

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ  
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Артамонова Ольга Григорьевна

**Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора  
фосфодиэстеразы-4 типа**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
кандидат медицинских наук, доцент  
Карамова Арфеня Эдуардовна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	15
1.1. Эпидемиология псориаза.....	15
1.2. Этиология и патогенез псориаза.....	17
1.2.1. Генетическая предрасположенность к псориазу.....	17
1.2.2. Роль цитокинов в патогенезе псориаза.....	19
1.2.3. Роль сигнальных путей в патогенезе псориаза. ....	23
1.3. Современные методы терапии псориаза.....	26
1.3.1. Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа.....	28
1.3.2. Ингибитор дигидрофолатредуктазы (метотрексат).....	39
1.4. Прогнозирование ответа на таргетную терапию псориаза.....	42
1.4.1. Однонуклеотидные полиморфизмы и их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии.....	43
1.4.2. Уровни цитокинов в крови и коже при псориазе.....	46
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	48
2.1. Критерии включения, невключения и исключения из исследования .....	49
2.2. Методы исследования.....	50
2.2.1. Клиническое обследование пациентов с псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.....	50
2.2.2. Получение биологического материала.....	53
2.2.3. Генетический анализ ассоциаций ОНП.....	54
2.2.4. Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в крови и коже.....	56
2.3. Методы терапии.....	57
2.3.1. Терапия метотрексатом.....	57
2.3.2. Терапия апремиластом.....	57
2.4. Методы статистической обработки данных.....	58
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	60
3.1. Оценка клинической эффективности терапии метотрексатом больных псориазом.....	60

3.2. Оценка клинической эффективности терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа .....	68
3.2.1. Оценка безопасности терапии.....	97
3.2.2. Динамика лабораторных показателей крови в процессе терапии .....	98
3.3. Однонуклеотидные полиморфизмы гена PDE4D и их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии.....	100
3.4. Динамика уровня цитокинов в образцах кожи и крови на фоне терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа.....	102
3.4.1. Динамика уровня цитокинов в образцах кожи.....	102
3.4.2. Динамика уровня цитокинов в образцах крови.....	108
3.5. Иммунологические и генетические предикторы ответа на терапию селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа .....	117
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>120</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>128</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>130</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>133</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А. Стандартизированные клинические индексы и шкалы.....</b>	<b>152</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата (Кубанов А.А. и соавт., 2020).

По данным литературы псориаз встречается примерно у 2% населения в мире, варьируя в диапазоне от 0,05% до 8% (Christophers et al., 2001; Bo et al., 2008; Nestle et al., 2009; Boehncke et al., 2015; Parisi, Rosa et al., 2020; Raharja, Antony et al., 2021).

В развитии псориаза важную роль играют генетические факторы. Появление метода полногеномного поиска ассоциаций (GenomeWide Association Study, GWAS) и возможность его применения в популяционных исследованиях позволило определить участки хромосом, связанные с возникновением этого заболевания. Более 60 регионов генома человека (Stuart et al., 2010), отвечающих за предрасположенность к псориазу, описаны и представлены в базе данных Национального института здоровья США (Li et al., 2012).

Особое внимание уделяется иммунным нарушениям (Chiricozzi A et al., 2018). В настоящее время важную роль в патогенезе псориаза отводят цитокинам ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17а, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, (Dowlatshahi E et al., 2013; Lynde C et al., 2014; Sobhan M et al., 2016; Hawkes J et al., 2017). По данным исследований различных авторов в очагах пораженной кожи и крови больных псориазом отмечается избыточная экспрессия вышеперечисленных провоспалительных цитокинов (Arican O. et al., 2005; He Z et al., 2012; Sobhan M et al., 2014).

В терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза используются иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин, ацитретин), фототерапия (Кубанов А.А. и соавт., 2020). Однако данные методы терапии сопряжены с высоким риском нежелательных явлений и требуют обязательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего курса терапии (Naldi L. et al., 2015; Nast A. et al., 2015; Кубанов А.А. и соавт., 2020).

Понимание роли сигнальных путей определило возможность регуляции экспрессии цитокинов, воздействуя на внутриклеточную передачу сигналов за счет блокирования ферментов, являющихся промежуточным звеном между клеточными мембранными рецепторами, взаимодействующими с цитокинами, и внутриклеточными трансмиттерами различных сигналов, идущих к ядру клетки. К подобным ферментам относится фосфодиэстераза. В частности, фосфодиэстераза 4 типа является основным цАМФ-селективным ферментом иммунных клеток: Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов (Архипов В. В., 2014; Vujic J et al., 2017). Угнетение ее активности приводит к остановке процесса распада цАМФ до АМФ. Накопление цАМФ внутри клетки, путем модификации реакций фосфорилирования, приводит к снижению экспрессии таких воспалительных цитокинов как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-23, ИЛ-17, подавляя развитие воспалительной реакции. Селективное ингибирование фосфодиэстеразы 4 типа возможно с помощью лекарственного препарата апремиласт (Schafer, P., 2012; Keating, G. M., 2017; Pincelli C. et al., 2018). Эффективность и безопасность терапии апремиластом показана рядом международных клинических исследований (Papp K. et al., 2015; Crowley J. et al., 2017; Vujic I. et al., 2018).

Вместе с тем, в литературе имеются данные, свидетельствующие о возможной неэффективности монотерапии апремиластом (Ighani A. et al., 2018; Кубанов А.А. и соавт., 2019). Высокая стоимость терапии таргетными препаратами и случаи недостаточной клинической эффективности подтверждают актуальность проблемы поиска предикторов, которые позволят персонализировать использование таких препаратов.

В проводившихся ранее исследованиях по фармакогеномике псориаза изучалась взаимосвязь между полиморфизмом геномных регионов, участвующих в патогенезе псориаза и ответом на терапию метотрексатом, циклоспорином, фототерапию (Foulkes A.. 2015). Определялись отдельные иммунологические и генетические маркеры, участвующие в развитии псориаза и их ассоциация с ответом на терапию ингибиторами интерлейкинов (Prieto-Perez R et al., 2013; Foulkes A et al., 2015; Gisondi P et al., 2017). Исследований, посвященных изучению роли полиморфизмов генов, участвующих в патогенезе псориаза (в частности гена *PDE4D* (phosphodiesterase4D) как предикторов ответа на терапию ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа не проводилось.

Иным подходом к обоснованию выбора терапии у больных псориазом являются исследования протеома, в особенности цитокинов, относящихся к семейству ИЛ-17 (ИЛ-17А, ИЛ-17F и др.) и активирующему их продукцию интерлейкину ИЛ-23 (Hawkes et al., 2017). В ряде исследований обнаружена корреляция между уровнем определенных цитокинов в крови и тяжестью заболевания (He et al., 2012; Arican et al., 2005). В работах А.А. Кубанова и соавторов (2015), А.А. Кубановой и соавторов (2011) представлены данные о связи исходного уровня цитокинов и эффективностью терапии инфликсимабом, устекинумабом и адалимумабом. S. Garset и соавторы (2018) отметили снижение концентраций ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ФНО- $\alpha$  в плазме крови больных псориазом к 4 и 16 неделям терапии апремиластом, которое сопровождалось клиническим улучшением. В работе Wallner и соавторов (2017) на модели артрита на крысах сравнивались профили по 24 цитокинам после терапии 26 различными препаратами (в том числе апремиластом). Показано, что препараты, снижающие продукцию ИЛ-2, также снижают продукцию ИЛ-17 и ИНФ- $\gamma$ .

Исследований, посвященных изучению динамики уровня цитокинов в коже, как предикторов ответа на терапию ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа не проводилось.

Поиск генетических ассоциаций у больных псориазом с успешностью проводимой терапии и анализ индивидуальных цитокиновых профилей в коже и

крови пациентов с помощью высокоточных методов позволят установить возможные генетические и иммунные предикторы. На основании обнаруженных предикторов будут сформулированы критерии эффективности ингибиторов сигнальных путей (апремиласта), что поможет персонализировать назначение апремиласта больным с псориазом до начала терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Персонализированному подходу к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести посвящены работы ответственных и зарубежных исследователей: А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, О.Ю. Олисова, Л.Ф. Знаменская, С. И. Свищенко, В. Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов и зарубежные авторы: R. Prieto-Pérez, M. Talamonti, J. Van den Reek. В их работах описаны изменения уровня интерлейкинов, возможные клинические, генетические и иммунологические предикторы терапии с применением блокаторов ФНО и ингибиторов интерлейкинов. Поиск предикторов эффективности терапии селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа, изучение динамики цитокинов на фоне терапии апремиластом не проводились.

Критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании клинико-иммунологических показателей опубликованы А.А. Кубановым и соавторами (2015). О наличии взаимосвязи между уровнем интерлейкинов в периферической крови и эффективностью супрессивной терапии инфликсимабом и адалимумабом указано в работах Л.Ф. Знаменской и соавторов (2012). А.А. Кубановым и соавторами (2012) описана корреляционная взаимосвязь между уровнем экспрессии цитокинов и распространенностью и давностью заболевания у больных псориазом, получавших лечение иммунобиологическими препаратами - инфликсимаб, устекинумаб, адалимумаб. В работе А.А. Кубановой и соавторов (2011) представлены результаты молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление

молекулярных маркеров прогнозирования клинического ответа больных псориазом на лечение препаратом инфликсимаб, а в работе Л.Ф. Знаменской и соавторов (2010) дана характеристика биомаркеров клинического ответа пациентов на лечение препаратом инфликсимаб и фототерапию с применением молекулярно-генетических технологий.

В ряде работ представлены данные о генетических предикторах развития псориаза: А.А. Кубанов и соавторы (2013), А.А. Минеева и соавторы (2013), А.Н. Львов и соавторы (2012). В публикациях М. Talamonti и соавторов (2017, 2020, 2021) описаны генетические предикторы эффективности биологической терапии у больных псориазом. Полиморфизмы и их связь с эффективностью терапии ингибиторами ФНО-а, фармакогенетика ингибиторов интерлейкина проанализированы в работах R. Prieto-Pérez и соавторов (2017) и MС. Ovejero-Venito и соавторов (2017, 2019, 2020). J. Van den Reek и соавторы (2017, 2020) изучали влияние полиморфизмов на эффективность терапии биологическими препаратами, в частности ингибиторами ИЛ-17А.

Данные об эффективности и переносимости терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) в сочетании с УФБ-терапией 311 нм у больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести опубликованы в работах О.Ю. Олисовой и соавторов (2019). Однако, коллективом авторов не изучалась динамика уровня цитокинов в коже больных псориазом на фоне терапии апремиластом, не проводился поиск возможных предикторов эффективности селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа.

Интерес к этой теме подтверждает необходимость дальнейших исследований в области персонализированного подхода к терапии псориаза.



## Цель исследования

Разработать подход к персонализированной терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа.

В соответствии с целью исследования определены следующие

### Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа у больных псориазом при неэффективности предшествующей терапии метотрексатом.
2. Проанализировать однонуклеотидный полиморфизм гена *PDE4D* (phosphodiesterase 4D), кодирующего фермент фосфодиэстеразу 4 типа, и их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии.
3. Изучить уровни цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$ , sCD40L, ФНО- $\alpha$ ) в образцах крови и пораженной кожи больных псориазом на фоне терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа.
4. Выявить генетические и иммунологические предикторы ответа на терапию селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа.

### Научная новизна

Впервые установлено, что применение апремиласта в терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести приводит к статистически значимому снижению концентраций 5 цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- $\alpha$ ) в образцах пораженной кожи к 14 неделе терапии, сопоставимых с показателями кожи в контрольной группе.

Показано, что повышение уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  к 26 неделе в образцах пораженной кожи не сопровождалось клиническим ухудшением.

Продемонстрирована нецелесообразность применения однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D*, высоко ассоциированных с развитием псориаза (rs152312, rs2910829, rs12153798), в качестве генетических предикторов эффективности апремиласта.

Впервые определены позитивные и негативные иммунологические предикторы эффективности терапии апремиластом: ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10, соответственно.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показана эффективность ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при неэффективности предшествующей терапии метотрексатом, в том числе у больных с поражением суставов и псориатической ониходистрофией.

Разработан персонализированный подход к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с учетом иммунологических показателей.

Создана двухфакторная прогностическая модель на основании совместного анализа цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%. Практическое использование представленной двухфакторной модели предусматривает суммирование диагностических коэффициентов (ДК), соответствующих нахождению экспериментально определенных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в образцах кожи.

### **Методология и методы исследования**

Проведено проспективное клиническое исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования— больные псориазом, предмет — образцы кожи и крови больных псориазом. Работа

одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №09 от 29 декабря 2017 г.), соответствует ГОСТ Р 52379-2005 - Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Эффективность апремиласта (достижение PASI75 и выше) у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом составляет 41,2%. Недостаточная эффективность апремиласта (достижение <PASI75) зарегистрирована у 58,8% больных. Из них, достижение <PASI50 отмечено у 41,2%.
2. Эффективность терапии апремиластом не связана с носительством высоко ассоциированных с развитием псориаза однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D* rs152312, rs2910829, rs12153798. Частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести с различным ответом на терапию апремиластом, не отличается от частоты в контрольной популяции.
3. Выявлена прямая взаимосвязь между эффективностью терапии и исходным уровнем ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 в коже у больных псориазом: уровень ИЛ-1  $\beta$  и ИЛ-6 значительно выше в подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше). Повышенный уровень ИЛ-10 определялся в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью терапии (достижение <PASI75).
4. Разработанная двухфакторная математическая модель характеризуется прогностической ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа» соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность данных, полученных в ходе исследования, обоснованность выводов базируется на достаточном количестве наблюдений и использовании современных методов статистического анализа полученного материала с помощью программного пакета STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США).

Материалы диссертационного исследования доложены на: Межвузовской научно-практической конференции, посвященной дню псориаза, ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (29 октября 2019г., г. Москва); VI Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствованию медицинской помощи» «Золотые ворота» (11-12 декабря 2019г., г. Владимир); XXXIII зимней молодежной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (10-13 февраля 2020г., г. Москва); Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 135-летию основания РОДВК (24-25 сентября 2020 г., Москва); XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов 7 – 10 сентября 2021 г., Москва); XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (20 – 23 сентября 2022 г., Москва); XII Конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа (20 – 21 октября 2022г., Новосибирск); XVI «Санкт-Петербургских дерматологических чтениях» (27 – 28 октября, 2022г., Санкт-Петербург); 29th CONGRESS European academy of dermatology and venereology (EADV) VIRTUAL (29th-31st October, 2020); EADV Spring Symposium (06-07 May, 2021); EADV

30TH Congress (29 SEP – 2 OCT, 2021); EADV 31st Congress, Milan, Italy (7 - 10 September, 2022).

Диссертационная работа апробирована на научно-практической конференции ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ 2 сентября 2022 года, протокол №7.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в практическую работу ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. А.Г.Ге», КДЦ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России. Внедрены в учебный процесс образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором сформулирована цель, определены основные задачи и необходимые методы исследований для выполнения диссертационной работы. Проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор.

Автором самостоятельно проведено обследование и терапия всех включенных в исследование больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Проведен анализ полученных результатов на всех этапах исследования и статистическая обработка данных, сформулированы положения,

выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации. Полученные данные использованы для публикаций статей и тезисов.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 6 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения и 3 глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 45 российских и 143 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 42 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата (А. Кубанов и соавт., 2020).

### 1.1. Эпидемиология псориаза

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) псориаз встречается примерно у 2% людей в мире (Nestle et al., 2009; Boehncke et al., 2015). В систематическом обзоре I. Michalek et al. (2017) данные о распространенности псориаза среди взрослого населения варьировали от 0,51% до 11,43%, среди детей - от 0% до 1,37%.

Распространенность псориаза в популяции зависит от этнической принадлежности и географического положения. Кроме того, свое влияние оказывают генетические факторы, пол и возраст, а также факторы окружающей среды (Griffiths et al., 2007). Установлено, что у проживающих в более высоких широтах представителей европеоидной расы, в сравнении с другими этническими группами, показатели распространенности псориаза гораздо выше (Farber and Nall, 1998).

В Северной Америке распространенность псориаза составляет около 4,7% в Канаде (Christophers et al., 2001), среди взрослого населения США в возрасте 20 лет и старше - 3,2% (95%, ДИ 2,6%-3,7%) (Т. Rachakonda et al., 2014). Диагноз псориаза чаще регистрировался у представителей европеоидной расы – в 3,6% (95%, ДИ 2,7%-4,4%), среди афроамериканцев – в 1,9% (95%, ДИ 1,0%-2,8%) и

латиноамериканцев - в 1,6% случаев (95%, ДИ 0,5%-2,8%) (J. Gelfand et al., 2005; T. Rachakonda et al., 2014).

На территории Великобритании распространенность псориаза у взрослых варьирует от 1,30% (95% ДИ: 1,21–1,39) (O'Neill and Kelly, 1996) до 2,60% (95% ДИ: 2,47–2,78) (Kay et al., 1999) и 2,20% (95% ДИ: 2,19–2,21) (Seminara et al., 2011), соответственно.

Высокая распространенность псориаза наблюдается на территории Скандинавских стран - до 8,50% (95 % ДИ: 8,03–8,97) в Норвегии и до 3,73% (95% ДИ: 3,13–4,32) в Дании (Brandrup and Green, 1981; Christophers et al., 2001; Bo et al., 2008).

В Хорватии приводятся данные об 1,21% (95% ДИ: 0,95–1,47) (Barisic-Drusko et al., 1989). В Италии и Франции эти показатели составили 3,1% (95%, ДИ: 2,54 – 3,66) и 5.2% (95%, ДИ 4.68–5.72), соответственно (Naldi et al., 2004; Wolkenstein et al., 2009).

В Саудовской Аравии псориаз встречается у 5,33% населения (F. Alzeer et al., 2022). На территории Индии распространенность псориаза у взрослых колеблется от 0,44 до 2,8% (Dogra et al., 2016). У жителей Китая аналогичные показатели составили 0,47% (Ding et al., 2012). На территории Австралии распространенность псориаза варьирует от 2,3% (95% ДИ: 1,39–3,21) до 6,6% (95% ДИ: 5,4–7,9) (Quirk, 1979; Kilkenny et al., 1998; Plunkett et al., 1999).

В 2019 г. в Российской Федерации всего было зарегистрировано 362 881 случаев псориаза. За период 2010–2019 гг. произошел рост распространенности заболевания среди всего населения на 14%, а показатель распространенности достиг 247,2 на 100 тысяч населения в 2019 г (А. Кубанов и соавторы, 2020).

Следует отметить, что заболеваемость псориазом в регионах Российской Федерации значительно отличается (Гудинова Ж.В. и соавторы, 2018). Согласно опубликованным данным, более высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в северных и северо-восточных регионах Северо-Западного, Приволжского, Уральского, Дальневосточного Федеральных округов.



В 2018 году Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) создан регистр пациентов с псориазом, в ведении которого принимают участие медицинские организации Российской Федерации (А. Кубанов и соавторы, 2022). По состоянию на июнь 2021 года в регистр включены 3433 больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести, в том числе 165 (4,8%) – дети до 17 лет включительно. Диагноз псориаза обыкновенного установлен в 89,5% случаев. Псориатический артрит наблюдается у 28,9% пациентов.

Согласно международным литературным источникам, псориатический артрит регистрируется у 0,05–1,2% населения. При наличии у больного псориаза, вероятность развития поражения суставов составляет от 5 до 42% (Tillett W et al., 2017). Как правило, кожные проявления предшествуют развитию поражений суставов в 80% случаев.

Кроме того, у большинства больных псориазом тяжелой степени, регистрируется различная коморбидная патология: заболевания сердечно-сосудистой системы, патология желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и опорно-двигательного аппарата. По данным ретроспективного анализа историй болезни 592 больных псориазом (Баткаева Н.В. и соавторы, 2017), коморбидная патология была выявлена у 36% пациентов. Причем, заболевания сердечно-сосудистой системы были зарегистрированы у 61,6% больных, патология желудочно-кишечного тракта – у 56,1%, патология эндокринной системы – у 20%.

## **1.2. Этиология и патогенез псориаза**

### **1.2.1. Генетическая предрасположенность к псориазу**

В настоящее время признано, что в основе патогенеза псориаза лежит сложное взаимодействие между кератиноцитами и иммунными клетками, вызванное воздействием на них провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, у людей с генетической предрасположенностью к развитию

заболевания (Bernard F., 2012). Наличие генетической предрасположенности к псориазу доказано множественными эпидемиологическими исследованиями.

Впервые возможная наследственная предрасположенность к псориазу была описана Brandrup F. в 1984 году, в работе, посвященной изучению популяции Фарерских островов. Согласно опубликованным данным, псориаз был выявлен у 2,8% жителей, которые в 91% случаев состояли в родстве.

В работах Bhalerao и соавт. (1998) показано, что наличие псориаза у одного из монозиготных близнецов говорит о том, что у второго близнеца риск заболеть составляет 70%. В то время как у дизиготных близнецов вероятность псориаза составляет 15-20%.

Проведение многочисленных популяционных исследований с применением GWAS позволило определить участки генома, связанные с развитием псориаза. Согласно данным Национального Института здоровья США, на сегодняшний день выявлено более 60 таких участков. Опубликовано большое количество научных работ, направленных на изучение роли отдельных генов в этиопатогенезе псориаза в различных популяциях (Stuart et al., 2015; Tsoi et al., 2015, 2017; Banerjee et al., 2017). С помощью метаанализов (Dowlatshahi et al., 2013; Tsoi et al., 2015, Tsoi et al., 2017) осуществляется поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием псориаза.

Согласно опубликованным данным (Кубанов и соавторы, 2014; Tsoi et al., 2015, 2017; Gisondi et al., 2017; Banerjee et al., 2017) к основным группам генов, отвечающих за наличие предрасположенности к псориазу, относят: гены, отвечающие за врожденный иммунитет (кодируют белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B)); гены, отвечающие за адаптивный иммунитет (участвуют в ИЛ-23 сигнальном пути); гены, отвечающие за нарушение барьерной функции кожи (участвуют в презентации антигена).

Tsoi et al., 2017 провели метаанализ иммунологических и ассоциативных полногеномных (GWAS) исследований, показав важность исследования системы дифференцировки лимфоцитов и ее регуляции, адаптивного иммунного ответа, регуляции I- $\kappa$ B киназного каскада NF- $\kappa$ B в развитии и патогенезе псориаза.

Ключевыми процессами патогенеза заболевания является сигнальный путь NF- $\kappa$ B и регуляторные элементы различных Т-клеток (CD8<sup>+</sup> Т-клетки и CD4<sup>+</sup> Т-клетки, включая Th0, Th1 и Th17). Показано, что локусы *IL23R*, *IL12B*, *IL23RA* и *TRAF3IP2* являются наиболее важными в сигнальном пути IL23, а для пути NF- $\kappa$ B в развитие патогенеза вовлечены локусы *TNFAIP3*, *NFKBIA*, *NFKBIZ*, *TNIP1* и *RELA*. Другими генами, вовлеченными в патогенез, и вызывающими значительное увеличение сигнала генов в активных хроматиновых доменах Th1 и Th17 при псориазе, являются *FASLG*, кодирующий лиганд Fas, *IKBKE*, кодирующий IKK- $\epsilon$ , *CHUK*, кодирующий IKK- $\alpha$ , *IL-31*, кодирующий цитокин ИЛ-31, *KLRK1* кодирующий NKG2D, лецитин-подобный рецептор - клеточный киллер. Эти гены играют важную роль в активации Т-клеток, передаче сигнала и/или эффекторной функции (Tsoi et al., 2015, Tsoi et al., 2017).

Регионы генома, отвечающих за предрасположенность к псориазу, имеют общее название *PSORS* (psoriasis susceptibility loci) (Stuart P.E. et al., 2010). Лocus на 6 хромосоме *PSORS1* имеет самую сильную связь с псориазом. Кроме того, к нему относится один из генов главного комплекса гистосовместимости — *HLA-C* (Elder J.T. et al, 2010). Одним из вариантов генов *HLA-C* является *HLA-Cw6*. Наличие *HLA-Cw6* связано с ранним началом заболевания и вовлечением в процесс кожи верхних и нижних конечностей, а также спины и груди. Выявляется во всех семейных случаях псориаза. По наличию этого антигена случаи псориаза делятся на две крупные группы: *HLA-Cw6*-положительный псориаз — это заболевание с семейной историей и ранним началом (до 40 лет) и *HLA-Cw6*-отрицательный псориаз — псориаз с поздним началом.

### 1.2.2. Роль цитокинов в патогенезе псориаза

В последние десятилетия произошли важные изменения в понимании патогенеза псориаза. Наследственная предрасположенность (гены, кодирующие белки NF- $\kappa$ B; гены, участвующие в IL-23 сигнальном пути; гены, участвующие в презентации антигена) (Langley RG, 2012), воздействие триггерных факторов

(чрезмерная инсоляция, прием лекарственных препаратов, стресс, алкоголь, никотин) и иммунное воспаление, вызванное нарушением баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (O'Shea J.J, 2013) приводят к развитию патологических иммунных реакций и, как следствие, формированию хронического воспалительного процесса.

В качестве главного иммунного механизма воспаления при псориазе рассматривается активация Т-лимфоцитов, приводящая к избыточной пролиферации кератиноцитов с нарушением их дифференцировки, пролиферации и накоплению нейтрофилов и Т-лимфоцитов в дерме. Важная роль при этом отводится цитокинам.

Цитокины – это медиаторы, используемые иммунными клетками для формирования и регуляции защитных реакций организма. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группа фактора некроза опухолей. Цитокины вырабатываются клетками в ответ на любые воздействия, что делает их регуляторами основных процессов жизнедеятельности клеток организма: пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования, апоптоза (Козлов В.А., 2002).

Без развития воспалительной реакции и иммунного ответа большая часть цитокинов не вырабатывается. Их синтез запускается в случае повреждения тканей или проникновения патогенов. Липополисахариды, пептидогликаны и мурамилдипептиды, являющиеся компонентами клеточных стенок бактерий, считаются наиболее сильными индукторами экспрессии генов, отвечающих за синтез цитокинов (Симбирцев А.С., 2002, 2013).

Влияние цитокинов на работу клеток осуществляется за счет трех механизмов: аутокринного, паракринного и эндокринного (Козлов В.А., 2002). В основе аутокринного механизма лежит синтез растворимого регуляторного фактора, который взаимодействует со специфическими рецепторами, экспрессирующимися на тех же клетках, которые синтезировали этот регуляторный фактор. Так происходит формирование эффективной аутогенной

регуляторной дуги (АРД). В основе АРД лежит механизм обратной связи между продуктом синтеза и вырабатывающей его клетки. Работа АРД зависит от уровня внешнего индуцирующего агента, высокая концентрация которого приводит к подавлению экспрессии рецепторов, в свою очередь, подавляя пролиферацию клетки. В то же время, низкая концентрация внешнего индуцирующего агента, способствует синтезу клеткой продукта, связывающегося с ее собственными рецепторами, что приводит к стимуляции пролиферации клетки. Функционирование АРД может реализовываться несколькими путями: через индукцию одного фактора и его взаимодействия с соответствующими рецепторами или через индукцию двух и более факторов и их взаимодействия со своими рецепторами (Козлов В.А., 2002).

Действия цитокинов, синтезированных одними клетками и направленных на другие, расположенные поблизости клетки, относятся к паракринному механизму влияния цитокинов. Эндокринный механизм основан на возможности циркуляции цитокинов в системном кровотоке и их воздействии на клетки различных органов (Козлов В.А., 2002).

При недостаточной эффективности местного иммунитета активируется синтез цитокинов и происходит их выход в системный кровоток, что, в свою очередь, приводит к активации синтеза стероидных гормонов. Более того, провоспалительные цитокины стимулируют синтез релизинг-факторов и гормонов клетками коры надпочечников. Однако, за счет механизма отрицательной обратной связи стероидные гормоны могут блокировать синтез цитокинов, реализуя свою иммуносупрессорную функцию (Симбирцев А.С., 2002, Симбирцев А.С., 2013).

Как правило, цитокины вырабатываются при развитии защитных иммунных реакций. Однако, на определенных этапах развития организма, а также в качестве регуляторов различных этапов нормального гемопоэза, часть цитокинов постоянно синтезируется в небольшом количестве. Так, ряд хемокинов и цитокины группы фактора некроза опухоли (ФНО) регулируют нормальное

развитие клеток, миграцию лимфоидных предшественников и закладку органов иммунной системы в онтогенезе (Симбирцев А.С., 2002, Симбирцев А.С., 2013).

