокирующие интерлейкин-17-а (секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб), препараты, подавляющие интерлейкина-12 и интерлейкина-23 (устекинумаб). К современным средствам для лечения псориазического артрита относят лекарственные средства, являющиеся ингибиторами малых молекул или киназных путей (апремиласт, тофацитиниб).

Ключевые слова: псориазический артрит, ингибиторы интерлейкина-17-а, интерлейкина-12, интерлейкина-23, ингибиторы янускиназ.

Levitan AI, Reshetko OV. Innovative medicines for treatment of psoriatic arthritis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (3): 423–425.

The problem of effective treatment of psoriatic arthritis has not been solved yet. The search for new therapeutic options is very active in many directions. At the stage of clinical trials are drugs that block interleukin-17-a (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), drugs that suppress interleukin-12 and interleukin-23 (ustekinumab). To modern means to ensure psoriatic arthritis include drugs that are inhibitors of small molecules or kinase pathways (apremilast, tofacitinib).

Key words: psoriatic arthritis, inhibitors of interleukin-17-a, inhibitors of interleukin-12, inhibitors of interleukin-23, Janus-kinase inhibitor.

Псориазический артрит — хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, которое приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита. В популяции распро-

страненность псориаза составляет 2–3%, в них артрит встречается до 47% случаев [1, 2]. Псориазический артрит сопровождается поражением не только периферических суставов, позвоночника, энтезов, ногтей и кожи, но часто в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы организма, определяя исходы и прогноз заболевания.

В настоящее время разработаны подходы к лечению псориазического артрита, основная цель ко-

Ответственный автор — Левитан Артур Игоревич
Тел. +79271041066
E-mail: levitan1989@yandex.ru

торых достижение ремиссии заболевания или минимальной степени активности процесса. Основными средствами лечения псориатического артрита являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Препаратом первой линии является метотрексат, а при наличии противопоказаний используются лефлунамид, сульфасалазин или циклоспорин А. Также в последние годы в лечении больных с активным псориатическим артритом, не достигших ремиссии, стали использоваться генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В РФ с этой целью разрешены к использованию только ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб) [3]. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении данной нозологии существует необходимость открытия и изучения новых лекарственных препаратов с различными механизмами действия, потому что даже использование анти-ФНО-терапии не всегда имеет достаточный терапевтический ответ.

В последние годы проводится большое количество научно-исследовательских работ, направленных на изучение и внедрение в практическую медицину инновационных лекарственных средств для лечения псориатического артрита. В ходе многочисленных исследований было показано, что существенную роль в развитии воспалительного процесса у больных с псориазом и псориатическим артритом играет интерлейкин 17-а, который стал одной из основных целей таргетной терапии псориатического артрита [4, 5].

Одним из таких препаратов стал секукинумаб (secukinumab), являющийся гуманизированным моноклональным антителом к интерлейкину-17-а. В ходе II фазы исследований, в которой приняли участие 42 пациента, страдающих псориатическим артритом, была показана клиническая эффективность препарата секукинумаб по сравнению с плацебо [6]. В настоящее время началось 3-летнее исследование III фазы FUTURE1 [7].

Другим препаратом, нейтрализующим интерлейкин 17-а, является иксекизумаб (ixekizumab), который находится на этапе III фазы исследований. В ходе исследования SPIRIT-P1 планируется оценить эффективность и безопасность препарата иксекизумаб по сравнению с адалимумабом и плацебо [7].

Также был изобретен препарат бродалумаб (brodalumab), который представляет собой моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-17-а. Блокируя одно из центральных звеньев патогенеза псориатического поражения, бродалумаб доказал свою эффективность и безопасность в ходе II фазы исследований, в которой участвовало 168 пациентов с псориатическим артритом [8]. В ходе III фазы клинических испытаний бродалумаба AMVISION-1 и AMVISION-2 также планируется оценить эффективность препарата и его способность предотвращать повреждение суставов.

При многих заболеваниях, сопровождающихся аутоиммунными нарушениями, в том числе и псориатическом артрите, имеет место патологическое образование интерлейкина-12 и интерлейкина-23, которые играют важную роль в патофизиологических механизмах развития псориатического артрита [9]. Одним из препаратов, мишенью которого являются указанные цитокины, стал устекинумаб (ustekinumab), зарегистрированный в нашей стране под названием «Стелара®» для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. В ходе II фазы испытаний препарата у больных с псориатическим артритом наблюдалась хорошая переносимость и значительное улуч-

шение симптомов псориатического артрита [10]. В настоящее время проводятся различные исследования III фазы, и на данный препарат возлагают большие надежды в лечении псориатического артрита.

Одним из главных достижений фармакологии в последние годы стало открытие новых синтетических препаратов для перорального использования с целевым механизмом действия — ингибиторы малых молекул или киназных путей. К этой группе относится Отезла / Otezla® (апремилласт / apremilast), который получил одобрение FDA в 2014 г. Апремилласт является пероральным селективным ингибитором фосфодиэстеразы IV (PDE4), участвующей в гидролизе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышая содержание цАМФ, апремилласт оказывает влияние на уровень провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-23 и др. В результате этого и реализуется его противовоспалительный эффект [11, 12]. В ходе 24-недельного исследования PALACE (III фаза) апремилласт показал клинически значимые улучшения показателей (у пациентов, получающих апремилласт 20 мг 2 раза в сутки, ACR20 составило 31%, 30 мг 2 раза в сутки — 40%, плацебо — 19% ($p < 0.001$)) [13].