Особое внимание в патогенезе псориаза уделяют цитокинам: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17а, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, INF-g (Dowlatshahi E et al., 2013; Lynde C et al., 2014; Sobhan M et al., 2016; Hawkes J et al., 2017).

Так, стимуляция секреции ИЛ-12 и ИЛ-23 под действием триггеров приводит к дифференцировке Т-лимфоцитов на Th1 и Th17, которые высвобождают целый ряд провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-17 и ИНФ (интерферон)- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-22 (Kim J., et al, 2015). Это приводит к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, начинают вырабатывать факторы роста (фактор роста кератиноцитов, инсулиноподобный фактор роста и пр.) и адгезивные молекулы (ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)), усугубляя воспалительные процессы в очаге поражения (Lynde CW., 2014).

Кроме цитокинов, важное значение играют Т-клетки: CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы, Th) и CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-клетки, Tc), количество которых у больных псориазом увеличивается как в системном кровотоке так и в коже (Kagami S, et al, 2010, Lowes M.A. et al, 2008;). Эти клетки экспрессируют рецепторы хемокинов и кожного лейкоцитарного антигена и проникают в дерму, взаимодействуя с эндотелиальными клетками, экспрессирующими молекулы адгезии.

Большое количество дендритных клеток (ДК) обнаруживается как в видимо неповрежденной коже, так и в псориазных высыпаниях (Zaba L.C. et al., 2009). Они действуют как антигенпрезентирующие клетки, а также в качестве источника синтеза ключевых патогенных медиаторов, например ФНО- $\alpha$  и ИЛ-23.

Рецепторы для большинства ключевых для патогенеза псориаза цитокинов расположены на кератиноцитах. Кератиноциты реагируют на эти цитокины пролиферацией и усилением воспаления за счет продукции других цитокинов (например, ИЛ-1F9, (ИЛ-36 $\gamma$ ), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17C, ИЛ-19, TSLP), хемокинов (например, CCL20, CXCL1, CXCL8-11), факторов роста (EGF, VEGF и HBEGF),

АМФ (Chiricozzi A et al., 2011, Chiricozzi A et al., 2017). После активации кератиноциты участвуют в патогенезе псориаза, поддерживая и усиливая воспаление кожи, высвобождая хемокины и другие хемоаттрактанты. Однако, хотя кератиноциты играют важную роль в развитии воспаления, реакция кератиноцитов рассматривается как вторичная по отношению к активации других иммунных клеток (Irragunta S.K., 2016).

### **1.2.3. Роль сигнальных путей в патогенезе псориаза.**

Цитокины оказывают свое действие через сигнальные пути. В патогенезе псориаза центральную роль отводят ядерному фактору транскрипции NF-κB и сигнальному пути Jak/STAT (янус-киназы/ сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции).

NF-κB представляет собой фактор транскрипции белка, участвующий в реакции воспаления и других сложных биологических процессах. Впервые он был описан в 1986 году (Baltimore D., 2009).

NF-κB состоит из семейства белков, включающих RelA (p65), RelB и c-Rel. Две дополнительные субъединицы образуются из белков-предшественников NF-κB1 (p105) и NF-κB2 (p100), которые преобразуются в p50 и p52 (Perkins ND., 1992). Все белки NF-κB имеют домен гомологии Rel, ответственный за связывание и димеризацию ДНК. Факторы транскрипции NF-κB образуют димеры двух из пяти строительных блоков белка, связывая сайты κB в промоторных областях и усиливая гены, ответственные за индукцию или репрессию транскрипционной активности. Отбор конкретных димеров NF-κB происходит в контрольных областях внутри последовательностей ДНК. В латентной фазе образуются димеры NF-κB, но они секвестрируются в цитоплазме семейством ингибиторов белков каппа В (IκB) (Jacobs M., et al., 1998). Существует множество индукторов NF-κB – это провоспалительные цитокины (TNF-α и IL-1), чужеродные антигены (углеводы и пептиды), а также факторы, вызывающие окислительный стресс и повреждения ДНК (ультрафиолетовое излучение,

активные формы кислорода). Активация NF-κB происходит в результате фосфорилирования комплекса - ингибитора киназы каппа В (ИКК). Этот трехбелковый комплекс, включающий в себя ИКК $\alpha$ , ИКК $\beta$  и регуляторную субъединицу ИКК $\gamma$  (NEMO) (Ghosh, S., et al., 1990).

Активация NF-κB происходит каноническими и неканоническими путями. Индукция через рецепторы общего воспалительного пути, такие как рецептор фактора некроза опухоли (TNFR) и рецептор IL-1 (IL-1R), активирует канонический путь NF-κB. ИКК $\beta$  фосфорилирует часть IκB $\alpha$  комплекса IκB и сигнализирует о полиубиквитинировании и последующей протеасомной деградации IκB. Полиубиквитинирование происходит через факторы, связанные с фактором некроза опухоли (TRAF), или E3-лигазы, которые играют важную роль в передаче сигналов NF-κB для рецепторов клеточной поверхности, включая TNFR, IL-1R и TLR.

TRAF катализируют убиквитинирование адаптерных белков, таких как АСТ1, что приводит к фосфорилированию протеинкиназ, включая ИКК. Этот процесс приводит к транслокации активных димеров - комбинаций p50, RelA или c-Rel, в ядро и последующей транскрипции последовательностей генов-мишеней (Jacobs M., et al., 1998).

Неканонический путь NF-κB обычно активируется в В-лимфоцитах и включает ИКК $\alpha$ -опосредованное фосфорилирование димеров p100-RelB, индуцируется специфическими членами семейства цитокинов TNF, такими как лиганд CD40, фактор активации В-клеток (BAFF) и лимфотоксин-β (Claudio E., et al. 2002; Dejardin E., et al., 2002).

По данным литературы (Lizzul et al., 2005) образцы пораженной и, в меньшей степени, непораженной кожи больных псориазом демонстрируют повышенные уровни активированного фосфорилированного NF-κB по сравнению с кожей здоровых добровольцев (Lizzul PF., et al., 2005). Многочисленные эффекторные клетки, играющие ключевую роль в патогенезе псориаза (кератиноциты, клетки Th-17 типа, дендритные клетки и др.), отвечают на внеклеточные стимулы, включая ФНО-α, плазмин и TLR посредством



транскрипции, опосредованной NF-κB, и продуцируют различные цитокины и хемокины. Блокада передачи сигналов путем NF-κB в различных клетках-мишенях, включая макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки, приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов. Дисфункция при псориазе обнаруживается на уровне кератиноцитов, врожденных и приобретенных иммунных реакциях, особенно в процессах, связанных с Т-клетками. NF-κB связывает измененные кератиноциты и иммунные клетки за счет своего воздействия на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, а также продукцию цитокинов и хемокинов (Tsuruta D., 2009). Члены врожденной иммунной системы, такие как TLR2 (Begon É., et al, 2007) и каспаза-5 (Salskov-Iversen ML.,2011), распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), активируются при псориазе и зависят от активности NF-κB посредством выработки провоспалительных цитокинов. Сигналы апоптоза в кератиноцитах эпидермиса подавляются, что приводит к изменению скорости запрограммированной гибели клеток и клеточному циклу эпидермиса почти в 9 раз дольше, чем у нормальной кожи (36 часов против 311 часов) (Weinstein GD., et al., 1985). Измененная передача сигналов NF-κB изменяет баланс апоптотических сигналов, таких как bcl-xL и циклины (Ghosh S. et al., 2012). Сурвивин, еще один антиапоптотический фактор, повышенный при псориазе, также зависит от передачи сигналов NF-κB (Abdou AG. et al., 2008).

Современные методы лечения псориаза воздействуют на передачу сигнала посредством NF-κB. Пути TNF-α и TN-17 / IL-23 имеют решающее значение в патогенезе псориаза, поэтому были разработаны таргетные методы терапии – моноклональные антитела к TNF-α и IL-12/23. Однако, многие из основных цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, также зависят от передачи сигналов фактором транскрипции NF-κB. Блокаторы TNF ингибируют передачу сигналов NF-κB посредством сильного взаимодействия с растворимым и связанным с рецептором TNF-α. Таким образом, предотвращается взаимодействие TNF с TNFR, и димеры NF-κB остаются неактивными (Hayden MS., et al., 2008). Производство основных провоспалительных цитокинов также может быть

нарушено из-за внутриклеточного прерывания сайтов связывания NF-κB. Например, в то время как продукция IL-17C в кератиноцитах зависит от активации внеклеточного сайта связывания TNF-α, блокада трех сайтов связывания NF-κB в промоторной области IL-17C приводит к снижению продукции IL-17C (Johansen C. Et al., 2011). Кроме того, ингибирование ИКК приводит к полному отсутствию продукции IL-17C как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции. Фармакологическая блокада NF-κB также приводит к потере продукции ИЛ-17А и ФНО-α CD4 + Т-клетками (Kagami S., et al., 2010). Наконец, происходящие из кератиноцитов лиганды мотива С – С, CCL20 и CCL27, активируемые при псориазе, привлекают дендритные клетки и клетки ТН-17 в кожу и продуцируются под контролем передачи сигналов NF-κB (Liu Y. et al., 2010; Vestergaard C. et al., 2005).

NF-κB является важным фактором ядерной транскрипции в биологии иммунных клеток и кератиноцитов, а также в патогенезе псориаза, что продемонстрировано исследованиями кератиноцитов с использованием моделей *in vitro* и на моделях мышей, геномных анализов и исследований биоптатов кожи, пораженной псориазом. Несмотря на перспективность создания лекарственных средств, нацеленных на ингибирование NF-κB, следует учитывать, что неселективное блокирование транскрипционного фактора может привести к развитию иммунодефицита. Это обуславливает необходимость поиска путей селективного ингибирования передачи сигналов NF-κB в патологических клетках, неполного ингибирования пути или короткой продолжительности лечения, что позволит ограничить вероятность нарушения нормальных биологических функций.

### **1.3. Современные методы терапии псориаза**

Лечение больных псориазом представляет собой трудную задачу. Существующие методы терапии действуют на основные звенья патогенеза и

назначаются в зависимости от клинической формы, эффективности предшествующего лечения, наличия сопутствующих заболеваний.

В 2018 году были опубликованы результаты Глобальной программы сбора доказательных данных в условиях повседневной клинической практики (Growth from Knowledge Disease ATLAS), направленной на получение данных о больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести и получаемой ими системной терапии. Исследование включало в себя 9 стран, в том числе Российскую Федерацию. Всего были получены данные от 3821 пациентов с псориазом, из них 300 – из России. Результаты, представленные только по выборке нашей страны, показали, что, несмотря на степень тяжести заболевания, большая часть пациентов (60%) получали наружную терапию. При этом, общая удовлетворенность врача и пациента достигнутыми результатами терапии была зарегистрирована лишь в 34% случаев (Бакулев А.Л. и соавторы, 2018).

Многие годы в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза используются иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин, ацитретин), фототерапия. Однако, применение метотрексата, циклоспорина, ацитретина сопряжено с высоким риском нежелательных явлений и требует обязательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего курса терапии. (Naldi L., et al., 2005; Kelly JB., 2015, Олисова О.Ю и соавторы, 2015, Кубанов А.А. и соавторы, 2020).

В последнее время активно развивается такое перспективное направление как таргетная терапия – использование химических агентов, направленных на определенный белок или фермент. По своей химической структуре таргетные средства подразделяют на антитела и так называемые «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы) (Имянитов Е. Н.. 2010, Бакулев А.Л., 2016, Корсакова Ю.Л. и соавторы, 2016). Понимание роли цитокинов в патогенезе псориаза привело к созданию генно-инженерных биологических препаратов - высокоспецифичных моноклональных антител, блокирующих провоспалительные цитокины. Наиболее широкое применение в терапии псориаза нашли средства, блокирующие: ФНО- $\alpha$  (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт), ИЛ-12/ИЛ-23

(устекинумаб), ИЛ-17А (секукинумаб и нетакимаб), ИЛ-23 (гуселькумаб). Тем не менее, повышенный риск возникновения злокачественных новообразований и инфекционных процессов, регистрация случаев «ускользания эффекта» или недостаточной эффективности терапии ограничивает применение генно-инженерных биологических препаратов и диктует необходимость создания новых таргетных терапевтических подходов в лечении псориаза (Zhang Z., et al., 2017, Бакулев А.Л., 2018, Жуков А.С., 2020).

Изучение роли сигнальных путей привело к созданию селективных ингибиторов сигнальных путей, которые, избирательно воздействуя на ферменты, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов, позволяют влиять на экспрессию генов, кодирующих синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. К таким препаратам относятся селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа.

### **1.3.1. Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа**

Функцию основных вторичных посредников в регуляции клеточных взаимодействий выполняют циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Для распада этих циклических нуклеотидов требуется фермент фосфодиэстераза, представленная в организме 11 семействами (ФДЭ 1 типа, 2 типа, 3 типа, 4 типа и т.д.) (Kumar et al., 2013).

Распределение фосфодиэстераз разнообразно в различных клетках и тканях. Так, например, цАМФ-специфичная фосфодиэстераза 4 типа особенно активно экспрессируется клетками головного мозга, сердечно-сосудистых тканей, гладкой мускулатуры, кератиноцитами и иммунными клетками (включая Т-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы) (Chiricozzi et al., 2016). Ингибирование фосфодиэстеразы 4 типа повышает внутриклеточный уровень цАМФ, модулируя воспалительные реакции (Maurice et al., 2014). По данным литературы (Li H., et al., 2018; Ahluwalia J. et al., 2017; Beghe, B., et al., 2013) целенаправленное воздействие на ФДЭ4 – эффективный метод терапии

таких воспалительных заболеваний как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), псориаз, атопический дерматит (АД), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА), волчанка.

К препаратам - ингибиторам фосфодиэстеразы 4 типа, получившим одобрение управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) относят: рофлумиласт, апремиласт и крисаборол, применяющиеся в терапии ХОБЛ, псориаза и атопического дерматита, соответственно. На территории Российской Федерации разрешены к использованию препараты рофлумиласт и апремиласт.

В настоящее время на стадии разработки находится 2 препарата – ингибитора фосфодиэстеразы 4, направленные на терапию псориаза обыкновенного. Препарат пекфальцитол находится в III фазе клинических испытаний, в доклинической стадии находится препарат HFP034.

Пекфальцитол (также известный как M5181), аналог витамина D3, разработанный Maruho Pharmaceutical, кандидат лекарственного средства терапии псориаза с многообещающей высокой активностью ингибирования ФДЭ4 (Takeiri et al., 2017). Доклинические исследования показали, что местное применение пекфальцитола эффективно при терапии больных псориазом, кроме того данное вещество обладает меньшим количеством побочных эффектов, чем препараты аналогов витамина D3 (кальципотриол).

Препарат HFP034, бутил 2- [2- (2-фторфенил) ацетамидо] бензоат, был получен из производных антраниловой кислоты и проявил высокую ингибирующую активность в отношении фермента ФДЭ4 *in vitro* (Cheng et al., 2011). У имиквимод-индуцированной модели псориаза на мышах, местное применение HFP034 смогло уменьшить поражение кожи и толщину эпидермиса за счет ингибирования синтеза воспалительных цитокинов и хемокинов и инфильтрации кожи нейтрофилами. Дальнейшие исследования показали, что HFP034 увеличивал концентрацию цАМФ в коже и ингибировал активность сигнального пути NF-κB (Lin et al., 2018). Таким образом, полученные

данные показали, что местное применение HFR034 может быть потенциальным методом лечения для больных псориазом.

Фармакодинамика и фармакокинетика апремиласта.

Апремиласт – это пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4) (Schafer, P.H., et al., 2014).

Ингибирование фермента ФДЭ4 предотвращает гидролиз вторичного посредника - циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) до аденозинмонофосфата (АМФ) внутри клетки, что приводит к увеличению его внутриклеточного уровня (Schafer P.H. et al., 2010; Schafer P.H. et al., 2014; Schafer P.H. et al., 2016; McCann F.E. et al., 2010).

Накопление цАМФ активирует протеинкиназу А (РКА) (Schafer P.H. et al., 2014), которая, за счет реакции фосфорилирования, активирует факторы транскрипции. Те, в свою очередь, связываются с цАМФ-ответными участками (CRE) в промоторах генов, приводя к повышенной экспрессии генов, кодирующих противовоспалительные цитокины, например, ИЛ-10 (Schafer P.H. et al., 2014; Schafer PH, 2012; Wen AY et al., 2010).

Запуск CRE-управляемой транскрипции также активирует CREB-связывающий белок (цАМФ-ответный элемент активирующего белка) и гомологичный белок р300 ядерного фактора-каппа В (NF-кВ), что приводит к ингибированию транскрипционной активности NF-кВ, и, как следствие, снижению экспрессии NF-кВ-зависимых генов и снижению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО-а, ИНФ-γ и ИЛ-23 (Schafer PH, 2012).

Апремиласт также приводит к активации циклических нуклеотид-управляемых ионных каналов и Ерас 1/2 (обменный белок, активируемый цАМФ) (Ерас) (Schafer PH, 2012; Perez-Aso M., et al., 2015).

В литературе представлены данные (Schafer P.H. et al., 2016; Schafer P.H. et al., 2014; Schafer P.H. et al., 2010; McCann F.E. et al., 2010) о подавлении апремиластом *in vitro* экспрессии и/или продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в различных типах клеток.

Так, по данным Schafer et al. (2016, 2014, 2010) апремиласт ингибировал экспрессию и синтез цитокинов (ФНО-а, ИНФ-  $\gamma$ , ИЛ-12 и ИЛ-23) и хемокинов (CXCL9, CXCL10, CCL2 и CCL3) стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови. Кроме того, апремиласт подавлял продукцию ФНО-а естественными клетками-киллерами, кератиноцитами (Schafer P.H. et al., 2010) и ревматоидными синовиальными клетками человека (McCann F.E. et al., 2010).

В работах Schafer et al. (2014) было показано, что апремиласт блокирует продукцию стимулированными Т-клетками цитокинов - ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17, ФНО-а, ИНФ- $\gamma$  и продукцию дендритными клетками - ИНФ- $\alpha$ , а в работах 2010 года – подавление экспрессии и/или продукции полиморфноядерными клетками - CXCL8, молекул адгезии CD18 и CD11b, хемотаксического фактора лейкотриена В4. Кроме того, есть данные о том, что апремиласт увеличивал выработку ИЛ-10 стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови (Schafer P.H. et al., 2016; Schafer P.H. et al., 2014). Согласно данным 3 фазы международного клинического исследования ESTEEM 2, у больных псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, получавших монотерапию апремиластом в рекомендуемой дозе 30 мг два раза в день ( $n = 83$ ), наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ФНО-а в плазме крови от исходного уровня к 4-й недели терапии, в сравнении с группой плацебо ( $n = 47$ ) (Krueger J. et al., 2017).

Кроме того, в ESTEEM 2 наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,001$ ) корреляция между процентным изменением уровней ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 от исходного уровня к 4-й неделе терапии и процентным улучшением индекса площади поражения и тяжести псориаза (PASI) от исходного уровня к 16-й неделе терапии. Дальнейший анализ данных показал, что у больных псориазом, ИЛ-17F является наиболее важным предиктором ответа индекса PASI на терапию апремиластом, а синергетические эффекты цитокинов, наблюдаемые на 4 неделе,

предсказывают уменьшение значений индекса PASI к 16 неделе (Krueger J. et al., 2017).

Согласно опубликованным данным 3 фазы международного клинического исследования PALACE 1, у больных активным псориатическим артритом ( $n = 48$ ), с неэффективной терапией базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в анамнезе, получавших монотерапию апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день, наблюдалось изменение уровня ФНО-а в плазме крови к 16-й неделе, которое коррелировало с достижением ACR20 (улучшение на 20% и больше согласно модифицированным критериям ответа Американской коллегии ревматологов) - концентрация ФНО-а была снижена, в среднем, на 40% среди пациентов, достигших ACR20. К 40 неделе терапии уровни ИЛ-17, ИЛ-23 и ИЛ-6 были статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже исходного уровня, а уровень ИЛ-10 – статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше исходного уровня (Schafer P.H. et al., 2015).

В 2013 году Gottlieb A.B. и соавторы опубликовали результаты 2 фазы открытого исследования, где у 19 пациентов с рецидивирующим бляшечным псориазом монотерапия апремиластом по 20 мг два раза в день статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижала экспрессию провоспалительных цитокинов в пораженной коже, включая ИЛ-17 и ИЛ-23 (Gottlieb A.B. et al., 2013).

В открытом пилотном исследовании Gottlieb A.B. и соавторы (2008) описали снижение среднего значения толщины эпидермиса на 20,5% за весь период терапии в сравнении с исходным уровнем, у 15 больных псориазом обыкновенным тяжелой степени тяжести, получавших монотерапию апремиластом в дозе 20 мг один раз в день в течение 29 дней. Кроме того, у 8 пациентов (53%), среди которых отмечалось снижение толщины эпидермиса на 20%; в дерме и эпидермисе было зарегистрировано снижение количества Т-клеток на 29 и 43% соответственно, а количество дендритных клеток CD11c было уменьшено на 19 и 40%, соответственно (Gottlieb A.B. et al., 2008).

Абсолютная биодоступность апремиласта после приема внутрь составляет около 73%. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается, в среднем, за 2,5 часа. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.



Апремиласт связывается с белками плазмы крови человека на 68%, средний кажущийся объем распределения – 87 литров. Это свидетельствует о внесосудистом распределении препарата [ИНСТРУКЦИЯ по Применению].

Апремиласт метаболизируется как через изоферменты цитохрома P450 (CYP), так и без CYP-опосредованного гидролиза. Изофермент CYP3A4 в первую очередь ответственен за CYP-опосредованный метаболизм апремиласта.

У здоровых людей клиренс апремиласта составляет в среднем около 10 л/ч, конечный T<sub>1/2</sub> — примерно 9 ч. После приема внутрь меченого соединения почками и кишечником выводится соответственно около 58 и 39% радиоактивности, причем приблизительно 3 и 7% дозы — в виде радиоактивного апремиласта (Wu A. et al., 2012).

Фармакокинетика апремиласта не изменялась в клинически значимой степени у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, C<sub>max</sub> и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) апремиласта в плазме были увеличены на 42 и 88% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В инструкции к препарату рекомендуется снижать дозу апремиласта до 30 мг один раз в день у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Фармакокинетика апремиласта не изменялась в клинически значимой степени у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Системное воздействие апремиласта может быть уменьшено совместным введением сильных индукторов фермента цитохрома P450 (CYP) (например, рифампицина, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина). Таким образом, согласно инструкции к препарату, не рекомендует совместное введение сильных индукторов фермента CYP с апремиластом.

Фармакокинетика апремиласта и метотрексата не изменялась в клинически значимой степени при одновременном назначении этих препаратов (Liu Y. et al., 2014).

Эффективность апремиласта в терапии псориаза.

В 2015 году были опубликованы результаты 3 фазы двух международных клинических исследований ESTEEM 1 (Papp, et al., 2015) и ESTEEM 2 (Paul C. et al., 2015), в которых изучалась эффективность монотерапии апремиластом у больных псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Исследования включали: пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом псориаз обыкновенный (длительность заболевания >12 месяцев); индекс PASI>12; площадь поверхности кожи, пораженной псориазом (BSA)>10%; оценочная шкала врача (sPGA)>3; наличие показаний для фототерапии или системной терапии. Пациенты с сопутствующей клинически значимой патологией или неконтролируемым заболеванием в исследования не включались. Кроме того, у 53% пациентов в ESTEEM 1 и 56% пациентов в ESTEEM 2 в анамнезе была отмечена неэффективность предшествующей системной терапии. Пациенты были рандомизированы в группу апремиласта в дозе 30 мг два раза в день или в группу плацебо, где получали терапию в течение 16 недель. На 16-й неделе пациенты, первоначально попавшие в группу плацебо, переключились на терапию апремиластом, а на 32-й неделе пациенты, первоначально рандомизированные в группу апремиласта и добившиеся снижения, по сравнению с исходным уровнем, индекса PASI на 50% (PASI50) (в ESTEEM 2) или на 75% и больше (PASI75) (в ESTEEM 1) были повторно рандомизированы в группы апремиласта или плацебо. У пациентов, повторно рандомизированных в группу плацебо на 32-й неделе, терапия апремиластом возобновлялась, когда они теряли ответ на терапию (потеря PASI75 в ESTEEM 1 или PASI50 в ESTEEM 2). Заслепление терапии сохранялось до 52 недели, после чего пациенты могли продолжить терапию апремиластом в течение 4х лет.

Первичной конечной точкой исследования была скорость достижения PASI75 на 16-й неделе, вторичной конечной точкой была скорость снижения баллов по sPGA (т.е. достижение sPGA 0 (отсутствие высыпаний) или 1 (минимальная степень проявлений) на 16-й неделе со снижением баллов больше чем на 2 от исходного уровня). Эффективность оценивали при помощи анализа с

полной выборкой, используя метод включения в анализ данных последнего обследования или измерения, которое по времени не соответствует окончанию исследования (LOCF).

Результаты исследования показали эффективность терапии апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день у больных псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Как в ESTEEM 1, так и в ESTEEM 2 частота достижения PASI75 и sPGA 0-1 балл к 16 неделе терапии были значительно выше в группе терапии апремиластом, чем в группе плацебо.

В обоих исследованиях наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение значений индекса PASI, дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index – Finlay, 1994), визуальной аналоговой шкалы зуда (ВАШ), статистически значимая ( $p < 0,05$ ) частота достижения PASI50 в группе апремиласта к 16-й неделе терапии по сравнению с исходным значением. Кроме того, пациенты, получавшие апремиласт, оценивали снижение интенсивности зуда минимум на 50%. Среднее значение (m) ВАШ по сравнению с исходным уровнем в группе апремиласта составило -31,5 против -7,3 мм в группе плацебо в ESTEEM 1 ( $p < 0,0001$ ) (исходные m 66,2 и 65,2 мм, соответственно) и -33,5 против -12,2 мм в ESTEEM 2 ( $p < 0,001$ ) (исходные m 67,8 и 65,0 мм, соответственно). Последующий статистический анализ продемонстрировал, что значительное ( $p < 0,0001$ ) снижение показателей зуда и кожного дискомфорта / боли по ВАШ наблюдалось уже на 2-й неделе в группе терапии апремиластом по сравнению с группой плацебо в обоих исследованиях и сохранялось до 32-й недели (Sobell, J. M., et al., 2016).

В ESTEEM 1 частота достижения PASI75 к 52 неделе составила 61% ( $n=77$ ), среди повторно рандомизированных в группу апремиласта на 32 неделе. Среди 77 пациентов, рандомизированных в группу плацебо на 32 неделе, 13 больных (17%) сохранили свой ответ PASI75 и не возобновили терапию апремиластом к 52 неделе. Оставшиеся 64 пациента потеряли свой ответ PASI75, поэтому им повторно была назначена терапия апремиластом до 52 недели; после повторной терапии 70% пациентов вновь достигли PASI75 к 52 неделе.

В ESTEEM 2 частота достижения PASI50 к 52 неделе составила 80% (n=61), среди повторно рандомизированных в группу апремиласта на 32 неделе (Paul C. et al., 2015). Среди 62 пациентов, повторно рандомизированных в группу плацебо на 32 неделе, 30 больных (48%) не потеряли ответ PASI 50 или более, полученный на 32 неделе, и не возобновляли терапию апремиластом с 32 по 52 неделю. Из 32 пациентов, которые потеряли достижение PASI50, попав в группу плацебо на 32 неделе, 21 (66%) снова достигли PASI50 к 52 неделе после повторной терапии апремиластом.

Кроме того, была отмечена эффективность апремиласта в отношении пациентов с псориазическим поражением ногтевых пластинок (индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI) >1) и пациентов с поражением кожи волосистой части головы (индекс поражения волосистой части головы (ScPGA) больше >3), (Rich P., et al., 2016). У пациентов с псориазическим поражением ногтевых пластинок среднее значение (в %) баллов по индексу NAPSI, в сравнении с исходным уровнем, к 16-й неделе статистически значимо ( $p < 0,01$ ) улучшилось в группе апремиласта против группы плацебо в ESTEEM 1 (-22,5 и + 6,5%, соответственно), в ESTEEM 2 (-29,0 и -7,1 %, соответственно). Кроме того, NAPSI50 и выше достигли 35% пациентов в ESTEEM 1 и 45% пациентов в ESTEEM 2. У пациентов с псориазом, локализующимся на коже волосистой части головы, ответ по индексу ScPGA к 16 неделе достигли 45% пациентов в ESTEEM 1), 40% - в ESTEEM 2.

В 2016 году были опубликованы результаты 3 фазы международного клинического исследования LIBERATE (Reich K. et al. 2017).

В исследование были включены пациенты с псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, никогда ранее не получавшие генно-инженерную биологическую терапию, с целью оценки эффективности апремиласта и эффективности перехода от терапии этанерцептом к терапии апремиластом. Первоначально пациенты были рандомизированы на 3 группы: терапия апремиластом в дозе 30 мг два раза в день (n = 83), подкожное введение этанерцепта 50 мг один раз в неделю (n = 83) или плацебо (n = 84) в течение 16

недель, после чего все пациенты переключались на апремиласт или продолжали его прием. Первичной конечной точкой было соотношение среди больных, получавших апремиласт и плацебо, и достигших PASI75 к 16 неделе.

Эффективность оценивали при помощи анализа с полной выборкой, используя метод включения в анализ данных последнего обследования или измерения, которое по времени не соответствует окончанию исследования (LOCF).

Согласно представленным данным, PASI75 к 16 неделе достигли 40% и 12% пациентов в группе апремиласта и плацебо, соответственно, ( $p < 0,0001$ ), в группе этанерцепта PASI75 достигло 48% пациентов ( $p < 0,0001$ ). При этом, не было выявлено статистически значимых отличий в частоте достижения PASI75 к 16-й неделе в группе апремиласта и этанерцепта. На 52 неделе частота достижения PASI75 составила 53% у пациентов в группе апремиласта, получавших терапию препаратом на протяжении всего исследования, 57% у пациентов, которые перешли с этанерцепта на апремиласт, и 53% у пациентов, которые перешли с плацебо на апремиласт.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность терапии апремиластом у пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, ранее не получавших терапию генно-инженерными биологическими средствами. Апремиласт и этанерцепт значительно снижали тяжесть псориаза за 16 недель терапии. Эффект от терапии, как правило, сохранялся до 52 недели у пациентов, которые продолжали терапию апремиластом. Лечение апремиластом показало приемлемый профиль безопасности за 52 недели наблюдения, и не требовало тщательного лабораторного мониторинга. Кроме того, переход с этанерцепта на апремиласт хорошо переносился пациентами.

В 2012 и 2017 годах опубликованы результаты 2b фазы рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследований, где изучалась эффективность апремиласта у больных псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести (индекс PASI больше 12, индекс BSA больше 10%) (Papp K., et al, 2012; Ohtsuki M., et al., 2017).

В исследовании Papp К. и соавторов (2012) принимали участие 352 пациента, которые получали терапию апремиластом в дозе по 10, 20 или 30 мг два раза в день или плацебо в течение 16 недель.

В исследовании Ohtsuki М. и соавторов (2017) принимали участие 254 пациента, которые получали терапию апремиластом в дозе 20 или 30 мг два раза в день или плацебо в течение 16 недель.

На 16-й неделе в обоих исследованиях все пациенты из группы плацебо были повторно рандомизированы в группы терапии апремиластом в дозе 20 или 30 мг дважды в день. Первичной конечной точкой было достижение PASI75 к 16 неделе.

По результатам исследований, среди 352 пациентов (Papp К., et al, 2012) PASI75 к 16 неделе достигли 29% пациентов в группе апремиласта в дозе 20 мг, 41% в группе апремиласта в дозе 30 мг, 6% в группе плацебо ( $p < 0,01$ ). Среди 254 пациентов другого исследования (Ohtsuki М., et al., 2017). PASI75 к 16 неделе достигли 24, 28 и 7, соответственно. Кроме того, в исследовании Ohtsuki. М и соавторов (2017) представлены данные о сохранении эффекта от терапии к 40 неделе у тех пациентов, кто получал апремиласт в дозе 20 или 30 мг в день на протяжении всего периода терапии, с частотой достижения PASI75 -26 и 35% соответственно.

Препарат показан к применению для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов, бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия (по данным инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата). Терапия апремиластом противопоказана при беременности и во время грудного вскармливания, в детском возрасте до 18 лет, при наличии редкой наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу), а также при повышенной чувствительности к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата.

Согласно результатам международных клинических исследований (III фазы ESTEEM 1 и ESTEEM 2) терапия апремиластом не усугубляет течение метаболического синдрома у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Поэтому является препаратом выбора для терапии пациентов с отягощенным коморбидным фоном. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендует применение апремиласта у пациентов с псориазом при отсутствии ответа на другие системные методы терапии (циклоспорин, метотрексат) и фототерапию (ПУВА-терапия), а также при их плохой переносимости или наличии противопоказаний (клинические рекомендации NICE, 2016 г, пересмотр 2020).

В Клинических рекомендациях Российского общества дерматологов и косметологов, одобренных Министерством Здравоохранения Российской Федерации (2020 год) отмечается эффективность апремиласта у пациентов с псориазом ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенной области, псориатическим артритом.

### **1.3.2. Ингибитор дигидрофолатредуктазы (метотрексат)**

Метотрексат был впервые разработан в 1940-х годах как специфический антагонист фолиевой кислоты. Механизм действия препарата основан на подавлении пролиферации злокачественных клеток, прежде всего, за счет подавления синтеза пуринов и пиримидинов (Chabner В. А. et al, 1985).

Метотрексат относится к группе антиметаболитов и представляет собой структурный аналог фолиевой кислоты, отличаясь от нее наличием карбоксильной группы в 4 положении птеридиновой молекулы и метиловой группы в 10 положении 4-аминобензойной кислоты (Cronstein В. N., 1997).

Действие метотрексата основано на конкурентном ингибировании фермента дигидрофолатредуктазы, расщепляющего фолиевую кислоту с образованием метаболически активных продуктов – дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин,

образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК (Cronstein В. N., 1997).

Инактивация метотрексатом фермента дигидрофолатредуктазы приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов и снижению синтеза ДНК, подавлению экспрессии провоспалительных цитокинов (Chan E., 2010).

Метотрексат проникает в клетку посредством переносчика восстановленных фолатов, где превращается в полиглутаматы. Полиглутаматы метотрексата представляют собой долгоживущие метаболиты, которые могут ингибировать действие таких дистальных фолат-зависимых ферментов как трансаминаза и тимидилатсинтетаза, а также активировать синтез аденозина (эндогенный противовоспалительный медиатор) (Chabner В. А. et al, 1985).

Считается, что именно за счет активности этих метаболитов метотрексата реализуется противовоспалительное действие низких доз препарата (Chan, 2002; Cronstein, 2002).

В терапии псориаза метотрексат применяют с 1958 года, что позволило накопить огромный опыт его практического применения (Edmundson w. F., et al.1958). В 1972 году под руководством Н. Roenigk и соавторов были опубликованы первые методические рекомендации по использованию метотрексата у больных псориазом.

В 2000 году Haustein U. и Rytter M. опубликовали данные 26-летнего ретроспективного исследования: опыт применения метотрексата в низких дозах у пациентов с псориазом. 157 пациентов с различными формами псориаза (вульгарный, артропатический, пустулезный) получали терапию метотрексатом (максимальная еженедельная доза 15–20 мг) в течение длительного периода. Средняя кумулятивная доза составила 3394 мг, средняя продолжительность - 237 недель (4,5 года). Результаты исследования показали высокий эффект от терапии у 76% пациентов, у 18% - умеренный эффект. У 6% пациентов терапия метотрексатом в низких дозах оказалась неэффективна. Кроме того, у 61% пациентов отмечались различные побочные эффекты. Чаще всего



регистрировались нарушения функции печени, подавление работы костного мозга, тошнота, выпадение волос.

В исследовании Flytstrom и соавторов (2008) представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования, где сравнивалась эффективность терапии метотрексатом и циклоспорином у больных псориазом. В исследовании участвовали 68 пациента с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Через 12 недель терапии в группе, получавшей метотрексат, клинический индекс PASI уменьшился на 58% от исходных значений, а в группе, получавшей циклоспорин, на 72%.

В 2008 году опубликованы результаты крупного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого сравнительного исследования CHAMPION (Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients) в рамках которого проведено сравнение эффективности терапии метотрексатом, адалимумабом (хумира) и плацебо у пациентов с псориазом. Пациенты с вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести были рандомизированы на группы адалимумаба (80 мг подкожно на 0 неделе, затем 40 мг каждые две недели,  $n = 108$ ), метотрексата (7,5 мг перорально, при необходимости и переносимости до 25 мг в неделю;  $n = 110$ ) или плацебо ( $n = 53$ ). Через 16 недель терапии 79,6% пациентов, получавших адалимумаб, достигли PASI75. В группе метотрексата этот показатель достигли 35,5% пациентов ( $P < 0,001$ ) и 18,9% - в группе плацебо ( $P < 0,001$ ). Нежелательные явления, которые привели к прекращению исследования, чаще всего регистрировались в группе метотрексата (Saurat J. H. et al, 2008).

В настоящее время метотрексат - один из самых часто используемых препаратов в лечении псориаза. Во многих исследованиях метотрексат принимают за эталон, с которым принято сравнивать эффективность и безопасность новых терапевтических методов (Dogra S. et al., 2013; Коротаева Т. В. С соавторы, 2013).

#### 1.4. Прогнозирование ответа на таргетную терапию псориаза

Теоретической предпосылкой персонализации являются представления о псориазе как гетерогенном заболевании. В основе решения проблемы прогнозирования ответа на терапию лежит идентификация специфических биомаркеров (предикторов) – клинических, лабораторных, иммунологических, генетических.

Определение генетических предикторов проводимой терапии реализуется с помощью полногеномного анализа однонуклеотидных полиморфных маркеров. Для выявления иммунологических маркеров требуется анализ цитокиновых профилей в крови и коже пациентов.

В современной литературе опубликован ряд работ, посвященных прогнозированию эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами у больных псориазом.

Так, была описана взаимосвязь эффективности антицитокиновой терапии адалимумабом и инфликсимабом и уровнем цитокинов в образцах крови (Знаменская Л.Ф. и соавторы, 2012). Одновременно с этим, была выявлена взаимосвязь между распространенностью и давностью псориаза и уровнем экспрессии цитокинов у больных псориазом, получавших терапию инфликсимабом, устекинумабом, адалимумабом (Кубанов и соавторы, 2012).

В 2015 году Кубановым А.А. и соавторами опубликованы критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании клинико-иммунологических показателей. В исследование было включено 79 пациентов с псориазом, получавших терапию адалимумабом, инфликсимабом и устекинумабом. Согласно опубликованным результатам, возможными предикторами эффективности терапии указанными препаратами являются клинические (поражение суставов и степень тяжести псориаза) и иммунологические (уровень цитокинов в образцах крови до начала терапии) показатели.

В ряде работ представлены данные о генетических предикторах развития псориаза: А.А. Кубанов и соавторы (2013), А.А. Минеева и соавторы (2013), А.Н. Львов и соавторы (2012). В публикациях М. Talamonti и соавторов (2017, 2020, 2021) описаны генетические предикторы эффективности биологической терапии у больных псориазом. Полиморфизмы и их связь с эффективностью терапии ингибиторами ФНО-а, фармакогенетика ингибиторов интерлейкина проанализированы в работах R. Prieto-Pérez и соавторов (2017) и MС. Ovejero-Benito и соавторов (2017, 2019, 2020). Влияние полиморфизмов на эффективность терапии биологическими препаратами, в частности ингибиторами ИЛ-17А, представлено в работах J. Van den Reek и соавторы (2017, 2020).

Данные об эффективности и переносимости терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) в сочетании с УФБ-терапией 311 нм у больных вульгарным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести опубликованы в работах О.Ю. Олисовой и соавторов (2019).

В то же время, исследований, направленных на поиск предикторов эффективности терапии селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа, в современных базах данных не обнаружено, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в области персонализированного подхода к терапии псориаза.

Одновременное применение иммунологических и генетических биомаркеров для прогноза различных типов ответа на терапию апремиластом позволит обеспечить достижение максимального терапевтического результата, улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту побочных явлений, препятствовать потере трудоспособности пациентами.

#### **1.4.1. Однонуклеотидные полиморфизмы и их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии**

Реакция человека на лекарственное вещество зависит от многих факторов. В 1959 году немецкий ученый Ф. Фогель ввел термин «фармакогенетика» - раздел

клинической фармакологии и медицинской генетики, изучающий взаимосвязь между генетическими полиморфизмами и эффективностью и безопасностью лекарственных средств (Foulkes, A. C., et al., 2015).

Ген считается полиморфным, если частота его самого редкого аллеля встречается не менее, чем у 1% людей в популяции, а самый распространенный аллель - менее чем у 99% людей. Самый частый тип полиморфизма - однонуклеотидный полиморфизм (ОНП). Полиморфизмы могут привести к изменению эффективности или токсичности лекарственного препарата через такие механизмы, как изменение его всасывания, распределения, метаболизма и элиминации. Хотя термины «фармакогенетика» и «фармакогеномика» часто взаимозаменяемо используются, фармакогеномика охватывает изменения не только в коде ДНК, но также в транскриптоме, метаболоме и эпигеноме и их взаимосвязях для определения их влияния на эффективность терапии.

Когда, путем фармакогеномных исследований, обнаруживают маркеры, прогнозирующие ответ на лечение, появляется возможность принятия решений на основе фармакогеномного теста путем корректировки дозы или выбора другого лекарственного препарата. Такой подход к терапии называется персонализированным, поскольку для каждого пациента подбирается индивидуально.

Фармакогеномика позволяет минимизировать стоимость лечения и повысить безопасность за счет снижения побочных эффектов. Кроме того, персонализированная терапия может позволить перепрофилирование лекарственного препарата. Для достижения целей персонализированного подхода к терапии маркеры, прогнозирующие ответ на лечение, должны быть точными в прогнозировании лекарственной реакции и экономически эффективными (Foulkes, A. C., et al., 2015).

На сегодняшний день в литературе число данных о проспективных фармакогеномных исследованиях в области псориаза ограничено.

Foulkes AC и соавторы (2015) опубликовали обзор наиболее полных фармакогенетических исследований больных псориазом по оценке

однонуклеотидных последовательностей (ОНП) и их взаимосвязи с ответом на существующие методы терапии.

В 2008г. Warren и соавторы опубликовали данные ретроспективного исследования, в которое были включены больные псориазом обыкновенным, получавшие лечение метотрексатом. Было проанализировано 84 ОНП из 5 генов, связанных с фармакодинамикой метотрексата. 3 ОНП в гене ABCS1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер подсемейства С) и 2 ОНП (интроны 2 и 9) в гене ABCG2 (АТФ-связывающий кассетный транспортер подсемейства G, член 2) были связаны с ответом на метотрексат. Не было обнаружено значимой взаимосвязи между клинической эффективностью у пациентов с псориазом, получавших метотрексат, и ОНП в 4 генах, кодирующих ферменты, участвующие во внутриклеточном метаболизме метотрексата (Warren et al., 2009).

В предшествующем исследовании, в котором участвовали некоторые из описанных ранее пациентов, Warren и соавторы установили, что аллель 80А гена восстановленного фолатного носителя (RFC-1) связан с токсичностью метотрексата, а делеция 6 пар оснований в области 3'-UTR гена тимидилатсинтазы - с плохой клинической эффективностью метотрексата. В настоящее время, полученные данные не были не подтверждены другими исследованиями, и не использовались в практической медицине. Кроме того, ограничением перечисленных исследований является ретроспективная оценка ответа на лечение (Campalani E et al., 2007).

На сегодняшний день в современной литературе ограничены данные о фармакогеномных исследованиях селективных блокаторов сигнальных путей, в частности ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа.

В статье Малаховой А.В. и соавторов (2016г.) описаны исследования однонуклеотидных полиморфизмов гена PDE4D, связанных с паническим расстройством. Изменения экспрессии гена PDE4D способствуют изменению концентрации цАМФ внутри клетки у пациентов с различными психиатрическими заболеваниями, в том числе и у больных с диагнозом шизофрения, шизоаффективным и биполярным заболеваниями, депрессией. Для

оценки вклада ОНП гена *PDE4D* в развитие заболевания были отобраны несколько замен (rs10454453, rs502958, rs1040716). В работе были проанализированы выборка пациентов с диагнозом панического расстройства, (n=102) и контрольная выборка жителей Москвы и Московской области (n=192). Было выявлено два статистически значимых сочетания генотипов, имеющих протективный характер (OR<1). При этом основную роль играет гетерозиготный генотип *PDE4D\_rs1040716:A,T*, а аллели *rs10454453:T*; *PDE4D\_rs502958* увеличивают его протективное значение. Авторами не обнаружены генотипы, определяющие предрасположенность к паническому расстройству. Что было объяснено тем, что предрасположенность к заболеванию определяют другие гены, а полиморфизм гена *PDE4D* снижает их эффект. Описанные авторами результаты могут быть интересны для анализа частоты развития таких побочных эффектов как депрессия, суицидальные мысли и поведение, на фоне терапии ингибитором фосфодиэстразы 4 типа (апремиласт) у больных с псориазом.

#### **1.4.2. Уровни цитокинов в крови и коже при псориазе**

Понимание роли цитокинов в патогенезе псориаза привело к появлению работ, посвященных исследованию протеома у больных псориазом, в особенности цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс - ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ -10, ИЛ -21, ИЛ -22, ИЛ -17 (ИЛ -17A, ИЛ -17F) и активирующего их продукцию ИЛ -23 (Arıcan et al., 2005; He et al., 2012; А.А. Кубанов и соавторы, 2015; Muramatsu et al., 2017). Путь развития воспаления, связанный с продукцией цитокинов клетками Th17–типа, считается большинством исследователей центральным в патогенезе псориаза и псориатического артрита (Raychaudhuri SP, 2013; Durham et al., 2015).

Основной подход в изучении роли различных цитокинов при псориазе заключается в оценке иммунологических маркеров сыворотки и/или иммунокомпетентных клеток крови.

В ряде исследований обнаружена корреляция между уровнем определенных цитокинов в крови с тяжестью заболевания (He et al., 2012; African et al., 2005). В работе Корсунской И.М. и соавторов (2018) описан высокий уровень ИЛ-31 в образцах сыворотки крови у больных псориазом тяжелой степени тяжести. При этом, авторы указывают на отсутствие корреляций между выраженностью зуда и уровнем ИЛ-31. В работе Пашкина А.Ю. и соавторов (2019) в образцах кожи больных псориазом исследован уровень экспрессии ИЛ-36 $\gamma$ , участвующего в развитии воспалительной реакции. Результаты показали значительное увеличение экспрессии ИЛ-36 $\gamma$  у пациентов с псориазом в сравнении со здоровыми добровольцами (7,4% против 0%, соответственно), что позволяет рассматривать ИЛ-36 $\gamma$  в качестве диагностического маркера.

Большой интерес представляют работы с установленной ассоциацией между уровнем определенных цитокинов в крови и эффективностью терапии инфликсимабом, устекинумабом и адалимумабом (Arıcan et al., 2005; А.А. Кубанова и соавторы, 2011; А.А. Кубанов и соавторы, 2015).

Таким образом, в основе индивидуального ответа больного псориазом на терапию лежат не только клиничко-анамнестические данные, но также полиморфизм генов, участвующих в патогенезе псориаза и особенности профиля цитокинов в крови и кожи. Однако, в современной литературе представлены только иммунологические и фармакогенетические исследования, направленные на поиск предикторов ответа на терапию ингибиторами интерлейкинов (генно-инженерные биологические препараты) и традиционными методами терапии (метотрексат). Кроме того, в представленных исследованиях анализировались либо иммунологические либо генетические параметры, их интегральный учет не проводился (Arıcan et al., 2005; А.А. Кубанова и соавторы, 2011; He et al., 2012; Л.Ф. Знаменская и соавторы, 2012; А.А. Кубанов и соавторы, 2012; А.А. Кубанов и соавторы, 2015; Muramatsu et al., 2017).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» министерства здравоохранения Российской Федерации в период 2017-2022 гг. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

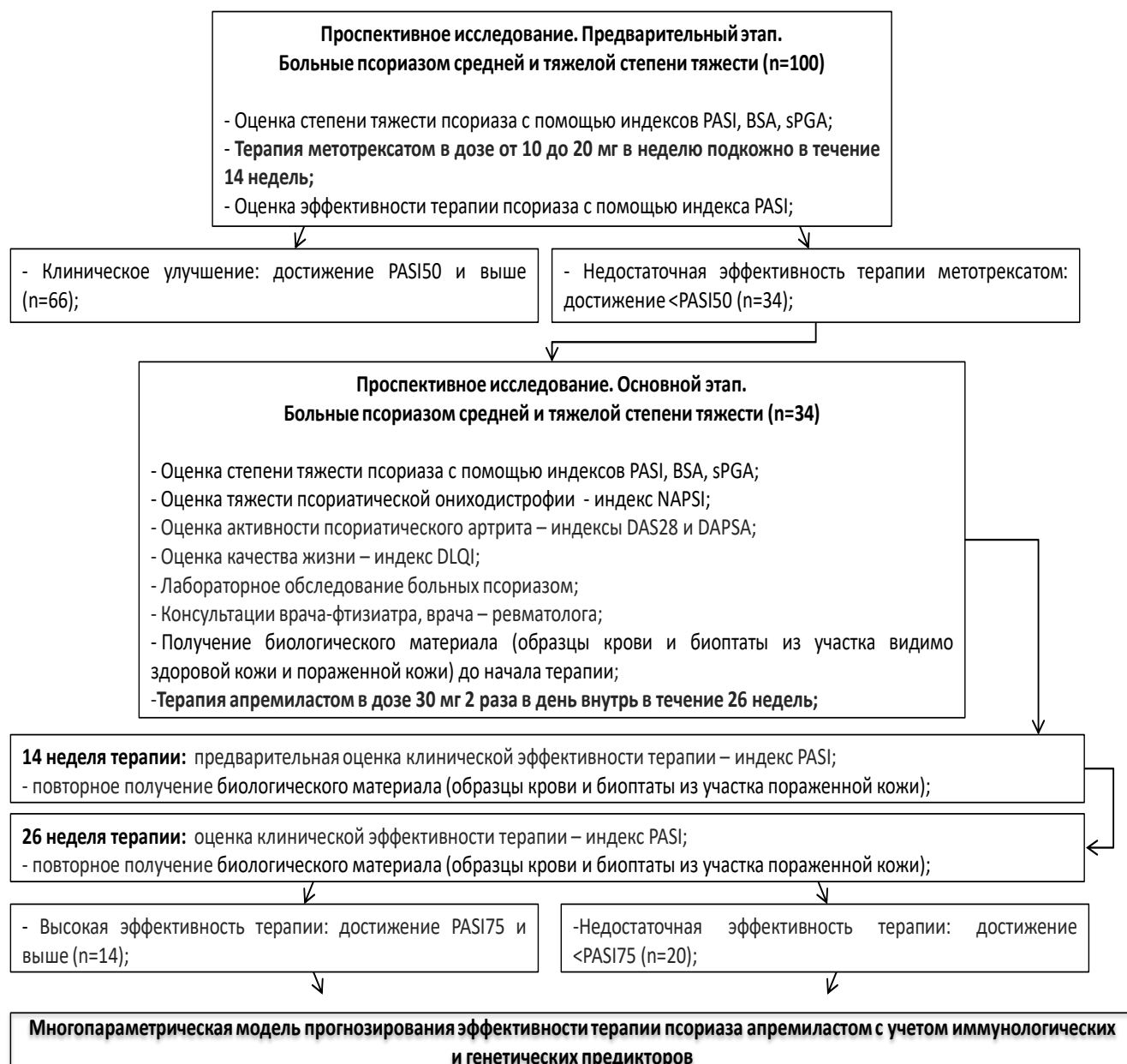


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проспективное клиническое исследование проходило в 2 этапа – предварительный и основной. Предварительный этап включал в себя 100 больных



псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, которым назначалась терапия метотрексатом. Основной этап включал в себя больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести из предварительного этапа, с недостаточной эффективностью терапии метотрексатом (индекс PASI не снизился на 50% и выше от исходных значений). До включения в исследование всем пациентам предоставлялась форма информированного согласия, с указанием цели задач и методов исследования, планируемого лечения. Информированное согласие подписывалось в 2-х экземплярах.

## **2.1. Критерии включения, невключения и исключения из исследования**

*Критерии включения в исследование:*

1. На момент подписания Информированного согласия на участие в исследовании пациент в возрасте  $\geq 18$  лет.
2. Пациент добровольно подписал информированное согласие до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
3. Пациент имеет диагноз псориаз обыкновенный, среднетяжелой или тяжелой степени тяжести, что определяется при оценке по следующим показателям:
  - Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI  $\geq 10$ ;
  - Площадь поражения кожного покрова BSA  $\geq 10$  %;
  - Общая оценка тяжести sPGA  $\geq 3$ ;
4. Продолжительность заболевания к моменту начала терапии, предусмотренной исследованием, не менее 6 месяцев.

*Критерии невключения в исследование:*

1. Наличие заболеваний кожи, отличных от псориаза (например, экзема, атопический дерматит), которые могут помешать оценке состояния больного псориазом.
2. Терапия в анамнезе генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторами интерлейкинов), непосредственно действующими на

интерлейкины или их рецепторы, а также препаратами - селективными ингибиторами сигнальных путей JAK-STAT и ингибиторов фосфодиэстеразы 4.

3. Беременность и период лактации.

4. Активный туберкулез на момент скрининга или в анамнезе в течение последних 3 лет.

5. Лимфопролиферативные заболевания или любые другие злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе в течение последних 5 лет (за исключением базальноклеточного рака или старческого кератоза после радикального излечения без признаков рецидива в течение последних 12 недель до скрининга).

*Критерии исключения из исследования:*

1. Добровольное желание пациента завершить участие в исследовании.

2. Неспособность пациента следовать требованиям протокола исследования.

3. Развитие нежелательных реакций на фоне терапии.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клиническое обследование пациентов с псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести**

Обследование больных проводилось после подписания пациентами информированного согласия с требованиями надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005, Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (GCP – Good clinical practice)) и этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации с поправками от 2013г. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №09 от 29 декабря 2017г.). На каждого больного оформлялась «Индивидуальная регистрационная карта».

Оценка степени тяжести псориаза проводилась с использованием стандартизированных клинических индексов PASI (Psoriasis Area and Severity Index - индекс оценки тяжести и распространенности псориаза), BSA (Body Surface Area - общая площадь поражения кожи псориазом, в %), sPGA (static Physician's Global Assessment - статистическая шкала оценки тяжести псориаза врачом). Качество жизни пациентов оценивали с помощью индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни пациента). Оценка тяжести поражения ногтевых пластин проводилась с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Активность псориатического артрита оценивалась с помощью индексов DAS28 (Disease Activity Score) и DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis). Интенсивность зуда определялась больными с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (приложение А).

Основным показателем эффективности лечения больных псориазом, который в дальнейшем использовался для формирования подгрупп сравнения с различным ответом на терапию, являлось изменение индекса PASI к 26 неделе терапии на 90% (PASI90), 75% (PASI75), 50% (PASI50) или менее 50% (<PASI50) от исходного значения.

До назначения терапии проводилось обследование: сбор анамнеза заболевания и данных о сопутствующих заболеваниях, оценка предшествующей терапии и ее эффективности, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (в кг) / рост (в м<sup>2</sup>). Выполнялись лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис. Пациенты основного этапа до начала терапии апремиластом были проконсультированы врачом-фтизиатром для исключения туберкулеза (проводились рентгенография органов дыхания и проба с рекомбинантным туберкулезным аллергеном (Диаскин-тест)) и врачом-ревматологом для оценки поражения суставов и активности псориатического артрита (стандартная рентгенография кистей, стоп, таза, переходного отдела

позвоночника, при необходимости магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ)).

На каждом визите проводились антропометрические измерения (масса тела), фотографирование кожных покровов. Собиралась информация о нежелательных явлениях. В случае развития серьезных нежелательных реакций, пациенты исключались из исследования.