Особый интерес среди инновационных средств для лечения псориатического артрита представляют ингибиторы сигнальных молекул. Их действие направлено на киназы — ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющие биологическую активность цитокинов. Таким препаратом является тофацитиниб (tofacitinib) с торговым названием «Яквинус®», первый обратимый ингибитор Janus-ассоциированных киназ (JAK), разрешенный FDA к применению для лечения ревматоидного артрита и уже зарегистрированный в России [14]. Доказав свою клиническую эффективность и безопасность в лечении ревматоидного артрита, тофацитиниб проходит сейчас III фазу клинических испытаний у больных с псориатическим артритом.

Таким образом, лекарственные препараты для лечения псориатического артрита, находящиеся на этапе клинических испытаний, вероятно позволят улучшить эффективность и безопасность фармако-терапии с целью достижения ремиссии у таких пациентов. Появление лекарственных средств с новым механизмом действия («таргетных» БПВП) расширит спектр препаратов базисной противовоспалительной терапии как в ревматологии, так и в дерматологии.

References (Литература)

1. Nasonov EL. Rheumatology: Clinical guidelines. М.: GEOTAR-Media, 2008; 282 p. Russian (Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 282 с.)
2. Nasonov EL. Rheumatology: Clinical guidelines. М.: GEOTAR-Media, 2010; 752 p. Russian (Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с.)
3. Federal guidelines for rheumatology. www.rheumatology.ru Russian (Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. www.rheumatology.ru)
4. Siba P. Raychaudhuri. Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2013; 44: 183–193.
5. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Immunology 2014; 141: 133–142.
6. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase

II proof-of-concept trial. *Annals Rheumatic Disease* 2014; 73: 349–356.

7. <http://www.clinicaltrials.gov/>

8. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an Anti-IL17RA Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370: 2295–2306.

9. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *Rheumatology* 1998; 25: 1544–1552.

10. Gottlieb A, Menter A, Mendelson A, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633–640.

11. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology* 2012; 83: 1583–1590.

12. McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M, et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor-alpha from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: R107.

13. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals Rheumatic Disease* 2014; 73: 1020–1026.

14. <http://www.fda.gov/>

УДК 616.521–022.7:615.015.16 (0)

Обзор

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМОЙ (ОБЗОР)

А. Ю. Добдина — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, ассистент.

THE USE OF PHYSICAL FACTORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MICROBIAL ECZEMA (REVIEW)

A. U. Dobdina — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistans.*

Дата поступления — 2.09.2015 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2015 г.

Добдина А. Ю. Использование физических факторов в терапии больных микробной экземой (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 425–427.

В обзоре литературы, посвященном физиотерапии микробной экземы, обсуждаются вопросы влияния различных физических факторов на клинические проявления и течение данного дерматоза. Представлены сведения о новых возможностях лечения пациентов с микробной экземой с помощью видимого и инфракрасного излучения, прошедшего фильтрацию через воду.

Ключевые слова: микробная экзема, терапия, физические факторы, видимое и инфракрасное излучение, прошедшее фильтрацию через воду.

Dobdina AU. The use of physical factors in the treatment of patients with microbial eczema (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (3): 425–427.

The article presents a review of the literature devoted to physical therapy of microbial eczema. The issues of the influence of various physical factors on the clinical manifestations and course of the given dermatosis are discussed. The information about the new treatment of patients with microbial eczema is presented, using visible and infrared radiation transmitted through the water filtration.

Key words: microbial eczema, therapy, physical factors, visible and infrared light passed through the water filter.

Экзема представляет собой повсеместно встречающееся, чаще острое, реже хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, характеризующееся полиморфизмом морфологических элементов сыпи, сильным зудом, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи [1].

Экзема — наиболее распространенный дерматологический симптомокомплекс, составляющий до 30% всей кожной патологии. Развивается в результате комплексного воздействия метаболических, нейроэндокринных, инфекционно-аллергических, вегето-сосудистых и наследственных факторов. Развитие данного заболевания сопровождается изменениями в центральной нервной системе, нарушением равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, изменением функционального рецепторного аппарата кожи, разнообразными нарушениями

со стороны трофики тканей и обменных процессов. В последние годы активно изучается роль иммунной системы в патогенезе данного дерматоза. Иммунологические сдвиги характерны преимущественно для клеточного звена иммунитета [2]. Выявлена относительная недостаточность иммунной системы у больных экземой за счет снижения функциональной активности Т-лимфоцитов и увеличения количества В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины, что приводит к нарушению соотношения этого класса белков в крови [3].

В настоящее время единой классификации экземы не существует. Различают истинную, микробную, детскую, профессиональную и себорейную. Каждая из них может протекать остро, подостро или хронически с фазами обострения и ремиссии.

Микробная экзема — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, зудом, мокнутием и своеобразной аллергической реакцией sensibilizированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсинов, развивающейся на фоне

Ответственный автор — Добдина Анна Юрьевна
Тел.: 89271042539
E-mail: annepifanova@mail.ru