*Предварительный этап исследования:* Для пациентов, включенных в предварительный этап исследования и получавших терапию метотрексатом, индекс PASI рассчитывался на 0, 2, 4, 6, 10, 14 неделях терапии. Клинико-лабораторное мониторирование показателей общеклинического анализа крови (лейкоциты и тромбоциты), активности печеночных трансаминаз, функции почек (креатинин) проводилось 1 раз в неделю.

*Основной этап исследования:* Для пациентов, включенных в основной этап исследования и получавших терапию апремиластом, индексы PASI, BSA, sPGA, рассчитывались на 0, 2, 6, 10, 14, 18, 22 и 26 неделях терапии, индексы NAPSI, DAS28, DAPSA, DLQI – на 0, 14 и 26 неделе. Дополнительные лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови повторно проведены после окончания терапии апремиластом.

Лабораторное исследование клинических и биохимических параметров крови осуществлялось в лабораторном центре ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ по стандартным общепринятым методикам.

У пациентов, включенных в основной этап и получавших терапию апремиластом, выполнялось взятие биологического материала (образцы крови и биоптаты из участка пораженной кожи) до начала лечения, на 14 и 26 неделях его проведения. Дополнительно выполняли забор образцов кожи из видимо здоровых участков кожи до начала терапии.

### 2.2.2. Получение биологического материала

Процесс забора венозной крови для получения плазмы и лейкоцитарной массы стандартизирован за счет использования одноразовых пластиковых систем (вакутейнеров) BD Vacutainer® («Becton Dickinson», США). Разделение фракций крови проводили центрифугированием при 3000g в течение 10 минут, после чего по 0,5-1 мл полученной плазмы и лейкоцитарной массы переносили в промаркированные пробирки типа «эппендорф» объемом 1,5 мл. Образцы помещались на хранение при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Плазма использовалась для определения цитокинового профиля больных псориазом с целью формирования биологических образцов протеома, а лейкоцитарные осадки – для выделения ДНК с целью формирования биологических образцов генома.

Процесс забора образцов кожи происходил путем проведения биопсии в области пораженной и видимо здоровой кожи. Биопсия выбранных очагов выполнялась после предварительной обработки операционного поля салфетками, смоченными 70% раствором спирта и 5 % раствором йода, после выполнения местной анестезии 2% раствором Лидокаина 2 мл. Полученные образцы размером 5x5 мм помещались в отдельные транспортные контейнеры и передавались в лабораторию в течение 30 минут. Время хранения биоптатов в лаборатории при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  до предварительной обработки и помещения на длительное хранение составляло не более 2 часов. Пробоподготовка (измельчение) биоптата для проведения исследования содержания цитокинов проводилась с использованием автоматизированной системы для дезагрегации тканей «Medimachine» («Becton Dickinson», США) и специальных одноразовых камер «Medicons» («Becton Dickinson», США). Для этого к каждому образцу, предварительно взвешенному на лабораторных весах и помещенному в одноразовую камеру, добавляли 1 мл фосфатного буфера, а полученную после дезагрегации суспензию переносили в промаркированные пробирки и помещали на хранение при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Перед проведением исследования на анализаторе BioPlex 200 полученная суспензия размораживалась при комнатной

температуре в течение 30 минут, а затем пропускалась через одноразовый фильтр с размером пор 50 мкм с целью предотвращения засорения проточной системы прибора.

Хранение всех образцов биологического материала, предназначенных для дальнейших исследований, осуществлялось в низкотемпературной камере, обеспечивающей постоянное поддержание температуры на уровне минус 78-80°C.

### 2.2.3. Генетический анализ ассоциаций ОНП

Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) с предрасположенностью к развитию псориаза и эффективностью проводимой терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа оценивалась согласно базам данных Genome Wide Association Studies (GWAS) и DataBase of Genes Associated with Psoriasis (dbGAP), а также литературным данным (Tsoi L. Et al., 2017; Das S. Et al, 2019; Kara S. Et al., 2018). Всего было выявлено порядка 84 ОНП, высоко ассоциированных с развитием псориаза, расположенных в геномных регионах, задействованных в путях передачи внутриклеточных сигналов JAK-STAT и NFκB/REL, экспрессии интерферона гамма, интерлейкинов 2, 4, 6, 10, 13, 17, 22, 23 и других медиаторов аутоиммунной реакции (Вербенко и соавторы, 2020). Далее основным критерием выбора ОНП в качестве возможных генетических маркеров для фармакогенетических исследований стал отбор генов, непосредственно участвующих в путях передачи сигнала, блокируемого препаратом апремиласт. Было выявлено, что как минимум 3 ОНП геномного региона *PDE4D* высоко ассоциированы с развитием псориаза: rs152312, rs2910829, rs12153798.

Генотипирование и анализ данных (D. Verbenko et al., 2020): Образцы ДНК от 34 больных псориазом экстрагировали из лейкоцитов венозной крови с использованием набора QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Качество образцов ДНК оценивали с помощью электрофореза в агарозном геле, а

количество ДНК определяли с помощью Qubit 3.0. Подтверждено, что все полученные образцы пригодны для генотипирования.

Эксперименты производились с использованием 200нг высокомолекулярной ДНК от каждого пациента и заключались в ее доочистке, фракционировании, гибридизации, амплификации и сканировании полученных результатов прибором Illumina iScanSystem.

Высокопроизводительное генотипирование образцов ДНК осуществлялось на микрочипах «Infinium Global Screening Array Bead Chip 24» (Illumina, США) с помощью программного обеспечения Illumina AutoConvert Software v2.0.1 с параметром «Autosomal Call Rate Threshold» равным 0,01. Далее проводилась внутренняя фильтрация качества генотипирования. Качество полученных данных охарактеризовано следующими параметрами: воспроизводимость - более 99,9%, вероятность генотипирования (call rates) - более 99%. Данные о некоторых ОНП получены путем компьютерного импьютинга. Правильность определения частоты аллелей ОНП, восстановленных импьютингом, подтверждалась методом мультиплексного минисеквенирования.

Анализ полногеномных ассоциаций осуществлялся при помощи пакета программ PLINK v1.9 с использованием классических фильтров (geno 0.05 — максимальная доля пропущенных значений среди полиморфизмов; mind 0.1 — максимальная доля пропущенных значений образцов; hwe 1e-5 — фильтрация полиморфизмов, сильно отклоняющихся ( $p\text{-value } 1e^{*-5}$ ) от равновесия Харди-Вайнберга; mac 5 — фильтрация на частоту маркера (минимальное количество минорных аллелей в выборке не меньше 5). Данные были импьютированы с помощью программного обеспечения BEAGLE 5.0 с референсной панелью HaploType Reference Consortium (HRC) и фильтрацией DR2 >0,7.

Сведения об определенных ОНП извлечены из общей базы и представлены в виде таблицы частот референсного (наиболее распространенного) варианта. С использованием критерия хи-квадрат при анализе таблиц сопряженности проведены сопоставления распределений генотипов

каждого из ОНП в подгруппах пациентов с различной эффективностью терапии апремиластом. Пороговый уровень значимости составил 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Контрольную группу составила случайная российская популяционная выборка (генотипы 15776 здоровых лиц из базы данных компании «Генотек» (Genotek Ltd)).

#### **2.2.4. Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в крови и коже**

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови и коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген–антитело» на поверхности магнитных микросфер диаметром 5 мкм (Кубанов А.А. и соавторы, 2020). Исследование выполнено с использованием коммерческого набора реагентов Bio-Plex Pro Human Th17 Cytokine Panel 15-Plex, позволяющего одновременно определять содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Для калибровки прибора использовался набор Calibration kit (Bio-Rad, США). Исследование каждого образца проводилось в дублях по 50 мкл суспензии согласно протоколу производителя с использованием автоматической станции отмывки микропланшетов Bio-Plex ProWash Station (Bio-Rad, США). Учет результатов проводился автоматически в приложении Bio-Plex Manager. Полученные первичные значения содержания цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом пересчитывались в соответствии с первоначальным весом биоптатов и выражались в размерности пг/мг; результаты в плазме выражались в размерности пг/мл. Контрольную группу составили 34 здоровых лиц, в возрасте от 24 до 28 лет (средний возраст  $26,7 \pm 1,9$  лет, все - мужчины), соматически здоровы.



Анализ цитокинового профиля кожи пациентов и оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма геномных регионов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию псориаза, на эффективность терапии апремиластом проведены в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

## **2.3. Метод терапии**

### **2.3.1. Терапия метотрексатом**

Для лечения больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, включенных в предварительный этап исследования, использовался препарат метотрексат в форме раствора для подкожных инъекций. Фармако-терапевтическая группа препарата: противоопухолевое средство – антиметаболит.

Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, механизм действия которого связан с блокированием синтеза тимидилата и пуриновых нуклеотидов, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Препарат назначался в дозе от 10 до 20 мг в неделю подкожно. Инъекции выполнялись в участки кожи, свободные от высыпаний. Также, согласно клиническим рекомендациям РОДВК, пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 5 мг 1 раз в неделю, через 24 часа после инъекций метотрексата. Больным проводили клинико-лабораторное мониторирование показателей общеклинического анализа крови (лейкоциты и тромбоциты), активности печеночных трансаминаз, функции почек (креатинин) еженедельно.

### **2.3.2. Терапия апремиластом**

Для лечения больных псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, включенных в основной этап исследования, использовался

препарат апремиласт в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для приема внутрь. Фармако-терапевтическая группа препарата: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, апремиласт представляет собой селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа. Механизм действия препарата основан на ингибировании внутриклеточного фермента ФДЭ4 в иммунных клетках, что вызывает накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активирует каскад реакций, приводящих к угнетению воспалительного процесса за счет воздействия на уровень экспрессии фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-23, ИЛ-17 и других воспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза. цАМФ модулирует также уровень противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, стимулируя их продукцию.

Препарат назначался в виде таблеток в дозе 30 мг внутрь 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 ч. В соответствии с рекомендациями производителя, в течение первых 5 дней терапии выполнялась титровка дозы, с ее ступенчатым повышением от 10 до 30 мг за один прием. Суточная доза препарата составляла 60 мг.

Схема начального приема препарата с титрованием дозы: 1-е сутки – 10 мг (утром), 2-е сутки – 20 мг (10 мг - утром, 10 мг - вечером), 3-и сутки – 30 мг (10 мг - утром, 20 мг - вечером), 4-е сутки – 40 мг (20 мг - утром, 20 мг - вечером), 5-е сутки – 50 мг (20 мг - утром, 30 мг - вечером), 6-е сутки – 60 мг (30 мг - утром, 30 мг - вечером), далее - по 30 мг дважды в день. Курс терапии апремиластом составил 26 недель.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

База данных включенных в исследование пациентов оформлена с помощью

таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Для представления количественных данных рассчитывались средние значения ( $M$ ), стандартные отклонения ( $M \pm \sigma$ ), медиана ( $Me$ ), верхний и нижний квартили ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для проверки нормальности распределений данных применялся критерий Шапиро–Уилка, для оценки значимости различий между подгруппами — критерий Манна–Уитни.

Описательная статистика для нормальных выборок включала размер выборки, средние значения и стандартные отклонения в виде  $M \pm \sigma$ . (клиническая и демографическая характеристика пациентов). Для негауссовских выборок – медиана с первым и третьим квартилем в виде  $Me(Q1;Q3)$  (концентрация цитокинов). Выявление корреляционных связей в выборках с нормальным распределением проводилось по коэффициенту корреляции Пирсона ( $r$ ), а в выборках с негауссовским распределением при помощи коэффициента Спирмена. Уровень значимости был принят  $p < 0.05$  (вероятность более 95%).

Оценка прогностической значимости конкретных ОНП в отношении эффективности терапии осуществлялась прямым сопоставлением встречаемости отдельных генотипов каждого ОНП в подгруппах пациентов, с различной эффективностью проводимой терапии апремиластом. Сопоставление проводилось с использованием критерия правдоподобия хи-квадрат при анализе таблиц сопряженности с помощью онлайн-ресурса <http://www.physics.csbsju.edu/cgi-bin/stats/contingency>.

Для построения прогностической модели ответа на терапию использовали неоднородную последовательную процедуру распознавания (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973). Оценка диагностической эффективности разработанной прогностической модели проведена в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Оценка клинической эффективности терапии метотрексатом больных псориазом

Предварительный этап исследования включал в себя 100 больных псориазом обыкновенным в возрасте от 20 до 86 лет (средний возраст  $45,7 \pm 16,3$  года), в том числе 62 (62%) мужчин и 38 (38%) женщин (Рисунок 2). При распределении пациентов по возрастным группам согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2016 год): молодой возраст (18-44 года) – 54, средний возраст (45-59 лет) – 23, пожилой возраст (60 – 74 года) – 19, старческий возраст (75 – 89 лет) – 4 человека, выявлено преобладание больных молодого возраста – 54%.

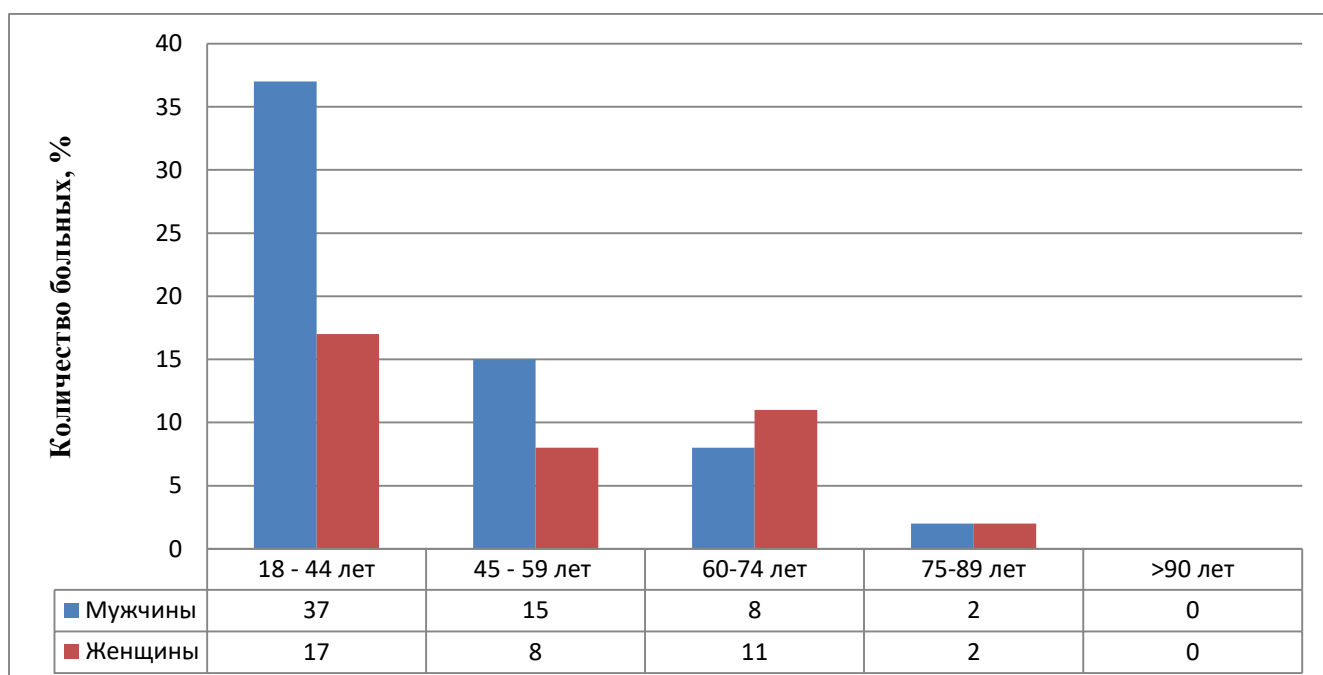


Рисунок 2 - Распределение больных псориазом возрасту и полу, n=100

Дебют заболевания регистрировался в возрасте от 1 до 72 лет (в среднем, в возрасте  $26,4 \pm 16,6$ ). Длительность псориаза варьировала в диапазоне от 1 до 55 лет, в среднем, составляя  $19,2 \pm 14,3$  (Рисунок 3).

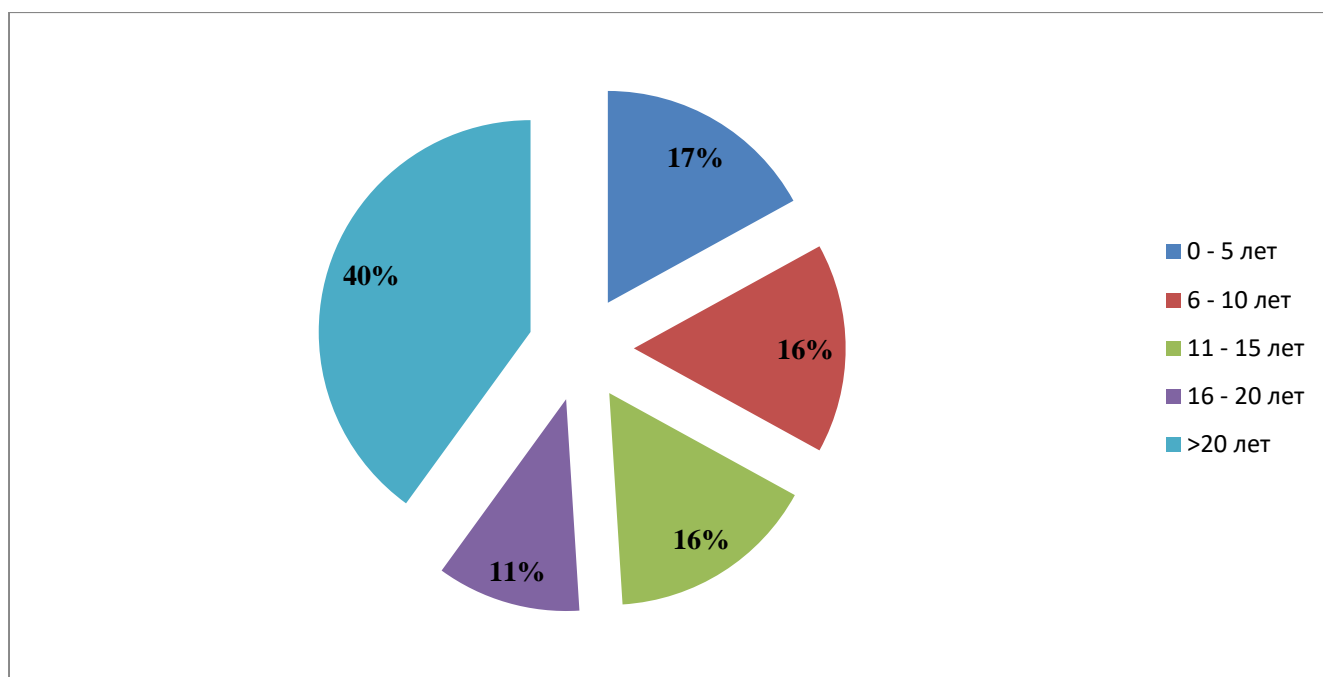


Рисунок 3 - Распределение больных псориазом по длительности заболевания в гг, n=100

Наследственный анамнез по псориазу отягощен у 29 (29%) пациентов. Из них, наличие псориаза у родственников 1 линии регистрировалось у 23 (23%) больных.

Поражение ногтевых пластин отмечалось у 68 (68%) пациентов. При этом, изменение ногтевых пластин и кистей и стоп встречалось у 50 больных, только на стопах у 12, только на кистях у 6. Чаще всего регистрировались изменения в виде подногтевого гиперкератоза, симптомов масляного пятна и наперстка.

У 37 (37%) больных врачом-ревматологом был установлен диагноз псориатического артрита в соответствии с критериями CASPAR, из них 19 мужчин и 18 женщин. У всех 37 пациентов поражение суставов развивалось после поражения кожи.

Показатели индекса PASI варьировали в диапазоне от 10 до 72 баллов (в среднем,  $25,5 \pm 14,1$ ). Среднетяжелая степень тяжести псориаза ( $10 \geq \text{PASI} < 20$ ) констатирована у 45 (45%) пациентов, тяжелая степень тяжести ( $\text{PASI} \leq 20$ ) - у 55 (55%). Исходно индекс BSA варьировал от 10 до 100% (в среднем,  $38,8 \pm 24,3$ ); sPGA от 3 до 5 (в среднем  $3,6 \pm 0,9$ ) (Рисунки 4 - 6).

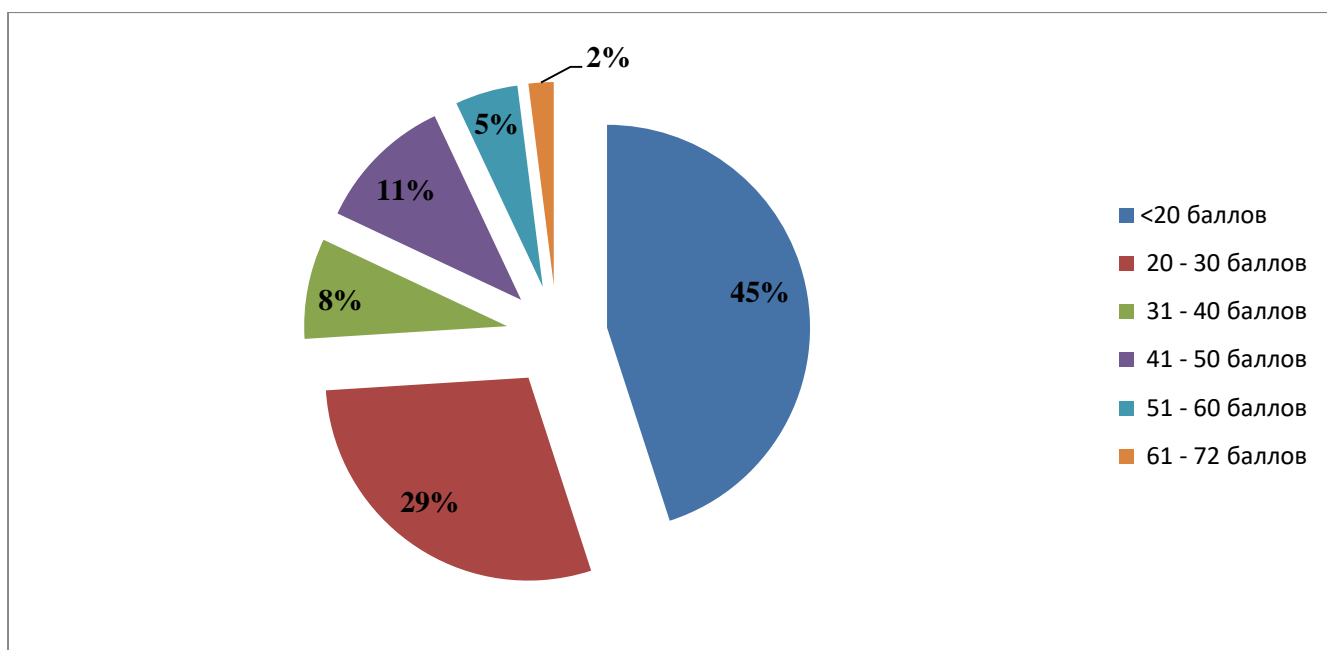


Рисунок 4 - Распределение пациентов с псориазом по индексу PASI в баллах, n=100

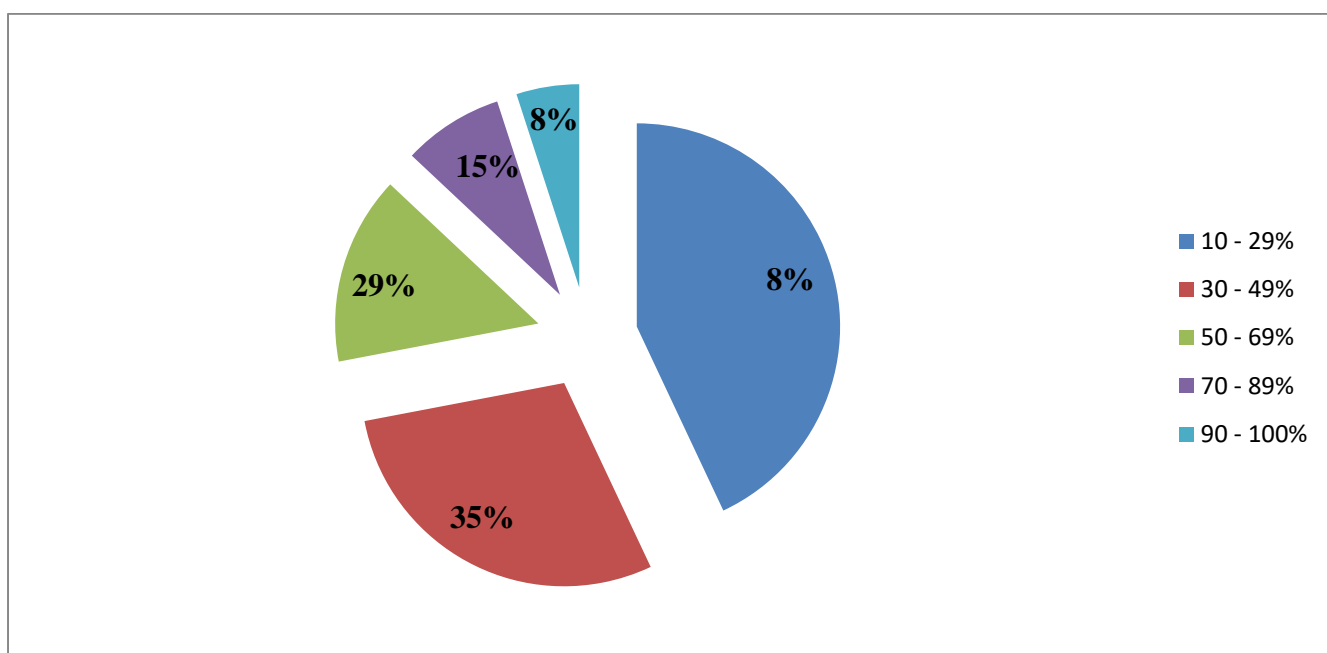


Рисунок 5 - Распределение пациентов с псориазом по площади поражения поверхности тела в %, n=100

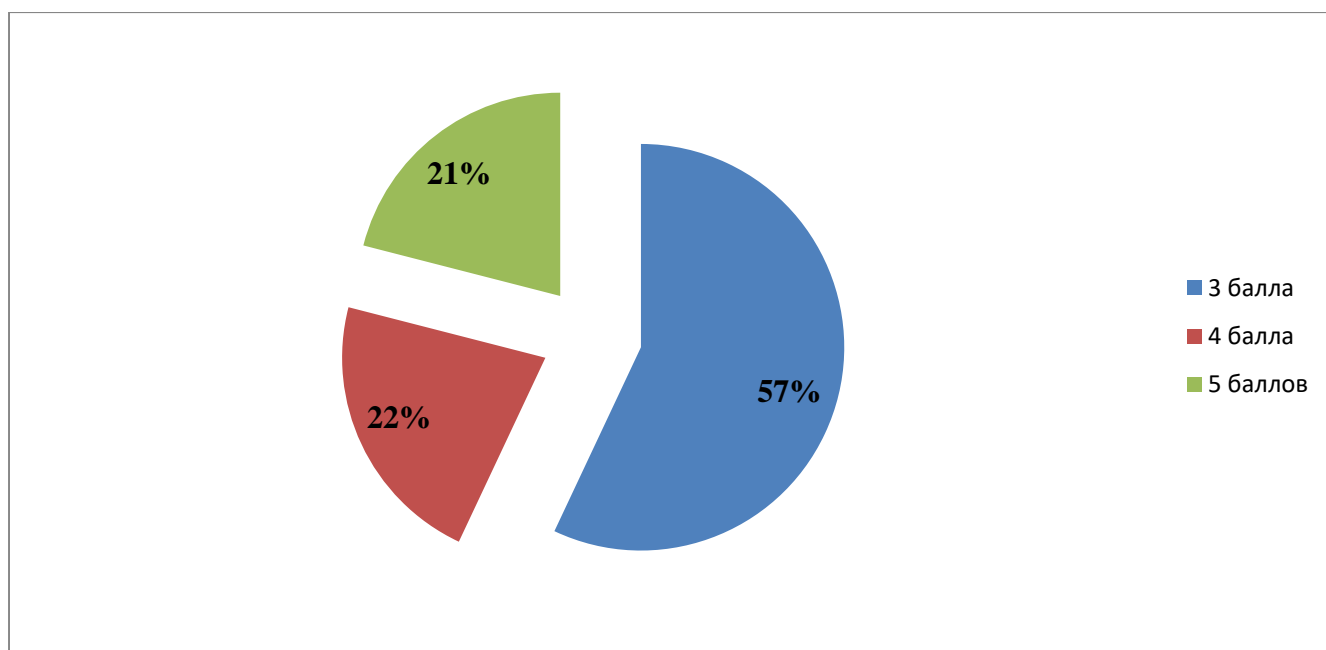


Рисунок 6 - Распределение пациентов с псориазом по индексу SPGA в баллах, n=100

Наличие сопутствующих заболеваний установлено у 78 (78%) больных, данные по распределению патологий представлены в Таблице 1.

Чаще всего регистрировались эндокринная патология: ожирение I, II или III степени у 31 (31%) больных, заболевания щитовидной железы у 16 (16%), дислипидемия – у 8 (8%), сахарный диабет 2 типа - у 7 (7%), нарушение толерантности к глюкозе – у 2 (2%); сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертензия I-II степени у 29 (29%) пациентов, ИБС – у 8 (8%); патология желудочно-кишечного тракта: жировой гепатоз у 8 (8%), хронический гастрит – у 4 (4%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 3 (3%), дискинезия желчевыводящих протоков (ДЖВП) – у 1 (1%) пациента. Лечение по поводу сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз) получали 38 (38%) пациентов.

Таблица 1 - Распределение сопутствующей патологии у больных псориазом, n=100

Нозология	абс.	%
Эндокринная патология		
Ожирение I-III степени	31	31
Заболевания щитовидной железы	16	16
Дислипидемия	8	8
Сахарный диабет 2 типа	7	7
Нарушение толерантности к глюкозе	2	2
Кардиоваскулярная патология		
Артериальная гипертензия I-II степени	29	29
ИБС	8	8
Патология желудочно-кишечного тракта		
Жировой гепатоз	8	8
Хронический гастрит	4	4
Язвенная болезнь желудка в ремиссии	3	3
ДЖВП	1	1

Индекс массы тела (ИМТ) больных псориазом варьировал от 18,1 до 49,9 кг/м<sup>2</sup>, в среднем – 27,69±5,97 кг/м<sup>2</sup>: у женщин – 28,4±6,4 кг/м<sup>2</sup>, у мужчин – 27,2±5,7 кг/м<sup>2</sup>. Распределение пациентов по группам проходило в соответствии с классификацией ВОЗ: дефицит массы тела 3 (3%), нормальная масса тела 33 (33%), предожирение 33 (33%), ожирение I степени 21 (21%), ожирение II степени 6 (6%) и ожирение III степени 4 (4%). Более половины пациентов (64%) с псориазом имели предожирение или ожирение I, II, III степеней (Рисунок 7).



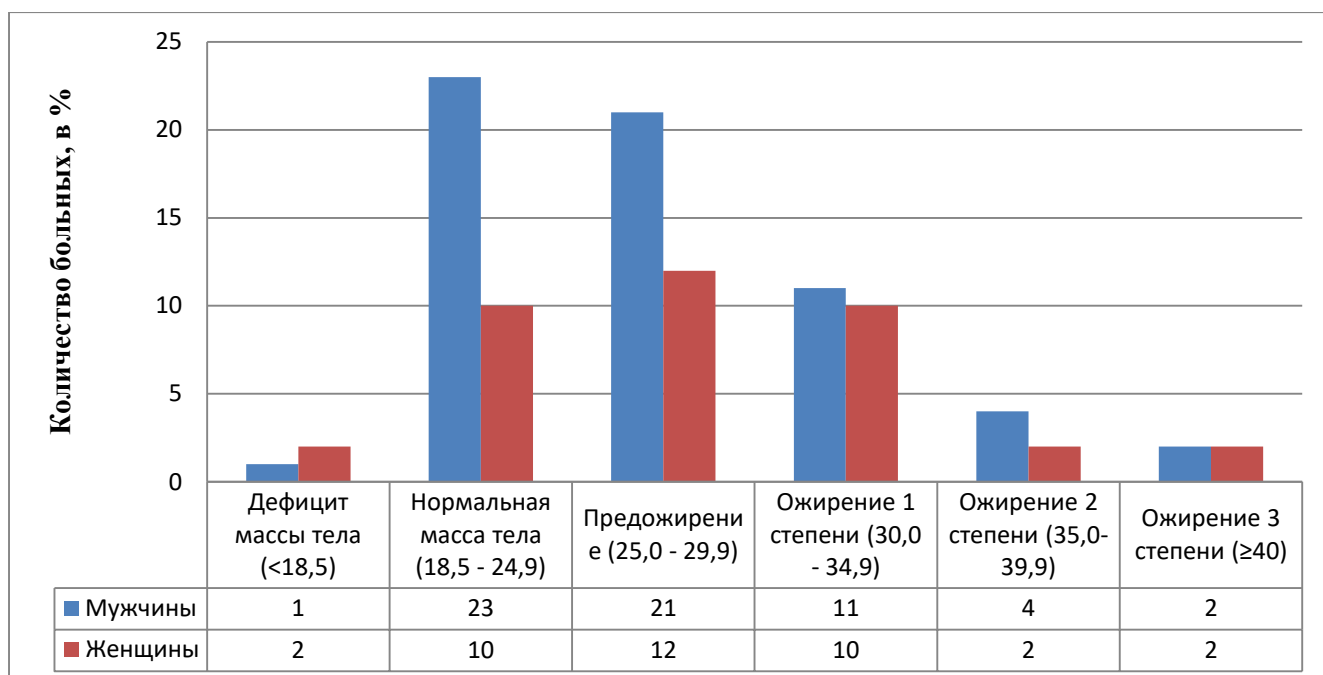


Рисунок 7 - Распределение пациентов с псориазом по индексу массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ, n=100

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалась неэффективность или непереносимость предшествующих вариантов лечения (наружная терапия, фототерапия) (Рисунок 8).

Фототерапию (фотохимиотерапия с применением фотосенсибилизаторов (ПУВА-терапия), средневолновая фототерапия УФВ/УФВ-311) ранее получали 44 (44%) пациентов. При этом, средневолновую фототерапию УФВ/УФВ-311 получали 23 (23%) пациентов, общую и локальную фотохимиотерапию с пероральным применением фотосенсибилизаторов получали 13 (13%) пациентов, оба вида указанной фототерапии - 8 (23,6%) пациентов. При этом, у 10 (10%) больных отмечалась непереносимость фототерапии: развитие нежелательных реакций в виде фототоксической реакции. У 34 (34%) пациентов ремиссия была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес.

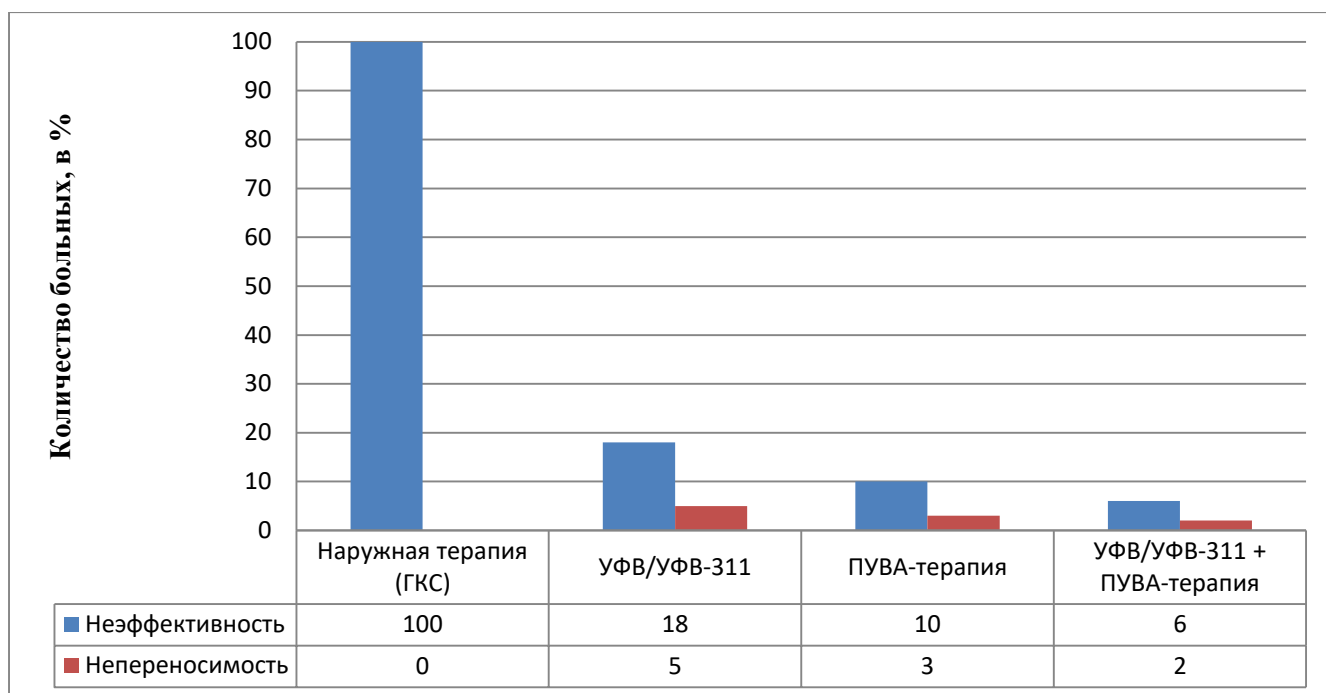


Рисунок 8 - Предшествующая терапия и ее эффективность у больных псориазом, n=100

Всем 100 пациентам была назначена терапия метотрексатом в начальной дозе 10 мг в сутки подкожно, в места свободные от высыпаний, в области плеча, далее в дозе 10-20 мг в сутки 1 раз в неделю.

Первые 3 инъекции препарата больные получили в условиях стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. На 4 неделе пациенты были выписаны из стационара, продолжив амбулаторно получать метотрексат в рекомендуемой дозе от 10 до 20 мг в неделю до 14 недель.

Первый клинический эффект в виде снижения PASI на 50 и 75% от исходного значения отмечен на 4 неделе терапии у 18 и 10 больных, соответственно (Рисунок 9). К 6 неделе терапии PASI50 достигли 21 (21%) пациент, PASI75 – 17 (17%), PASI90 – 1 (1%). К 10 неделе терапии PASI50 достигли 23 (25%) пациента, PASI75 – 23 (23%) и PASI90 4 (4%) пациентов. К 14 неделе терапии PASI50 достигли 25 (25%), PASI75 – 31 (31%), PASI90 – 10 (10%) пациентов. 34 пациента не достигли значения PASI50.

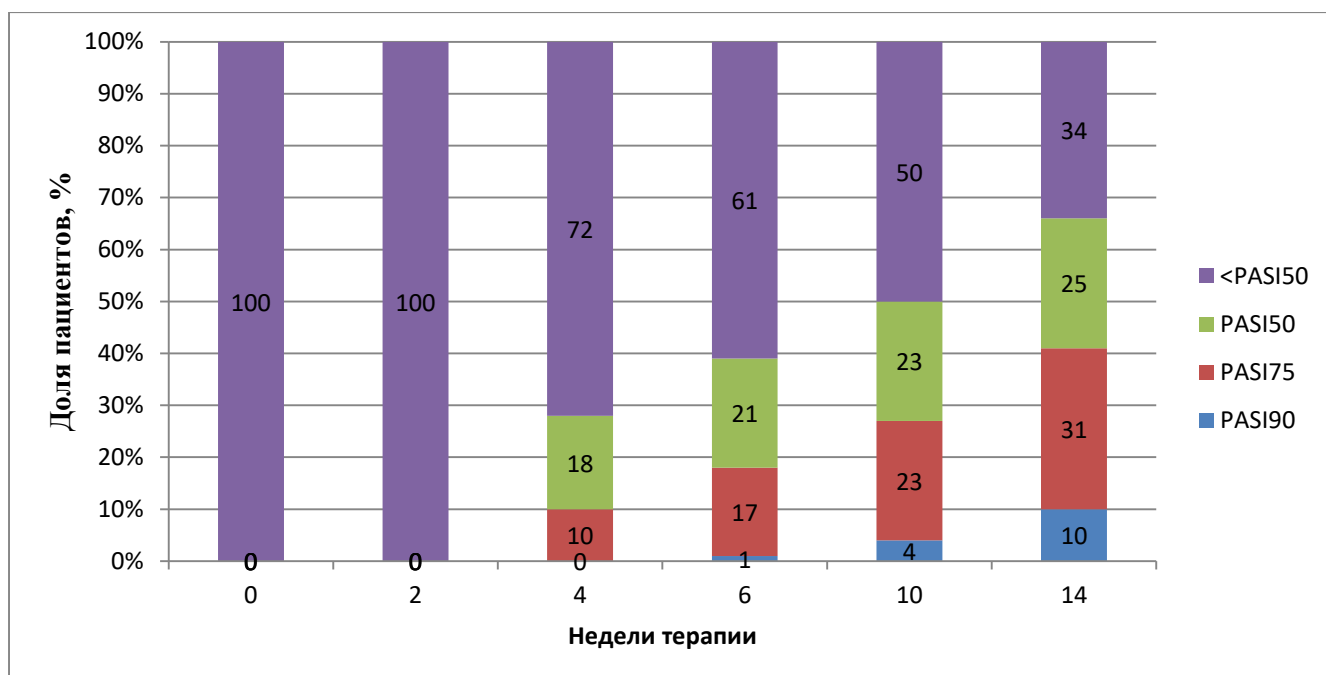


Рисунок 9 - Клиническая эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с использованием метотрексата, n=100

Особый интерес представляла группа из 34 больных, не ответивших на терапию метотрексатом - индекс PASI50 не достигнут за 14 недель терапии. Из них, у 11 (32,4%) пациентов отмечалась плохая переносимость данного препарата: развитие нежелательных реакций в виде тошноты, рвоты, клинически значимых изменений в анализах крови. У 23 (67,6%) пациентов на фоне лечения метотрексатом продолжали появляться новые высыпания.

Учитывая отсутствие клинического эффекта от применения системных методов терапии (метотрексат) и фототерапии, установление псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, пациентам была рекомендована терапия селективным иммунодепрессантом (ингибитор фосфодиэстеразы-4) - апремиластом.

### 3.2. Оценка клинической эффективности терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа

В основной этап исследования включено 34 больных псориазом обыкновенным в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст  $38,7 \pm 11,8$  года), в том числе 25 (73,5%) мужчин и 9 (26,5%) женщин (Рисунок 10).

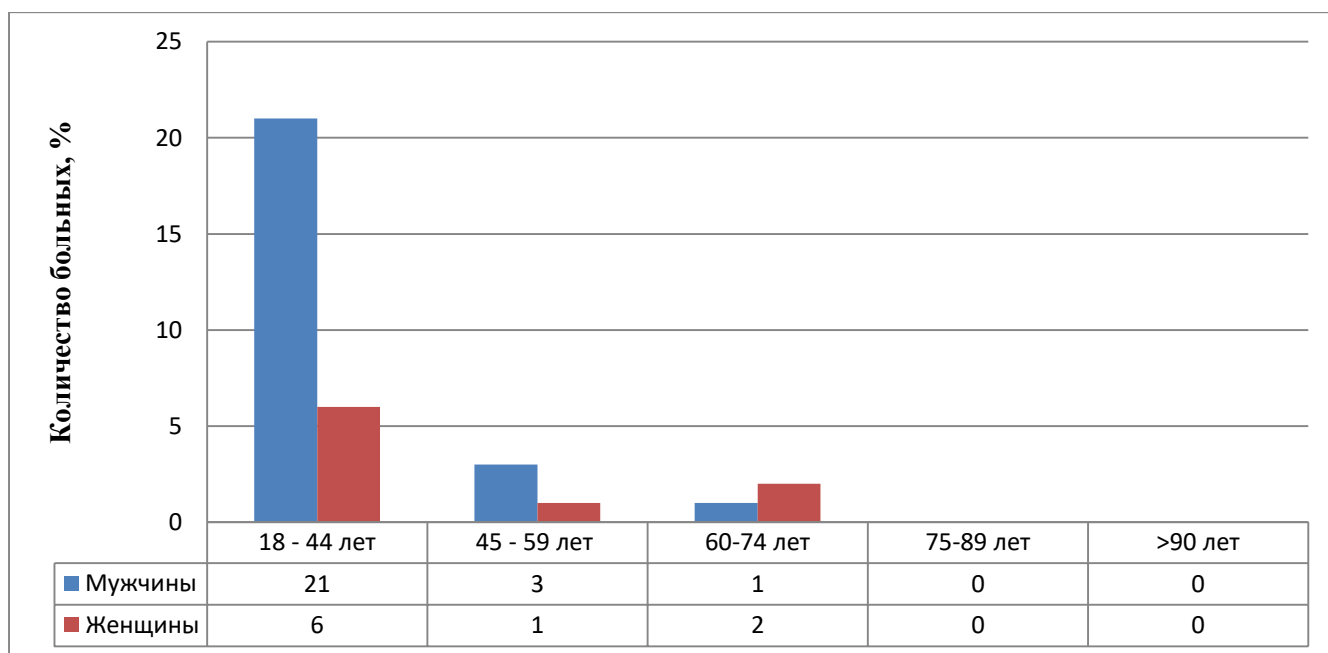


Рисунок 10 - Распределение больных псориазом по полу и возрасту, n=34

Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 2 до 44 лет (средняя длительность  $18,9 \pm 11,6$  лет) (Рисунок 11).

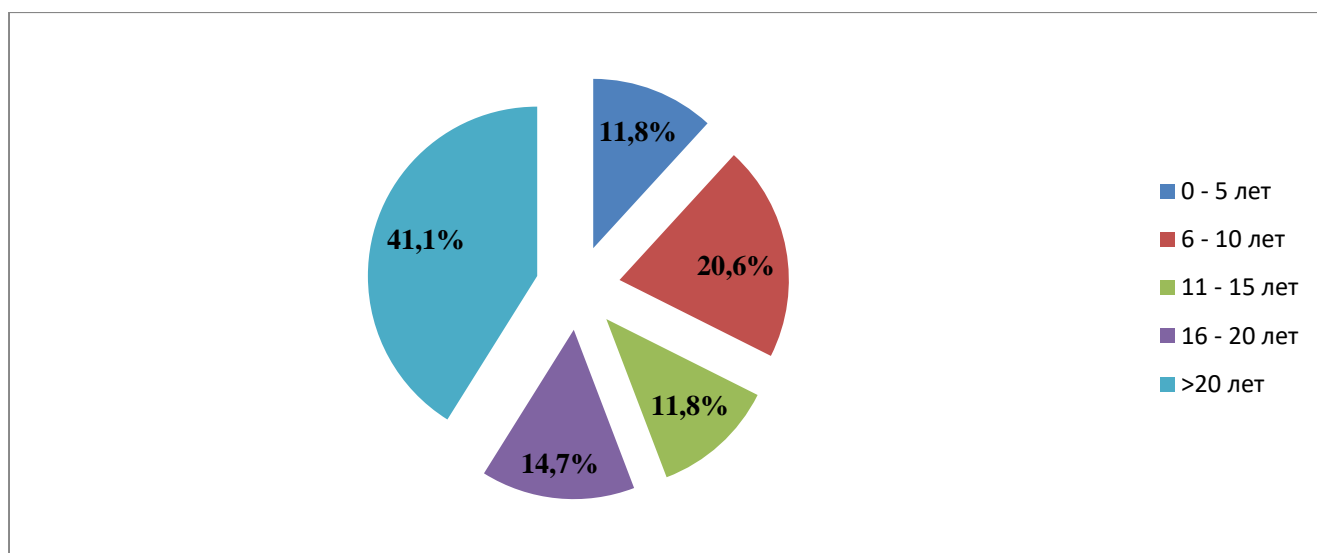


Рисунок 11 - Распределение больных псориазом по длительности заболевания в гг, n=100

Дебют псориаза отмечался в возрасте от 4 до 40 лет (средний возраст  $20,5 \pm 8,8$ ), с первичной локализацией высыпаний на коже: волосистой части головы - у 17 (50%) пациентов, на коже нижних конечностей - у 7 (20,5%), верхних конечностей - у 4 (11,9%), туловища - у 3 (8,9%), в крупных складках кожи (подмышечные и паховые) - у 2 (5,8%). Кроме того, у 1 (2,9%) пациента дебют псориаза начался с поражения ногтевых пластинок 1 и 2 пальца правой кисти в виде появления желтоватого оттенка ногтей (симптом масляного пятна).

Наследственный анамнез был отягощен у 10 (29,4%) пациентов. Из них, наличие псориаза у отца регистрировалось у 7 больных (20,7%), у братьев/сестер - 2 (5,8%), у дедушек/бабушек - 1 (2,9%). Псориатический артрит в наследственном анамнезе не был отмечен ни у одного из пациентов.

В качестве основного провоцирующего фактора, вызывающего обострение псориаза, 20 (58,8%) пациентов отмечали психоэмоциональное напряжение/стресс. В то же время, 14 пациентов (41,2%) начало прогрессирования кожного процесса ни с чем не связывали. Наличие вредных привычек (курение) было установлено у 8 больных (23,2%).

Демографическая и клиническая характеристика больных псориазом, включенных в исследование, представлена в таблице 2 (А.А. Кубанов и соавторы, 2018).

Таблица 2 - Демографическая и клиническая характеристика больных псориазом, включенных в исследование

Показатель	Значение, М±σ или n	Минимум-максимум или доля %
Пол	25 мужчин; 9 женщин	73,5% мужчин; 26,5% женщин
Возраст, в гг	38,7±11,8	21 - 65
Степень тяжести псориаза	18 средняя; 16 тяжелая	53% средняя; 47% тяжелая
Давность псориаза, в гг	18,9±11,6	2 - 44
Наличие псориаза у близких родственников	10	29,4%
PASI	22,07±9,4	10 - 47
BSA	36,9±18,2	12 - 79
sPGA	3,1±0,36	3 - 4
DLQI	15,2 ±4,7	10 - 25
Псориатический артрит	17	50%
Давность псориатического артрита, в гг	10,3±10,2	1 - 38
Периферический артрит	8	23,5%
Спондилоартрит в сочетании с периферическим артритом	9	26,5%
Число болезненных суставов	9,9±8,1	1 - 25
Число припухших суставов	3,1±3,3	0 - 11
DAS28	4,2±1,5	2.62 – 7.13
DAPSA	21.7±7,5	12 - 33

Поражение ногтевых пластин отмечалось у 26 (76,5%) пациентов: только на стопах у 5 (15%), и на кистях и на стопах у 21 (61,5%). Чаще всего регистрировались такие изменения ногтевых пластин как: подногтевой гиперкератоз, симптом масляного пятна, симптом наперстка, онихолизис (Рисунок 12). Исходно значения индекса NAPSI варьировали от 0 до 160 баллов ( $50,5 \pm 46,5$ ). При этом, значения NAPSI ногтевых пластин кистей варьировали от 0 до 80 (в среднем,  $17,3 \pm 22,3$ ); ногтевых пластин стоп – от 0 до 80 (в среднем,  $33,5 \pm 27,6$ ).

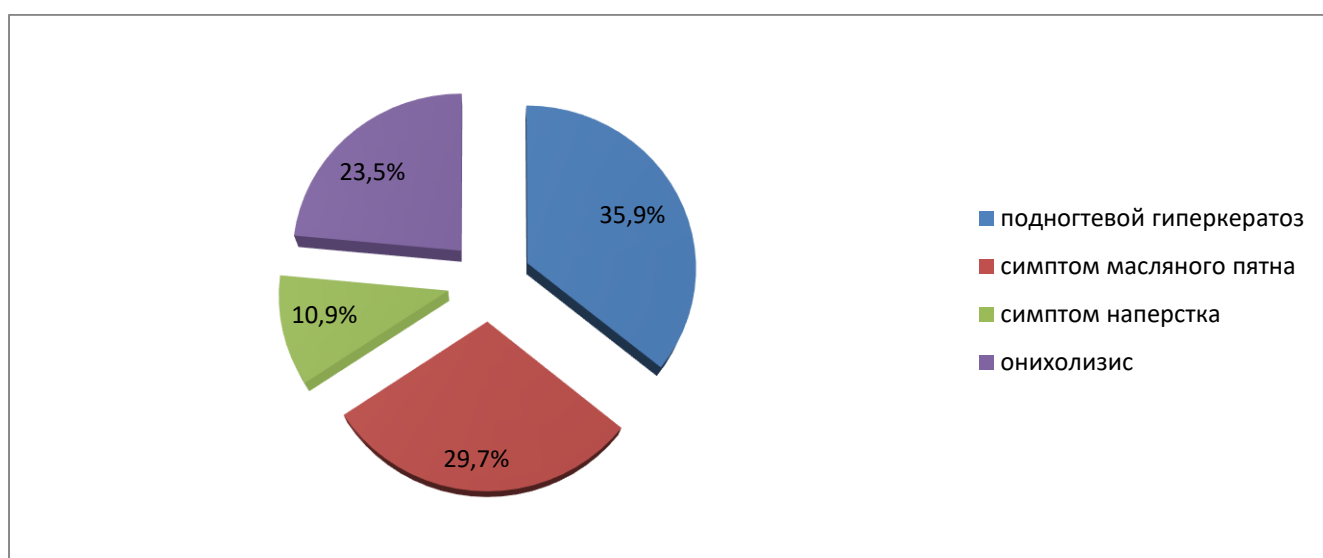


Рисунок 12 - Поражение ногтевых пластин у больных псориазом, n=34

У 17 (50%) больных врачом-ревматологом был установлен диагноз псориатического артрита в соответствии с критериями CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006), из них 9 мужчин и 8 женщин. У всех 17 пациентов поражение суставов развивалось после поражения кожи. Длительность псориатического артрита составила от 1 года до 38 лет (в среднем,  $10,3 \pm 10,2$  года); дебют поражения суставов регистрировался в возрасте от 13 до 54 лет (в среднем – в  $30,53 \pm 10,06$  года). Следует отметить, что первые симптомы поражения суставов регистрировались, в среднем, через  $9,82 \pm 6,03$  лет (от 1 года до 21 лет) после появления первых высыпаний на коже (Рисунок 13).

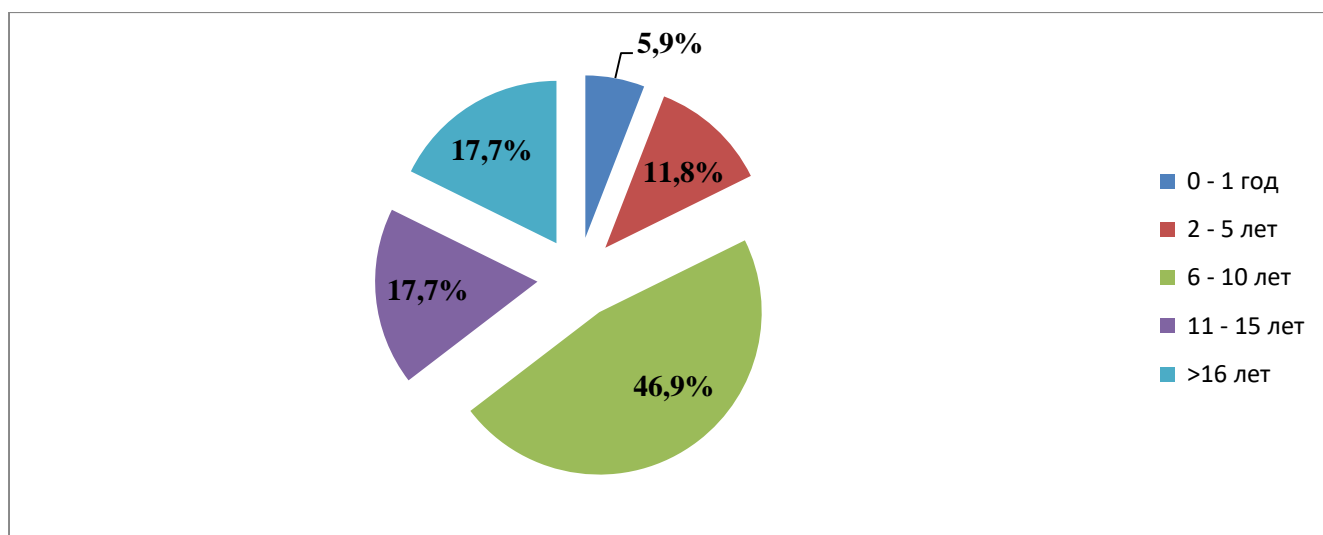


Рисунок 13 – Поражение суставов с момента появления первых высыпаний на коже у больных псориазом в гг, n=34

У 8 (23,5%) пациентов наблюдался периферический артрит: у 3 высокой степени активности, у 5 – умеренной степени активности. Спондилит в сочетании с периферическим артритом зарегистрирован у 9 (26,5%) больных – у 2 высокой степени активности, у 7 – умеренной.

До начала терапии значения индекса DAS28 варьировали в диапазоне от 2,62 до 7,13, в среднем составляя  $4,2 \pm 1,5$ , а значения индекса DAPSA от 12 до 33 (в среднем,  $21,7 \pm 7,5$ ). Число болезненных суставов составило от 1 до 25 (в среднем,  $9,94 \pm 8,13$ ), число припухших суставов – от 0 до 11 (в среднем,  $3,12 \pm 3,31$ ). По данным лабораторных анализов исходно повышение уровня СРБ отмечалось у 5 больных, а ускорение СОЭ – у 7. При этом, значения СРБ в сыворотке крови были зарегистрированы на уровне от 1,3 до 43,2 мг/л (в среднем,  $7,76 \pm 12,81$ ), при норме  $< 5$  мг/л, а СОЭ от 2 до 59 мм/час (в среднем,  $18,69 \pm 19,08$ ), при норме от 2 до 20 мм/час.

Значения клинического индекса PASI, зафиксированные исходно, варьировали в диапазоне от 10 до 47 баллов, в среднем составляя  $22,07 \pm 9,4$ . Среднетяжелая степень тяжести псориаза ( $10 \geq \text{PASI} < 20$ ) констатирована у 18 (53%) пациентов, тяжелая степень тяжести ( $\text{PASI} \leq 20$ ) - у 16 (47%) (Рисунок 14).



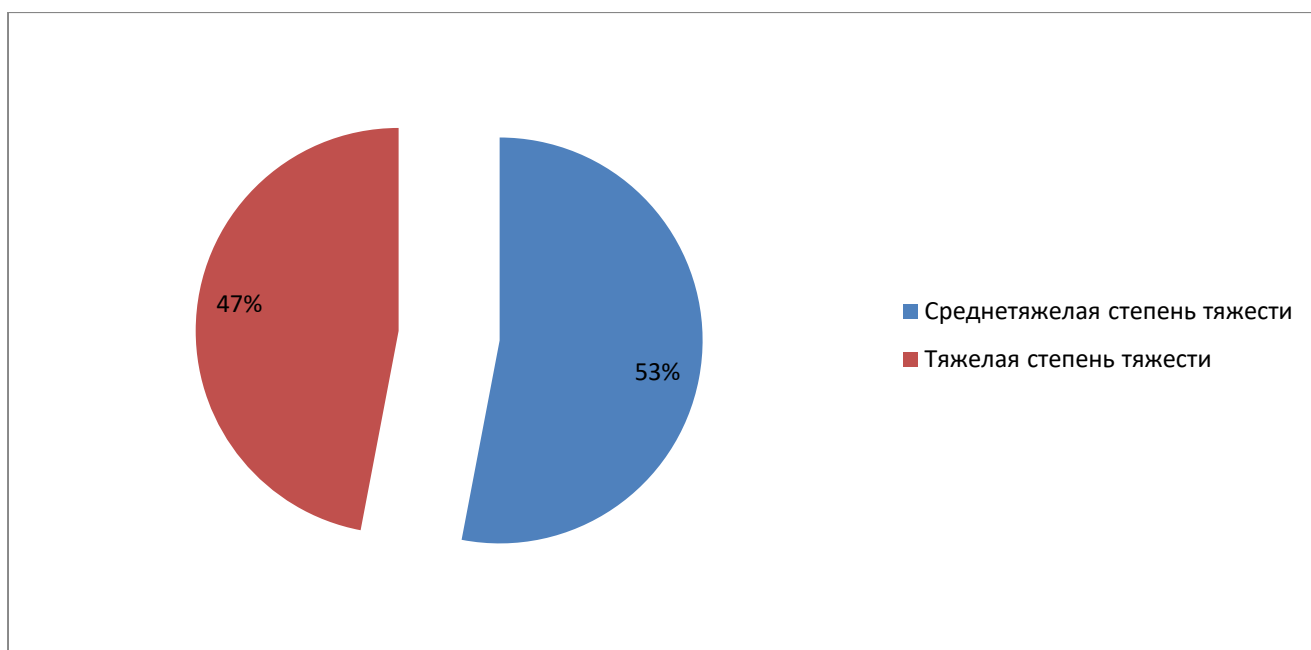


Рисунок 14 - Распределение пациентов с псориазом по степени тяжести, n=34

Индекс BSA варьировал от 12 до 79% (в среднем,  $36,9 \pm 18,2$ ) (Рисунок 15); sPGA от 3 до 4 (в среднем  $3,1 \pm 0,36$ ); DLQI от 10 до 25 баллов ( $15,2 \pm 4,7$ ).

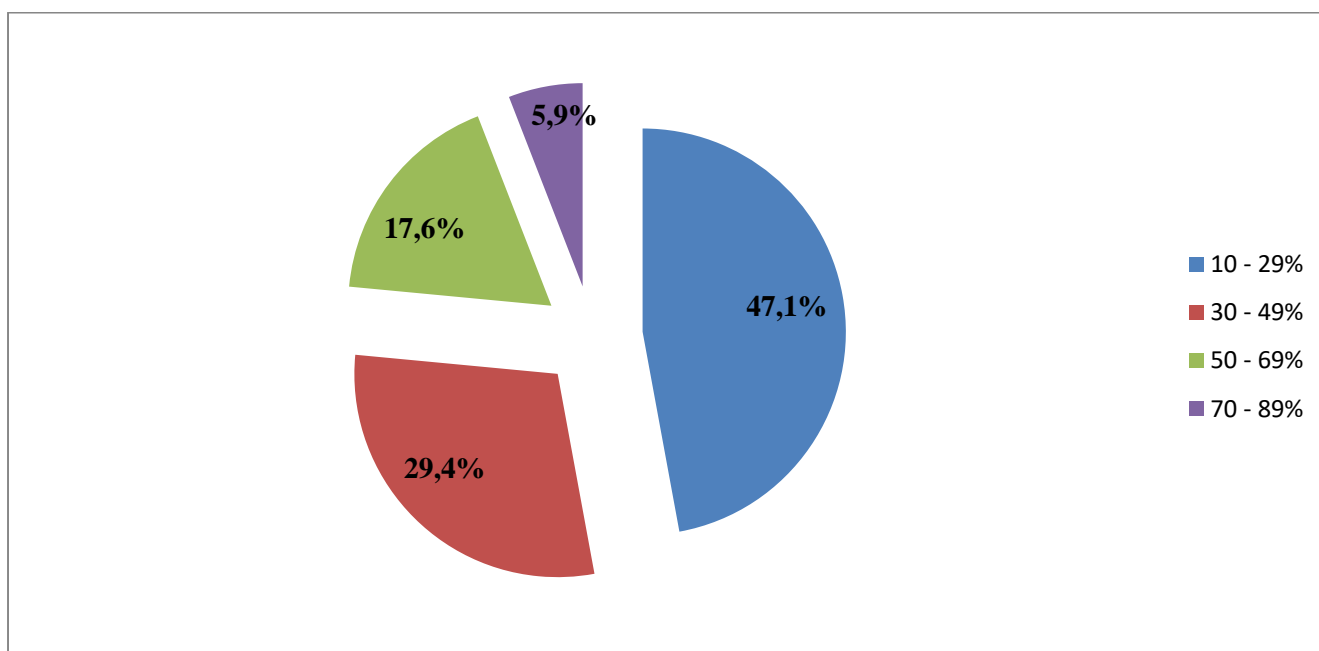


Рисунок 15 - Распределение пациентов с псориазом по площади поражения поверхности тела в %, n=34

На момент осмотра у всех пациентов кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, располагаясь, в том числе, в крупных складках кожи (подмышечных, паховых). Были представлены инфильтрированными папулами и бляшками, местами сливающимися между собой в обширные очаги поражения, от розового до ярко-красного цвета и шелушением различной интенсивности.

У пациентов с установленным диагнозом псориатического артрита, отмечались отечность и гиперемия в проекции суставов, ограничение подвижности и болезненность при пальпации. У ряда пациентов определялись деформация и анкилоз суставов с утратой функции.

Масса тела пациентов составила от 50 до 122 кг (в среднем,  $80,79 \pm 19,2$ ). ИМТ колебался от 18,3 до 42,5 кг/м<sup>2</sup> (в среднем,  $26,98 \pm 6,13$  кг/м<sup>2</sup>): у мужчин –  $26,3 \pm 5,9$  (от 18,7 до 42,5), у женщин  $28,9 \pm 6,6$  (от 18,3 до 36,4). У 12 (35,3%) больных ИМТ соответствовал норме, у 2 (5,9%) определялся дефицит массы тела. Показатели ИМТ выше нормы выявлены у 20 (58,8%) пациентов: у 9 (26,5%) - предожирение, у 7 (20,5%) – ожирение I степени, у 3 (8,9%) – ожирение II степени, у 1 (2,9%) – ожирение III степени (Рисунок 16).

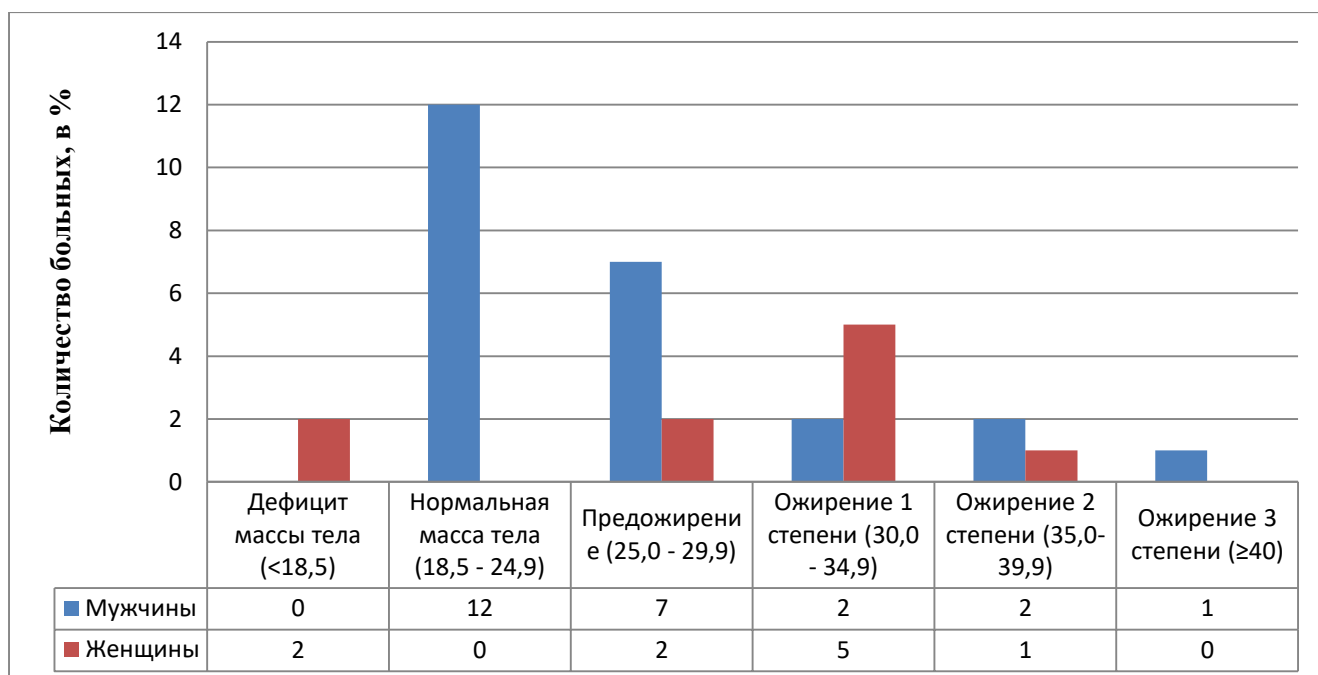


Рисунок 16 - Распределение пациентов с псориазом по индексу массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ, n=34

Наличие сопутствующих заболеваний было установлено у 21 (61,7%) пациента, данные по распределению патологий представлены в Таблице 3. Наиболее часто встречалась эндокринная патология: ожирение I, II или III степени у 11 (31,9%) пациентов, сахарный диабет 2 типа у 2 (5,8%) и гипотиреоз у 1 (2,9%). Кардиоваскулярная патология – артериальная гипертензия I-II степени у 5 (14,7%) пациентов. Со стороны желудочно-кишечного тракта выявлен жировой гепатоз у 1 (2,9%) пациента. Перечисленные заболевания являются коморбидными для псориаза и утяжеляют его течение. Лечение по поводу сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз) получали 7 (20,5%) пациентов.

Таблица 3 - Распределение сопутствующей патологии у больных псориазом, n=34

Нозология	абс.	%
Эндокринная патология		
Ожирение I-III степени	11	31,9
Сахарный диабет 2 типа	2	5,8
Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)	1	2,9
Кардиоваскулярная патология		
Артериальная гипертензия I-II степени	5	14,7
Патология желудочно-кишечного тракта		
Жировой гепатоз	1	2,9

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалась неэффективность или непереносимость предшествующих вариантов лечения (наружная терапия, фототерапия, системная терапия метотрексатом) (Рисунок 17).

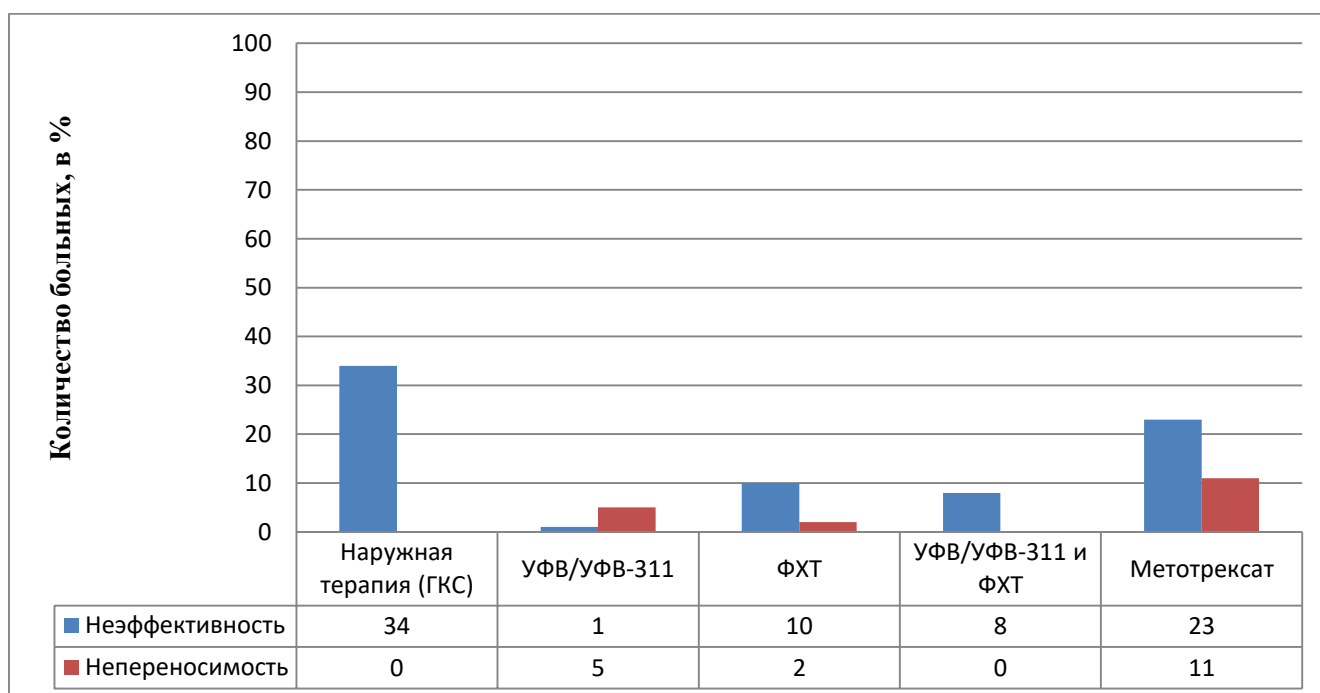


Рисунок 17 - Предшествующая терапия и ее эффективность у больных псориазом, n=34

У всех больных в анамнезе регистрировалась неэффективность наружных средств терапии (топические глюкокортикостероиды).

Все пациенты исследуемой группы получали системную терапию метотрексатом в дозе 10 – 20 мг в виде подкожных инъекций 1 раз в неделю в течение 14 недель. При этом, у 11 (32,4%) пациентов отмечалась плохая переносимость данного препарата: развитие нежелательных реакций в виде тошноты, рвоты, клинически значимых изменений в анализах крови. У 23 (67,6%) пациентов регистрировалось появление новых высыпаний на фоне лечения.

Фототерапию (фотохимиотерапия (ФХТ) с применением фотосенсибилизаторов, средневолновая фототерапия УФВ/УФВ-311) ранее получали 26 (76,5%) пациентов. Из них общую и локальную фотохимиотерапию с наружным и/или пероральным применением фотосенсибилизаторов получали 12 (35,3%) пациентов, средневолновую фототерапию УФВ/УФВ-311 – 6 (17,6%), оба вида указанной фототерапии получали 8 (23,6%) пациентов. При этом, у 3 (8,7%) больных отмечалась непереносимость фототерапии: развитие нежелательных реакций в виде фототоксической реакции. У 23 (67,6%) пациентов ремиссия была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес.

Таким образом, в основной этап исследования включено 34 пациента с псориазом обыкновенным среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, у 17 из которых зарегистрировано поражение суставов. У всех пациентов в анамнезе отмечена неэффективность проводимой ранее системной и фототерапии.

Проведена оценка клинической эффективности терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремилласт) с помощью изменений индекса PASI (Кубанов и соавторы 2018, 2020). Результаты представлены на Рисунке 18.

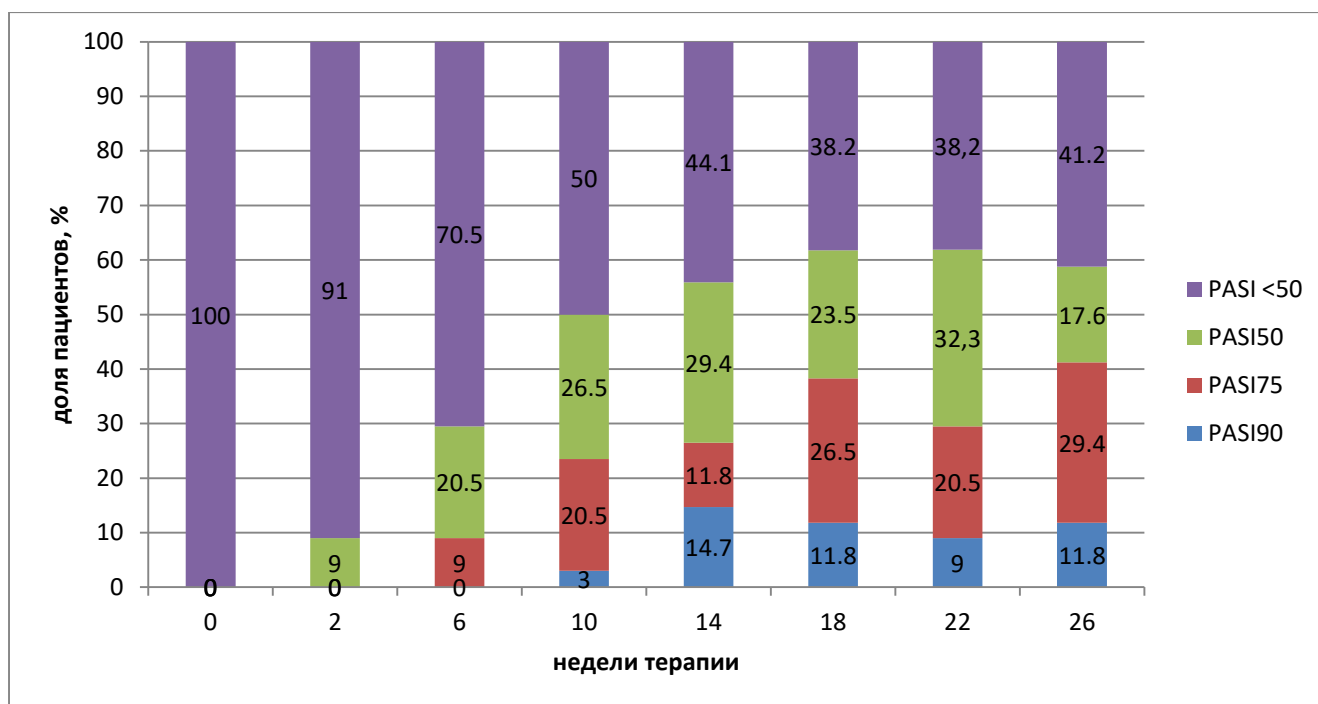


Рисунок 18 - Клиническая эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с использованием ингибитора фосфодиэстеразы 4 (апремиласта), n=34

Первый клинический эффект от использования апремиласта был зафиксирован на 2 неделе терапии в виде снижения PASI на 50 % от исходного значения у 3 из 34 обследуемых пациентов. Достижение целевых показателей в виде PASI75 и PASI90, характеризующих высокую эффективность терапии, отмечалось с 6 и 10 недель, соответственно.

К 6 неделе терапии PASI50 достигли 7 (20,5%) пациентов, PASI75 – 3 (9%). К 10 неделе терапии снижение исходных значений индекса PASI регистрировалось у 9 (26,5%) пациентов. PASI75 и PASI90 достигли 7 (20,5%) и 1 (3%) пациент, соответственно. К 14 неделе терапии PASI50 достигли 10 (29,4 %), PASI75 – 4 (11,8 %), а PASI90 – 5(14,7 %) пациентов. К 26 неделе терапии PASI50 достигли 6 (17,6 %) человек, PASI75 - 10 (29,4 %), а PASI90 - 4 (11,8 %). В тоже время 14 (41,2 %) пациентов не достигли значения PASI50.

Проведена оценка изменений клинических индексов на 14 и 26 неделях терапии в сравнении с исходными данными (Рисунки 19 – 22).

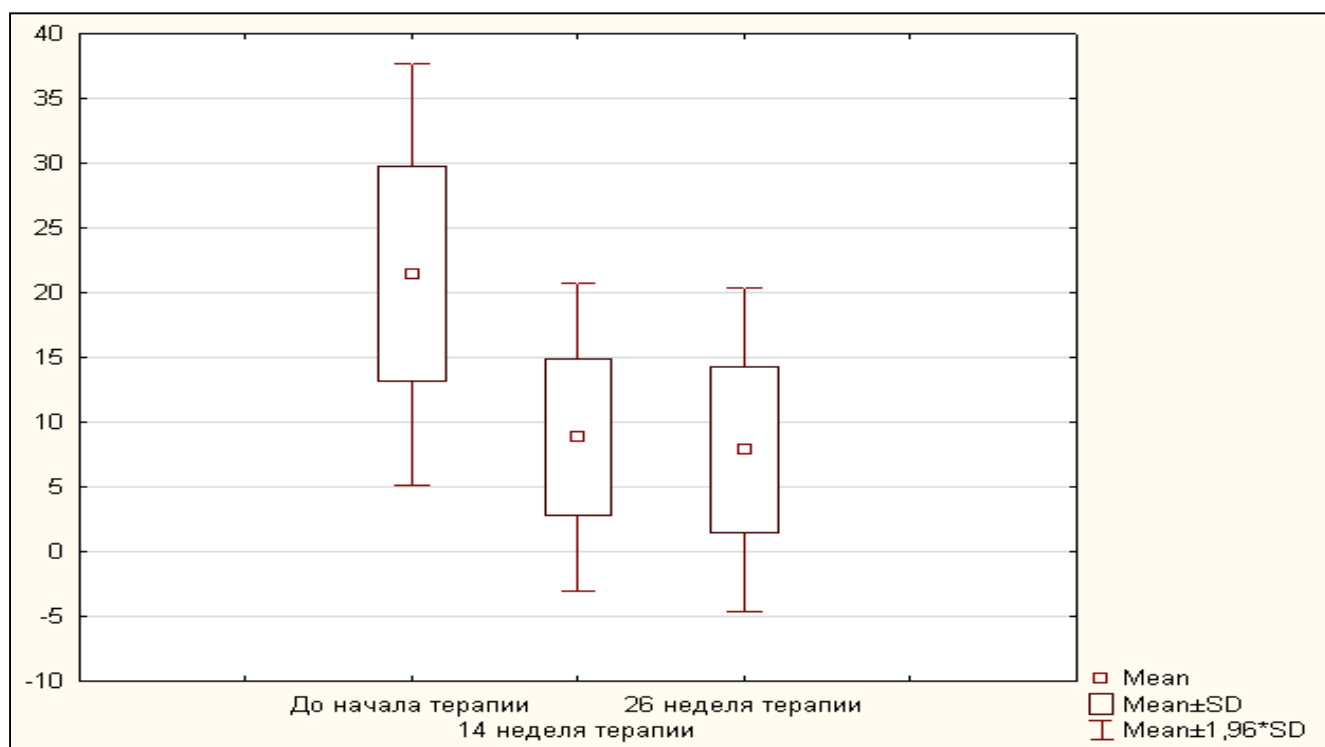


Рисунок 19 - Динамика индекса PASI пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

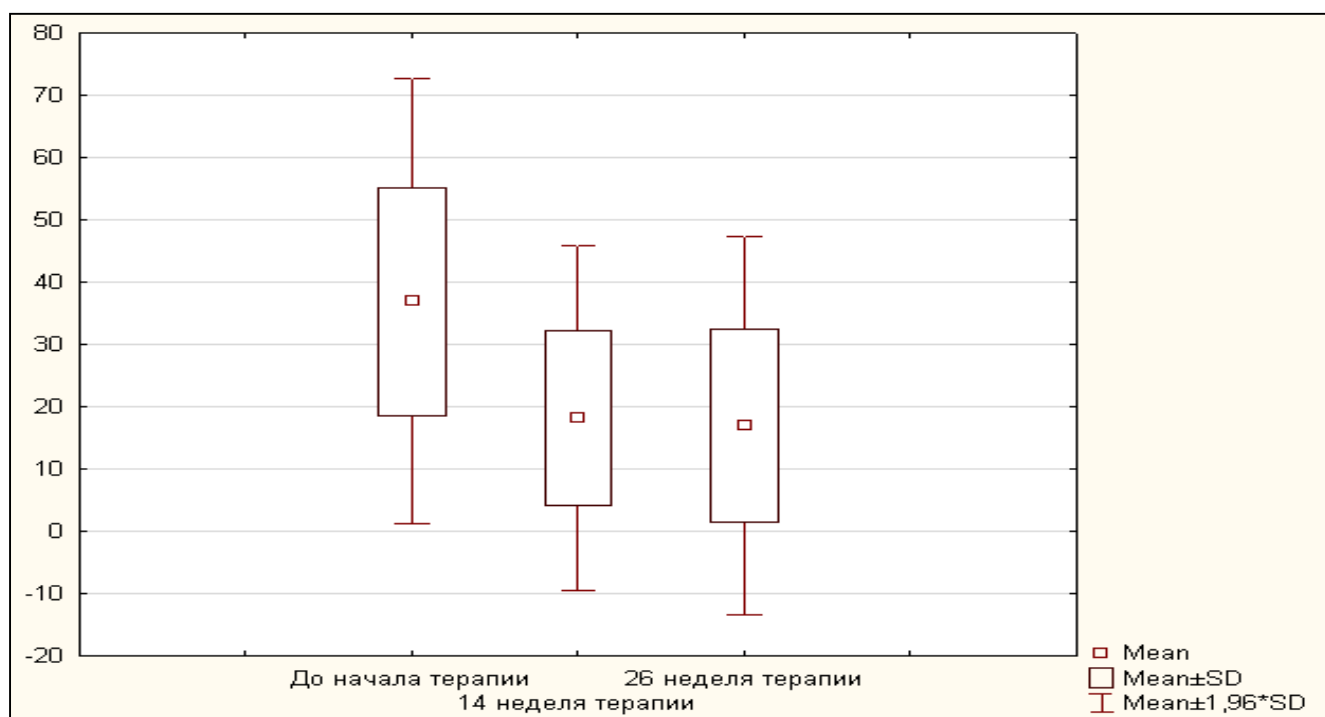


Рисунок 20 - Динамика индекса BSA пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

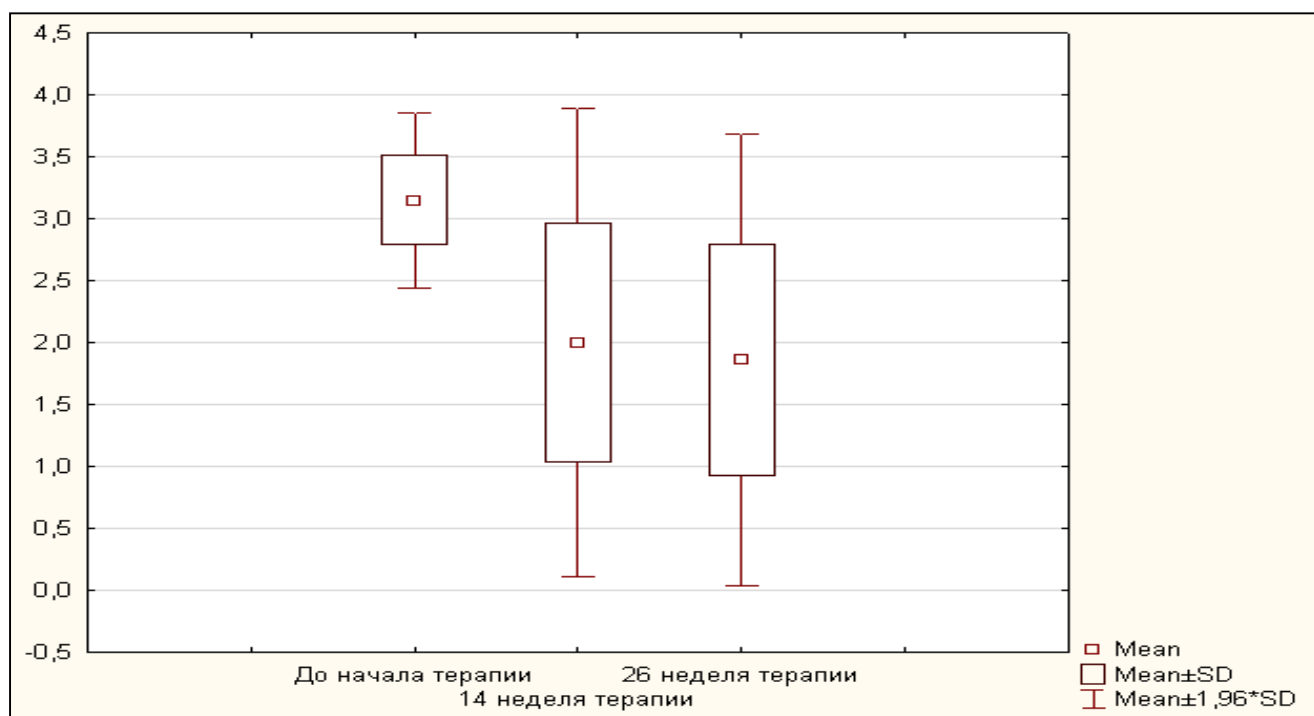


Рисунок 21 - Динамика индекса sPGA пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

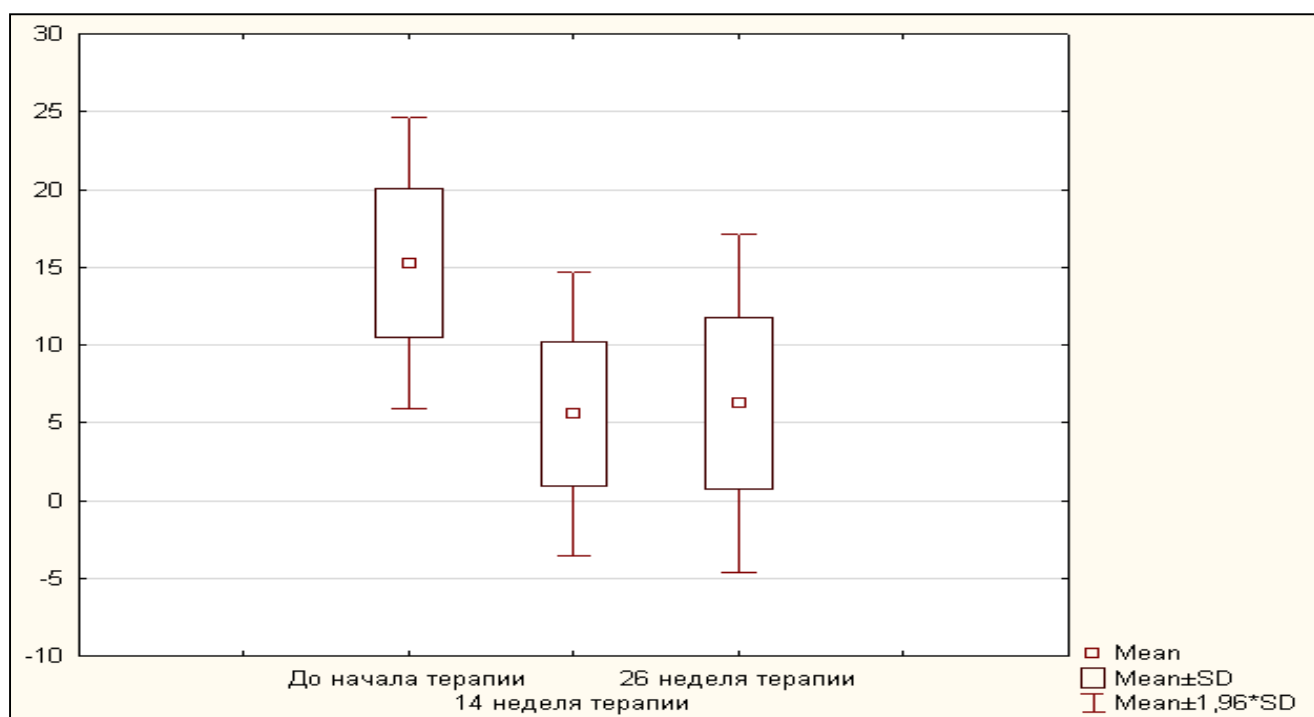


Рисунок 22 - Динамика индекса DLQI пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом



К 14 неделе терапии среднее значение индекса PASI уменьшилось с  $22,07 \pm 9,4$  до  $9,01 \pm 7,4$  ( $p < 0,001$ ), BSA – с  $36,9 \pm 18,22$  до  $17,93 \pm 14,35$  ( $p < 0.000001$ ), sPGA – с  $3,1 \pm 0,36$  до  $1,96 \pm 0,96$  ( $p < 0.0001$ ), DLQI – с  $15,2 \pm 4,7$  до  $5,3 \pm 4,7$  ( $p < 0.000005$ ). К 26 неделе среднее значение индекса PASI уменьшилось до  $7,6 \pm 5,8$  ( $p < 0,001$ ); BSA - до  $16,95 \pm 15,5$  ( $p < 0.00003$ ); sPGA до  $1,86 \pm 0,93$  ( $p < 0.00004$ ); DLQI до  $6,3 \pm 5,5$  ( $p < 0.000005$ ).

Выраженный клинический эффект (PASI75 и выше) монотерапии апремиластом к 26 неделе достигнут у 14 больных. Среди них средняя степень тяжести псориаза была зарегистрирована у 7 пациентов, тяжелая степень тяжести – у 7. У 13 пациентов из 14 отмечалось поражение суставов. Следует отметить, что у 3 из 4 пациентов, достигнувших к 26 неделе терапии PASI90, до начала лечения была установлена тяжелая степень тяжести псориаза.

В группе пациентов, не достигших выраженного клинического эффекта ( $< \text{PASI75}$ ) со стороны кожного процесса, зарегистрировано 20 пациентов. Из них, средняя степень тяжести до начала терапии была выявлена у 9 пациентов, тяжелая – у 11. У 1 из пациентов группы недостаточной эффективности терапии, отмечалось поражение суставов.

Дополнительно была оценена эффективность монотерапии апремиластом в отношении псориатического артрита (Кубанов и соавторы, 2018) и псориатической ониходистрофии.

У больных с поражением суставов ЧБС, в среднем, после лечения статистически значимо уменьшилось с  $9,9 \pm 8,1$  до  $2,5 \pm 3,2$  ( $p = 0,006$ ), ЧПС – с  $3,1 \pm 3,3$  до  $0,8 \pm 0,9$  ( $p = 0,021$ ). Изменения индексов DAS28 и DAPSA представлены на Рисунках 23 и 24.

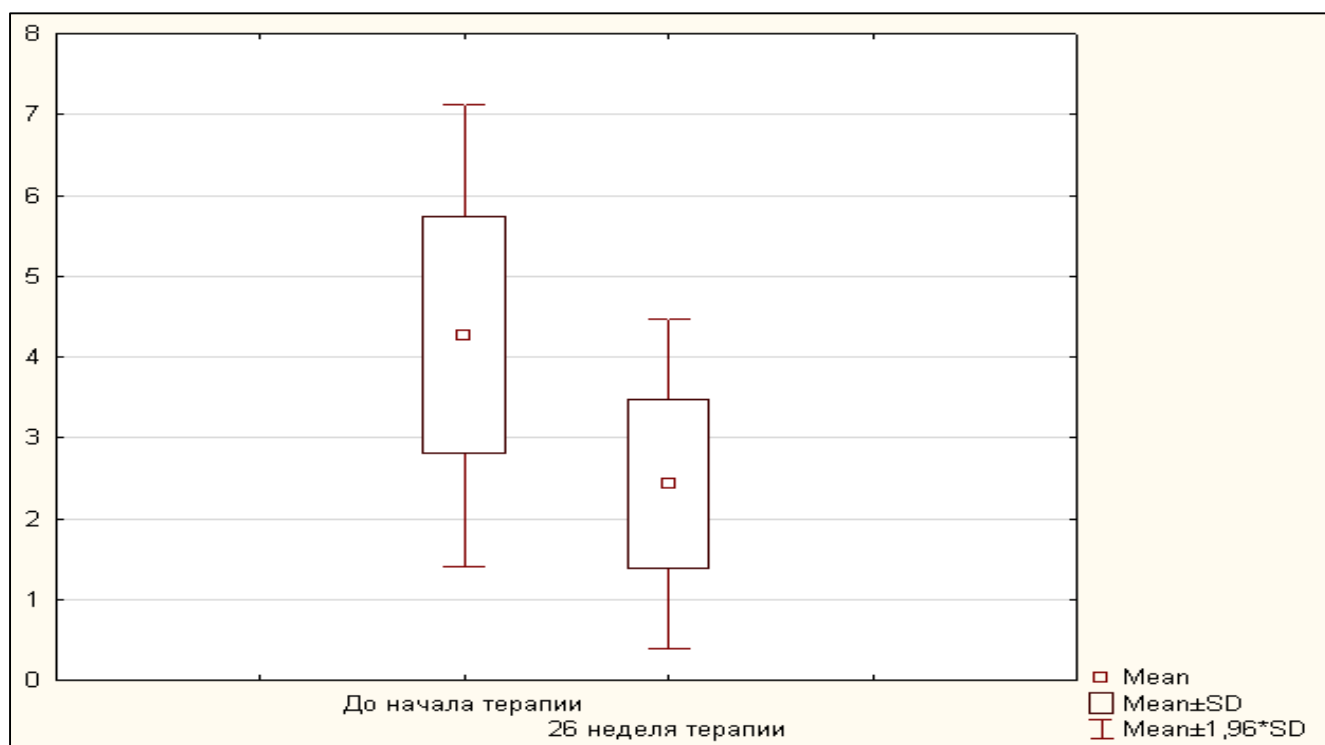


Рисунок 23 - Динамика индекса DAS28 у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

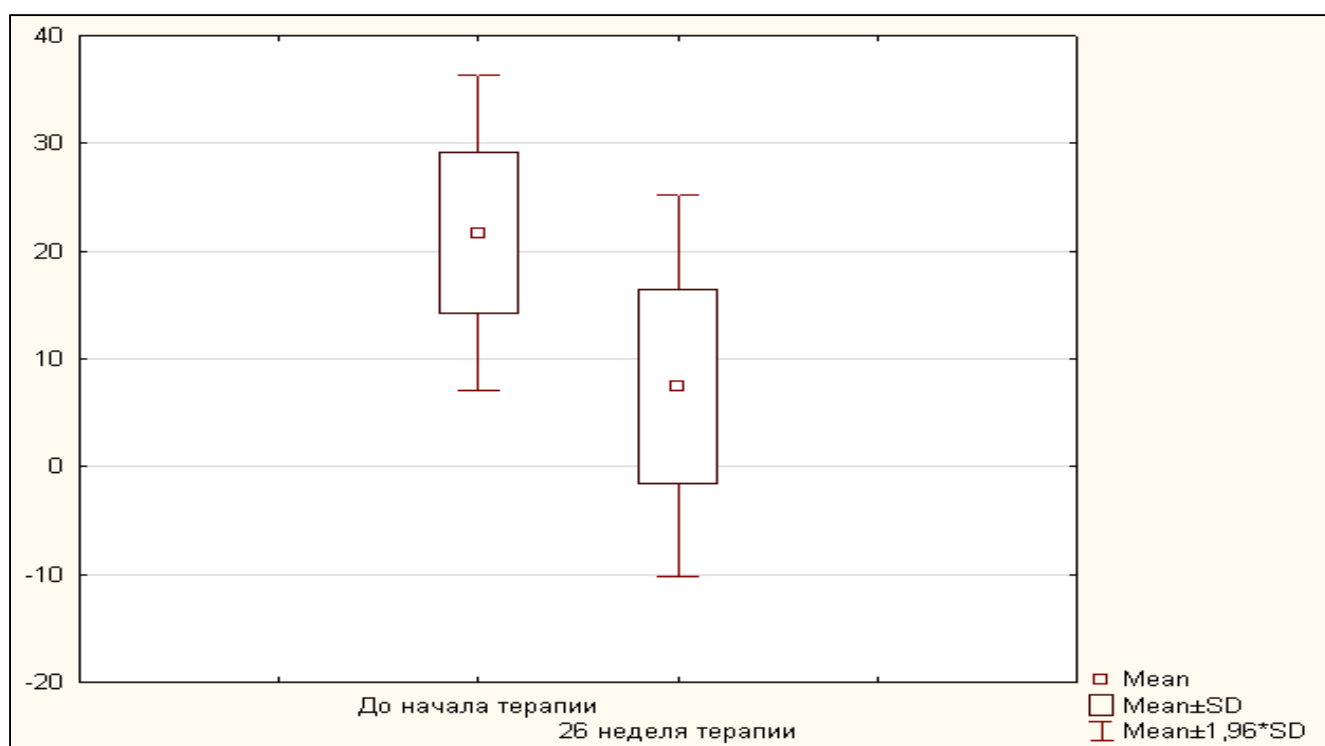


Рисунок 24 - Динамика индекса DAPSA у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

Значение индекса DAS28 уменьшилось с  $4,2 \pm 1,5$  до  $2,43 \pm 1,04$  ( $p=0,001$ ) к 26 неделе терапии, а индекса DAPSA - с  $21,7 \pm 7,5$  до  $7,5 \pm 9,0$  ( $p=0,006$ ).

Кроме того, к 26 неделе терапии 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) достигнуто у 14 (81,2%) больных. По данным лабораторных исследований уровень СРБ к 26 неделе терапии снизился с  $7,76 \pm 12,81$  до  $1,2 \pm 1,9$  ( $p=0,001$ ). Показатели СОЭ на фоне терапии не снизились. Обнаружена сильная корреляционная связь между значением индекса DAS28 и уровнем СРБ в крови больных ( $r=0,733$ ;  $p=0,001$ ).

Исходно значения индекса NAPSI псориатической ониходистрофии ногтевых пластин кистей и стоп варьировали от 0 до 160 баллов ( $50,5 \pm 46,5$ ). При этом, значения NAPSI ногтевых пластин кистей варьировали от 0 до 80 (в среднем,  $17,3 \pm 22,3$ ); ногтевых пластин стоп – от 0 до 80 (в среднем,  $33,5 \pm 27,6$ ). Динамика индекса NAPSI на фоне терапии апремиластом представлена на Рисунках 25 – 27.

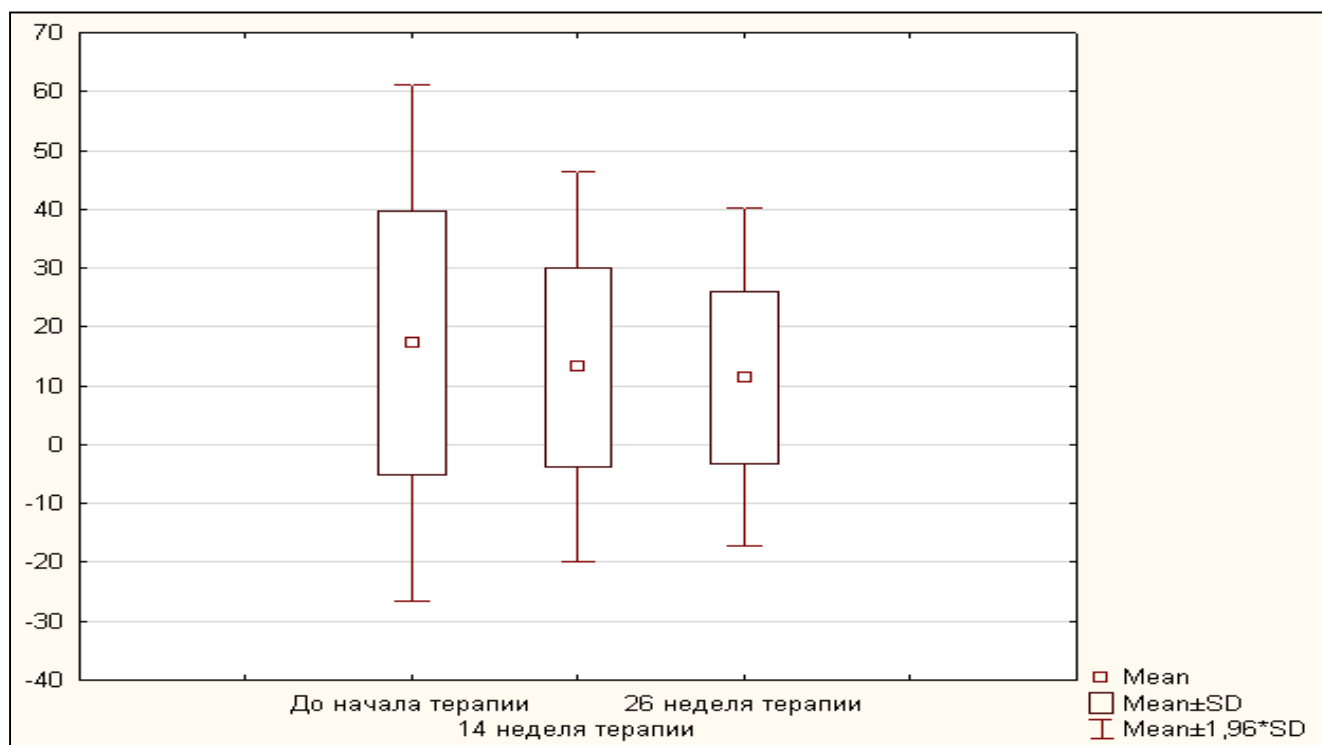


Рисунок 25 - Динамика индекса NAPSI ногтевых пластин кистей у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

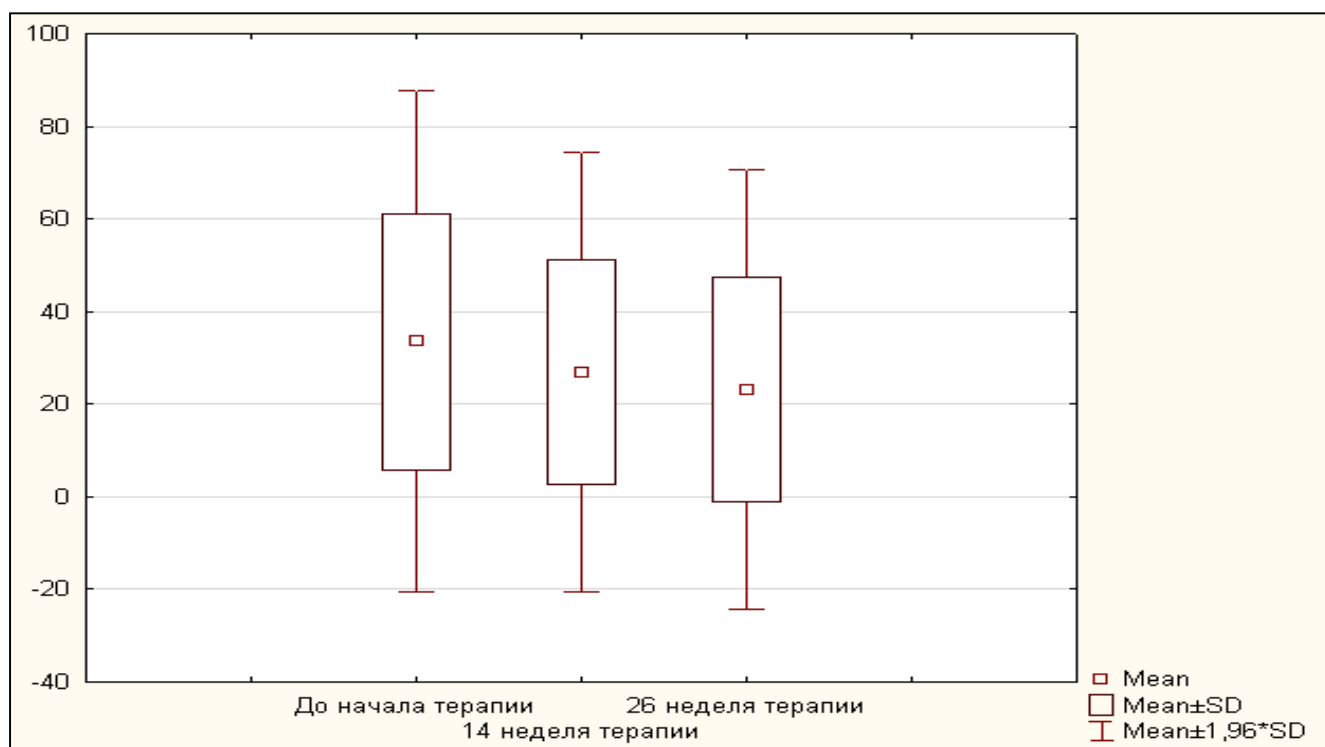


Рисунок 26 - Динамика индекса NAPSI ногтевых пластин стоп у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

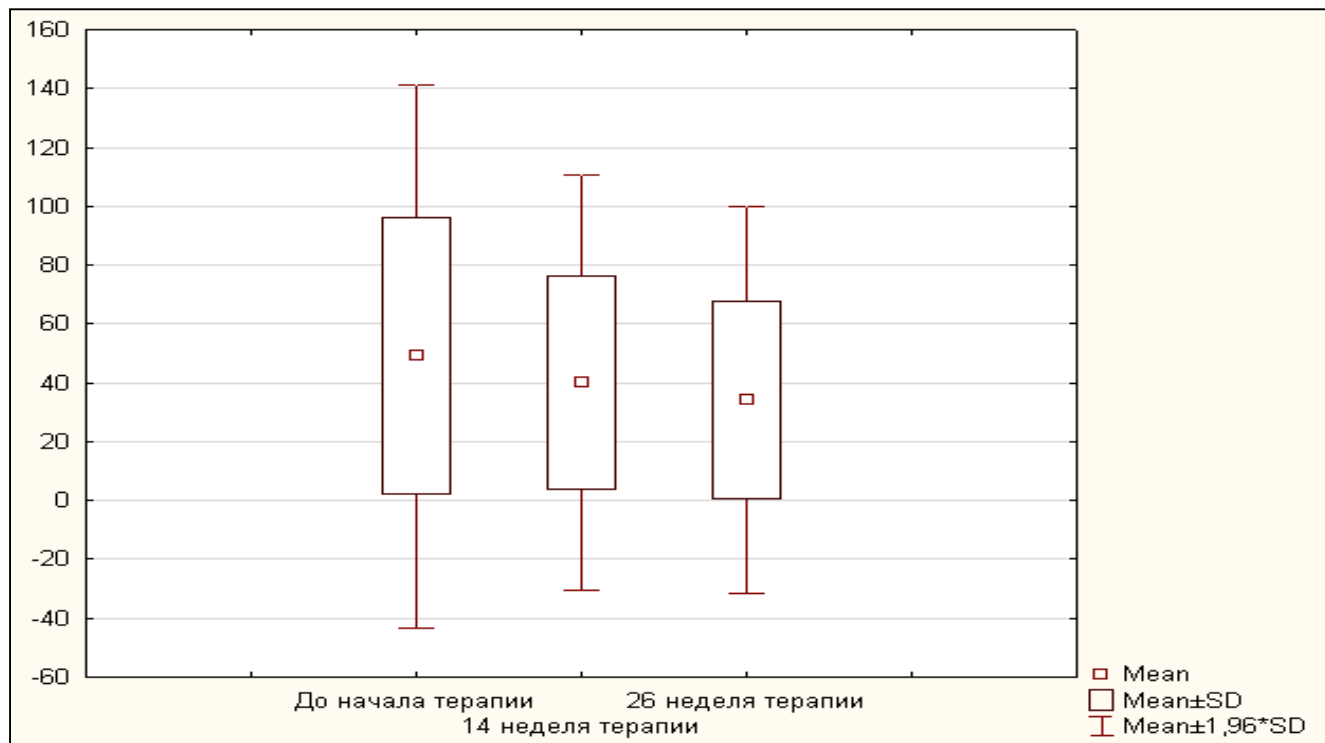


Рисунок 27 - Динамика индекса NAPSI ногтевых пластин кистей и стоп у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести на фоне терапии апремиластом

К 14 неделе терапии индекс NAPSI снизился до  $40,1 \pm 36,1$  (от 0 до 112 баллов) ( $p < 0,0004$ ), а к 26 неделе до  $36,5 \pm 35,2$  (от 0 до 112 баллов) ( $p < 0,0002$ ). В отношении псориазической ониходистрофии ногтевых пластин стоп NAPSI снизился к 14 неделе терапии до  $26,9 \pm 24,2$  (от 0 до 80) ( $p < 0,0003$ ), к 26 неделе до  $23,1 \pm 24,2$  (от 0 до 80) ( $p < 0,0003$ ). В отношении ногтевых пластин кистей до  $13,2 \pm 17,2$  (от 0 до 60) ( $p < 0,005$ ) к 14 неделе и до  $11,5 \pm 14,7$  (от 0 до 54) ( $p < 0,007$ ) к 26 неделе, соответственно.

Анализ изменения индекса NAPSI показал, что терапия апремиластом в отношении псориаза ногтей оказалась эффективна у 14 (53,8%) пациентов из 26. Из них, у одного пациента она оказалась эффективна только в отношении ногтевых пластин кистей, а у троих – только в отношении ногтевых пластин стоп. Корреляций между достижением PASI75 и выше и эффективностью терапии апремиластом в отношении псориазической ониходистрофии кистей и стоп не выявлено. Среди 12 пациентов с неэффективностью терапии псориазической ониходистрофии кистей и стоп у 6 зарегистрировано достижение PASI75 и выше к 26 неделе терапии.

Было отмечено, что изменения ногтевых пластин в виде подногтевого гиперкератоза и симптома «масляного пятна» (признаки поражения ногтевого ложа) отвечают на терапию апремиластом лучше, чем онихолизис (признак поражения ногтевого ложа) и симптом «наперстка» (признак поражения ногтевого матрикса) (Рисунки 28 - 30).

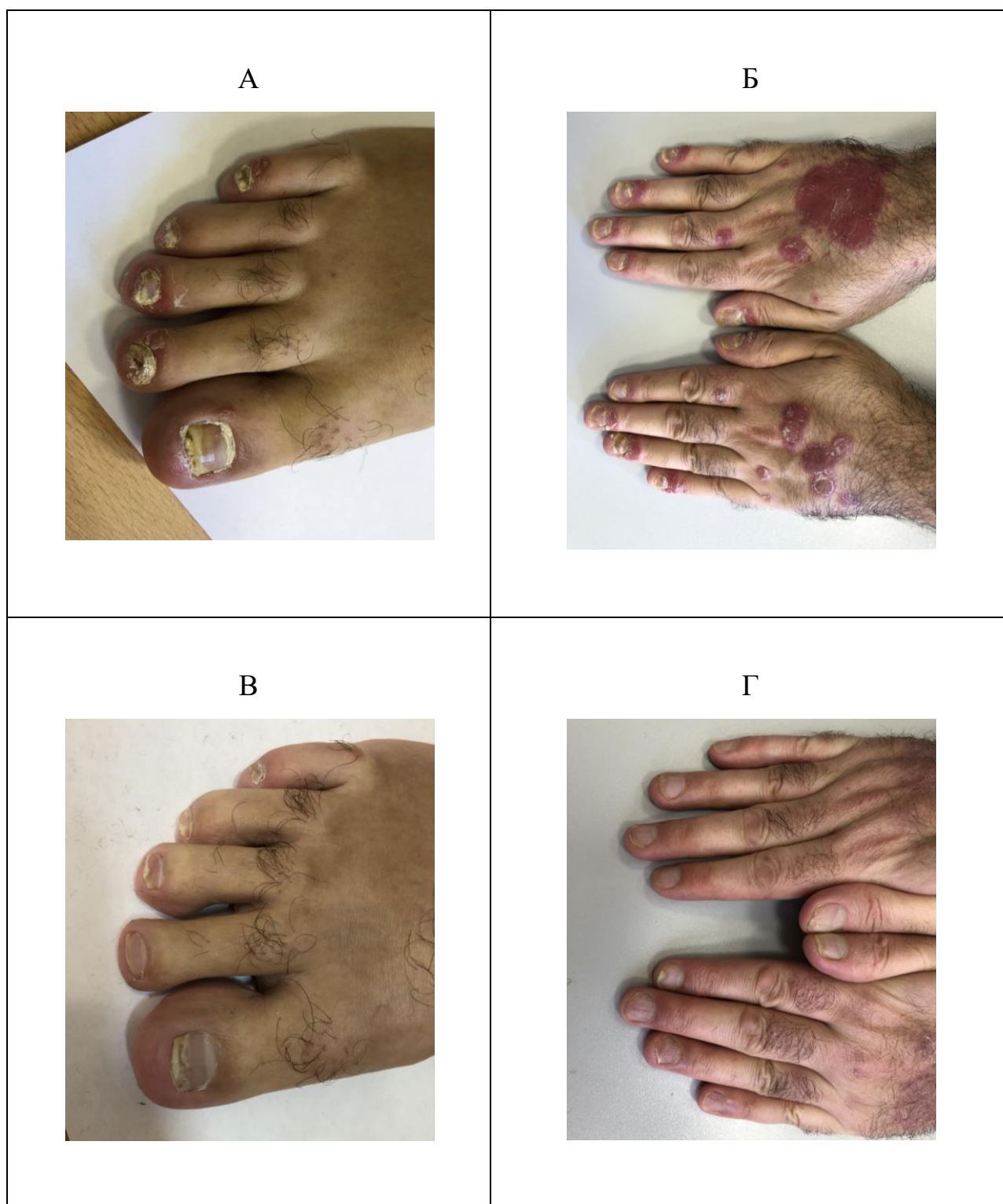


Рисунок 28 - Пациент X., 37 лет. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом в течение 26 недель в отношении псориаза ногтей: А-Б До начала терапии; В-Г на 26 неделе терапии



Рисунок 29 - Пациент С., 39 лет. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом в течение 26 недель в отношении псориаза ногтей: А-Б До начала терапии; В-Г на 26 неделе терапии

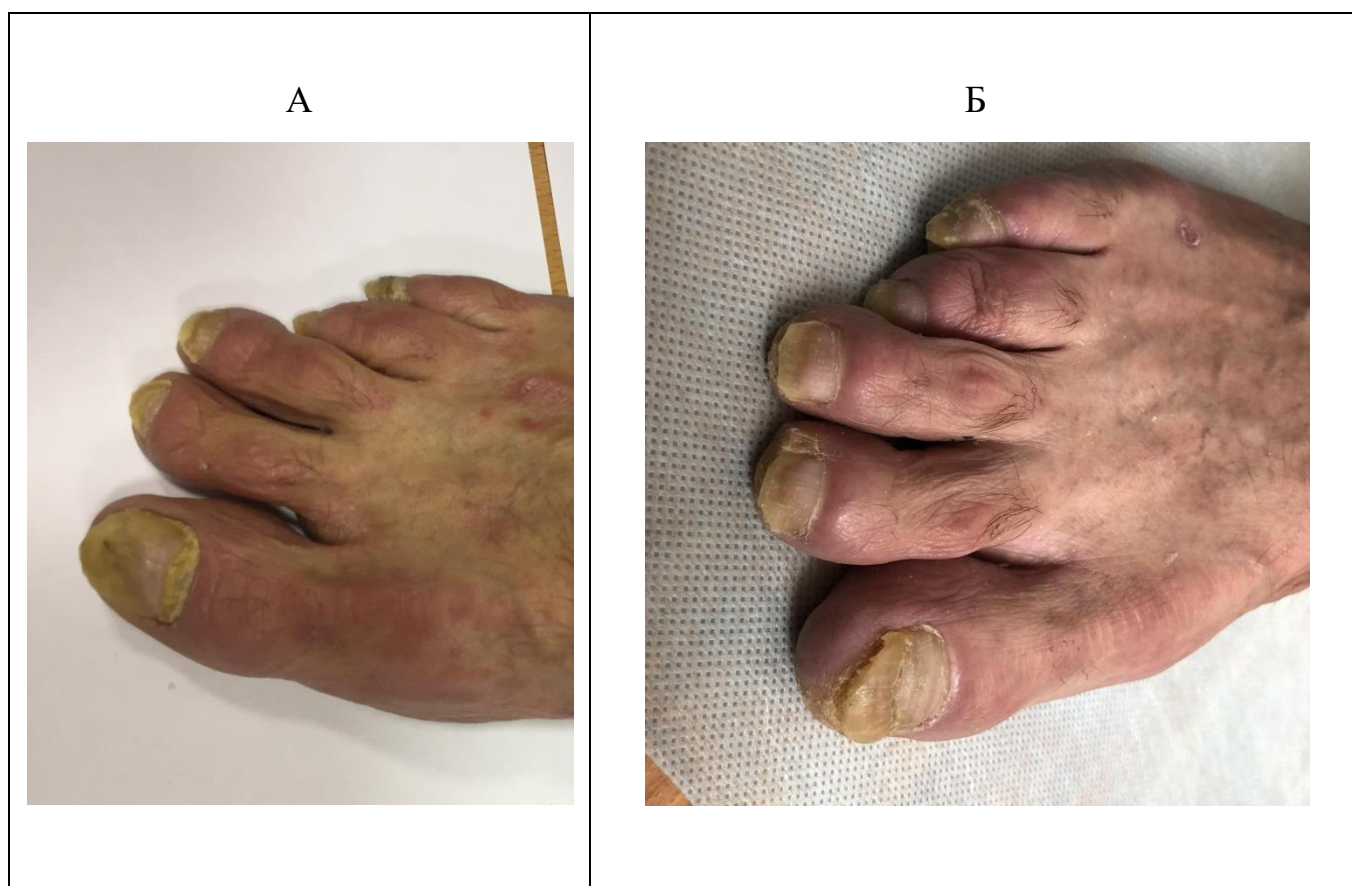


Рисунок 30 - Пациент М., 63 лет. Клиническое наблюдение недостаточной эффективности монотерапии апремиластом в течение 26 недель в отношении псориаза ногтей: А - До начала терапии; Б - на 26 неделе терапии

Приводим фотографии клинической эффективности монотерапии апремиластом (Рисунки 31 - 38) (Кубанов А.А., Артамонова О.Г. и соавторы, 2018).



А - Пациент Б., 21 год,  
До начала терапии,  
PASI 33,3



Б - Пациент Б., 21 год,  
14 неделя терапии,  
PASI 9,3



В - Пациент Б., 21 год,  
26 неделя терапии,  
PASI 8,0



Рисунок 31 – Пациент Б., 21 год. Псориаз обыкновенный тяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом (А, б, В)

А - Пациентка Э., 66 лет,  
До начала терапии,  
PASI 35,1



Б - Пациентка Э., 66 лет,  
14 неделя терапии,  
PASI 6,3



В - Пациентка Э., 66 лет,  
26 неделя терапии,  
PASI 2,4



Рисунок 32 - Пациентка Э., 66 лет. Псориаз обыкновенный тяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом (А, Б, В)

А - Пациентка Т., 54 лет,  
До начала терапии,  
PASI 31,8



Б - Пациентка Т., 54 лет,  
14 неделя терапии,  
PASI 9,8



В - Пациентка Т., 54 лет,  
26 неделя терапии,  
PASI 8



Рисунок 33 - Пациентка Т., 54 лет. Псориаз обыкновенный тяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом (А, Б, В)

А - Пациент С., 39 лет,  
До начала терапии,  
PASI 47



Б - Пациент С., 39 лет,  
14 неделя терапии,  
PASI 1,6



В - Пациент С., 39 лет,  
26 неделя терапии,  
PASI 1,2



Рисунок 34 - Пациент С., 39 лет. Псориаз обыкновенный тяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом (А, Б, В)

А - Пациент В., 42 лет,  
До начала терапии,  
PASI 17,4



Б - Пациент В., 42 лет,  
14 неделя терапии,  
PASI 1,3



В - Пациент В., 42 лет,  
26 неделя терапии,  
PASI 0

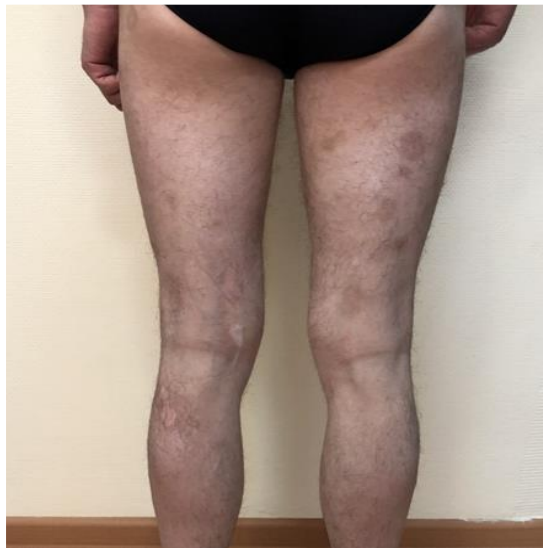


Рисунок 35 - Пациент В., 42 лет, Псориаз обыкновенный среднетяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение высокой эффективности монотерапии апремиластом (А, Б, В)

А - Пациентка А., 38 лет,  
До начала терапии,  
PASI 13,2



Б - Пациентка А., 38 лет  
14 неделя терапии,  
PASI 10,3



Рисунок 36 - Пациентка А., 38 лет. Псориаз обыкновенный среднетяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение недостаточной эффективности монотерапии апремиластом (А, Б)

А - Пациент М., 41 год,  
До начала терапии,  
PASI 23.1



Б - Пациент М., 41 год,  
14 неделя терапии,  
PASI 17.4

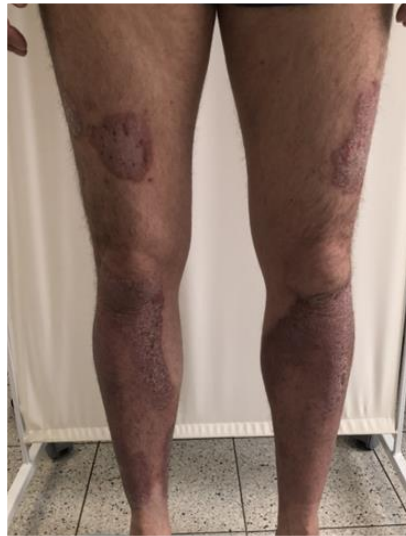


Рисунок 37 - Пациент М., 41 год. Псориаз обыкновенный тяжелой степени тяжести. Клиническое наблюдение недостаточной эффективности монотерапии апремиластом (А, Б)

А - Пациент К., 29 лет,  
До начала терапии,  
PASI 12,2



Б - Пациент К., 29 лет,  
14 неделя терапии,  
PASI 19,6



В - Пациент К., 29 лет,  
26 неделя терапии,  
PASI 24,6



Рисунок 38 - Пациент К., 29 лет. Псориаз обыкновенный средней степени тяжести. Клиническое наблюдение недостаточной эффективности монотерапии апремиластом (А, Б, В)



Таким образом, полученные результаты подтвердили безопасность использования апремиласта у больных псориазом обыкновенным средней и тяжелой степени тяжести. Однако, достижение ключевых показателей PASI75 и выше лишь у 41,2% больных, включенных в исследование, указывает на некоторые ограничения эффективности апремиласта.

К наиболее вероятным причинам, приводящим к снижению эффективности терапии, можно отнести высокую степень тяжести и значительную длительность псориаза, а также указание в анамнезе на недостаточную чувствительность к предшествующим методам лечения (фототерапия, метотрексат).

### 3.2.1. Оценка безопасности терапии

Развитие нежелательных реакций на фоне монотерапии апремиластом регистрировалось у 17 (50%) больных (Кубанов и соавторы, 2020).

Большинство побочных эффектов были выявлены в течение первых 2 недель наблюдения: головные боли у 7 (31,8%) пациентов, диарея у 6 (27,3%), тошнота у 5 (22,7%), головокружение у 2 (9,1%), носовые кровотечения у 2 (9,1%) (Рисунок 39).

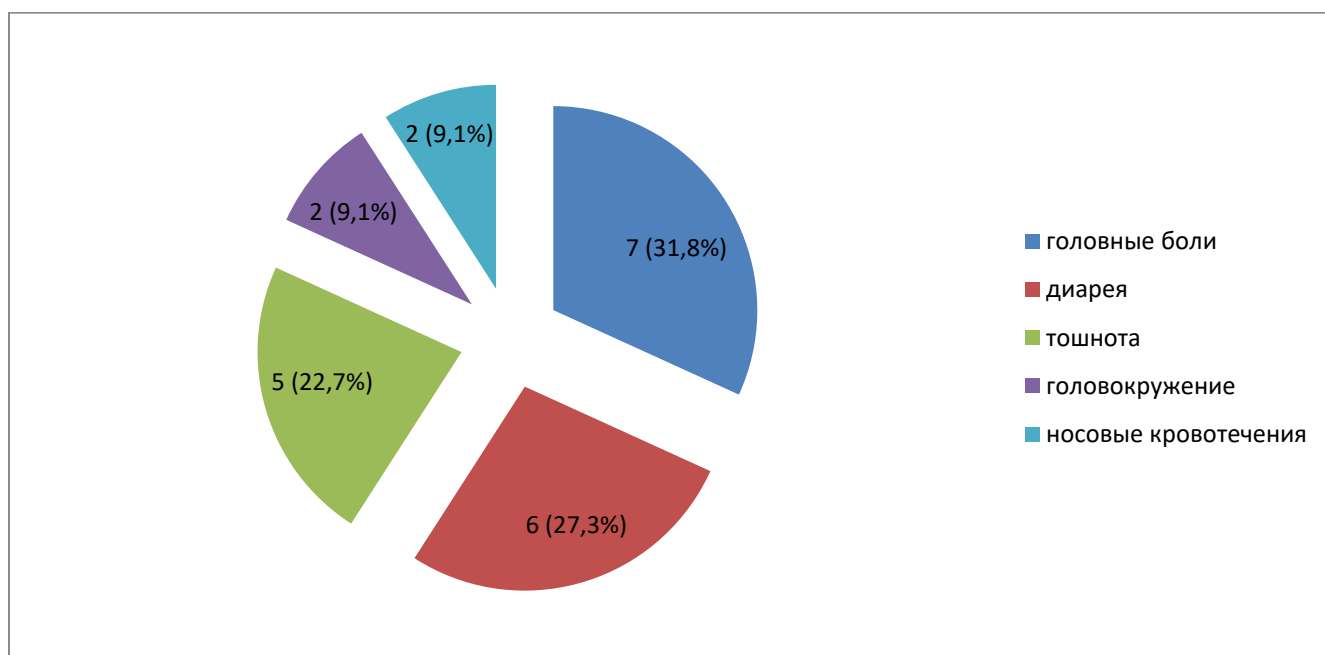


Рисунок 39 - Нежелательные реакции на терапию апремиластом у больных псориазом, в %

Наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, преходящие, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии. Таким образом, можно сделать вывод о хорошей клинической переносимости терапии апремиластом.

### **3.2.2. Динамика лабораторных показателей крови в процессе терапии**

Для анализа выраженности воспалительного процесса определялись СОЭ и содержание С-реактивного белка в сыворотке крови. Также оценивали уровень глюкозы и ферментов печени (АЛТ и АСТ), показатели липидного обмена – уровень триглицеридов (ТГ), холестерин-липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и общего холестерина в крови, рассчитывался индекс атерогенности. Оценивались показатели клинического анализа крови (Таблица 4).

Таблица 4 - Динамика лабораторных показателей больных псориазом на фоне терапии апремиластом

Показатель	До лечения, М±m (min – max)	После лечения, М±m (min – max)
<b>Клинический анализ крови</b>		
Гемоглобин, г/дл	14,5±1,5 (12,0 – 17,1)	14,7±1,3 (12,0 – 17,5)
Лейкоциты, 10*9/л	7,4±2,3 (4,0 – 12,9)	6,9±2,2 (4,0 – 11,1)
Тромбоциты, 10*9/л	273,4±76 (150 – 461)	347,8±54,6 (157 – 400)
СОЭ, мм/час	18,69±19,08 (2 – 59)	
<b>Биохимический анализ крови</b>		
СРБ, мг/л	7,76±12,81 (1,3 – 43,2)	1,2±1,9 (0,1 – 26,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,3 (4,0 – 11,6)	5,1±0,7 (3,9 – 6,0)
АЛТ, Ед/л	31,3±34,0 (72 – 204,9)	23,5±9,0 (10,9 – 46,2)
АСТ, Ед/л	23,1±13,1 (10,1 – 84,6)	19,9±5,4 (14 – 34,9)
ТГ, ммоль/л	1,3±0,8 (0,3 – 3,3)	1,4±0,9 (0,4 – 4,9)
ЛПНП, ммоль/л	2,6±1,3 (1,3 – 8,6)	2,3±0,7 (0,9 – 3,5)
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,8 (0,9 – 5,4)	1,5±0,4 (0,9 – 2,6)
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±1,3 (2,4 – 7,6)	4,4±1,0 (2,7– 6,8)
Индекс Атерогенности	2,7±0,9 (1,2 – 4,9)	1,8±0,9 (0,5 – 4,0)

По данным лабораторных анализов до начала терапии в клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз у 1 (2,9%) больного, лейкоцитоз у 4 (11,8%), ускорение СОЭ – у 7. Другие гематологические показатели определялись в пределах допустимых значений. К 26 неделе терапии лейкоцитоз сохранялся у 1 (2,9%) больного, показатели СОЭ на фоне терапии не пришли к показателям нормы. Все остальные показатели периферической крови находились в пределах допустимых значений. Однако статистически значимых изменений получено не было (Кубанов и соавторы, 2018).

В биохимическом анализе крови исходно повышение уровня СРБ отмечалось у 5 больных. При этом, значения СРБ в сыворотке крови были зарегистрированы на уровне от 1,3 до 43,2 мг/л (в среднем,  $7,76 \pm 12,81$ ), при норме  $< 5$  мг/л. К 26 неделе терапии уровень СРБ снизился с  $7,76 \pm 12,81$  до  $1,2 \pm 1,9$  ( $p=0,001$ ).

Анализируя полученные результаты лабораторных исследований у больных псориазом, получавших монотерапию апремиластом, не выявлено негативного воздействия препарата на показатели общего анализа крови и биохимического анализа крови.

### **3.3. Однонуклеотидные полиморфизмы гена *PDE4D* и их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии**

Основным принципом выбора ОНП маркеров для фармакогенетических исследований стал отбор генов, участвующих в путях передачи сигнала, блокируемого препаратом апремиласт. Фермент фосфодиэстераза 4 типа кодируется геном *PDE4D*. Было выявлено, что как минимум 3 ОНП геномного региона *PDE4D* высоко ассоциированы с развитием псориаза: rs152312, rs2910829, rs12153798.

Проведена оценка влияния ОНП геномного региона *PDE4D* на эффективность терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа.

Сведения о 3 ОНП представлены в виде таблицы частот встречаемости референсного аллельного варианта (Таблица 5). Результаты проведенного исследования сопоставлены с доступными базами данных полногеномных исследований, в частности, со значениями популяционной частоты встречаемости различных аллельных вариантов в европейской популяции, анализируемой проектом «1000 геномов».

Сопоставления распределений генотипов 3 ОНП: rs152312, rs2910829, rs12153798 проведены в выборках пациентов с различной эффективностью терапии: недостаточной эффективностью ( $PASI < 50$ ), средней эффективностью

(PASI50 - PASI<75) и высокой эффективностью (PASI≥75 и выше) с использованием критерия хи-квадрат.

В результате сравнения подгрупп больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, демонстрирующих различный ответ на терапию апремиластом, статистически значимые различия для 3 ОНП геномного региона *PDE4D* определены не были. Анализ результатов показал, что частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов не отличается от частоты в контрольной популяции.

Таким образом, несмотря на то, что действие препарата апремиласт связано с селективным ингибированием внутриклеточного фермента фосфодиэстеразы 4 типа, использование полиморфизма геномного региона *PDE4D*, кодирующего этот фермент, в качестве генетического предиктора терапии апремиластом не целесообразно. Эффективность терапии апремиластом не связана с носительством высоко ассоциированных с развитием псориаза однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D* rs152312, rs2910829, rs12153798.

Таблица 5 - Частота встречаемости аллельных вариантов исследованных ОНП гена *PDE4D* у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавших терапию ингибитором фосфодиэстеразы-4 (апремилласт)

№	Геномный регион	Референсная последовательность SNP	Референсный аллельный вариант	Альтернативные аллельные варианты	PASI <50	PASI 50	PASI >75	Частота РА в объединенной группе пациентов	Частота РА в популяции Европы по данным проекта 1000 genomes
1	PDE4D	rs152312	G	(A, T)	1	1	1	1	0.9
2	PDE4D	rs2910829	A	G	0.63	0.58	0.65	0.63	0.56
3	PDE4D	rs12153798	T	C(G)	0.94	1	0.85	0.89	0.837

### 3.4. Динамика уровня цитокинов в образцах кожи и крови на фоне терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа

#### 3.4.1. Динамика уровня цитокинов в образцах кожи

Проведена оценка уровня провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$ , sCD40L, ФНО- $\alpha$  исходно и на фоне терапии в очагах пораженной кожи больных псориазом. Дополнительно проведен анализ уровня перечисленных интерлейкинов в очагах неповрежденной кожи до начала терапии.

Присутствие ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-22, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  было определено во всех представленных образцах поврежденной кожи; ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-23 обнаружены в 83 – 94 % образцов, а ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-25 - в 61 – 72 % случаев.

Наиболее высокое количественное содержание установлено для ИЛ-33 (51,45 [32,68 - 81,01] пг/мг) и ИЛ-31 (5,55 [3,60 - 21,55] пг/мг); концентрация более 1 пг/мг - для ИЛ-17F (1,43 [0,83 - 2,18] пг/мг), ИЛ-21 (1,20 [0,41 - 2,04] пг/мг) и ИЛ-22 (1,28 [0,88 - 2,01] пг/мг), медианные значения концентраций оставшихся анализируемых цитокинов находились в диапазоне 0,03 – 0,59 пг/мг: ФНО- $\alpha$  (0,59 [0,41; 1,07] пг/мг), ИЛ-1 $\beta$  (0,47 [0,39 – 1,16] пг/мг), ИЛ-4 (0,13 [0,02 – 0,3] пг/мг), ИЛ-6 (0,07 [0 - 0,25] пг/мг), ИЛ-10 (0,21 [0,06 – 0,86] пг/мг), ИЛ-17А (0,54 [0,46 - 0,69] пг/мг), ИЛ-23 (0,42 [0,26 - 0,82] пг/мг), ИЛ-25 (0,03 [0 - 0,05] пг/мг), ИНФ- $\gamma$  (0,18 [0,14 - 0,28] пг/мг), sCD40L (0,34[0,14 - 0,28] пг/мг) (Таблица 6).

Таблица 6 - Значения концентраций определяемых цитокинов в образцах поврежденной кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом до начала терапии апремиластом

Определяемые цитокины	Значения концентраций в коже пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, пг/мг (n=34)	Значения концентраций в подгруппах	
		с недостаточной эффективностью терапии, пг/мг (n=20)	с высокой эффективностью терапии, пг/мг (n=14)
ИЛ-1 $\alpha$	0,47 [0,39; 1,16]	0,43 [0,29; 0,74]	0,70 [0,41; 1,16]
ИЛ-4	0,13 [0,02; 0,30]	0,13 [0,06; 0,26]	0,13 [0,03; 0,59]
ИЛ-6	0,07 [0; 0,25]	0,06 [0; 0,14]	0,10 [0,01; 0,37]
ИЛ-10	0,21 [0,06; 0,86]	0,44 [0,16; 1,11]	0,13 [0,01; 0,29]
ИЛ-17A	0,54 [0,46; 0,69]	0,54 [0,47; 0,92]	0,54 [0,38; 0,67]
ИЛ-17F	1,43 [0,83; 2,18]	1,43 [1,04; 2,24]	1,53 [0,83; 2,12]
ИЛ-21	1,20 [0,41; 2,04]	1,66 [0,47; 2,11]	0,82 [0,11; 1,89]
ИЛ-22	1,28 [0,88; 2,01]	1,61 [0,82; 2,06]	1,13 [0,90; 1,83]
ИЛ-23	0,42 [0,26; 0,82]	0,74 [0,21; 0,84]	0,37 [0,28; 0,66]
ИЛ-25	0,03 [0; 0,05]	0,03 [0; 0,06]	0,02 [0; 0,05]
ИЛ-31	5,55 [3,60; 21,55]	5,58 [2,91; 11,71]	5,27 [4,17; 25,91]
ИЛ-33	51,45 [32,68; 81,01]	51,45 [33,53; 86,34]	50,36 [33,92; 75,40]
ИНФ- $\gamma$	0,18 [0,14; 0,28]	0,20 [0,16; 0,56]	0,16 [0,14; 0,23]
sCD40L	0,34 [0; 0,65]	0,22 [0; 0,99]	0,34 [0,13; 0,65]
ФНО- $\alpha$	0,59 [0,41; 1,07]	0,55 [0,40; 1,02]	0,65 [0,43; 1,32]



Сравнительный анализ концентраций цитокинов в коже больных псориазом, в дальнейшем продемонстрировавших различный ответ на терапию апремиластом, показал более высокие уровни для ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в коже пациентов, достигших PASI75 и выше (высокая эффективность терапии): 0,70 [0,41 - 1,16] пг/мг) и (0,10 [0,01 - 0,29] пг/мг) против (0,43 [0,29 - 0,74] пг/мг) и (0,06 [0,00 - 0,14] пг/мг) в группе больных, не достигших PASI75 (достижение PASI<75 – недостаточная эффективность терапии). Связь исходного уровня цитокинов со значениями индекса PASI на 26-ой неделе терапии характеризовалась статистически значимыми положительными коэффициентами корреляции:  $r = 0,31$  ( $p < 0,05$ ) для ИЛ-1 $\beta$  и  $r = 0,37$  ( $p < 0,025$ ) для ИЛ-6.

Одновременно с этим, в группе пациентов с недостаточной эффективностью терапии (достижение PASI<75) установлен высокий уровень ИЛ-10: 0,44 [0,16 - 1,11] пг/мг против 0,13 [0,01 - 0,37] пг/мг в группе высокой эффективности терапии (достижение PASI75 и выше). Полученные данные были подтверждены обнаружением значимого отрицательного коэффициента корреляции ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,025$ ), обратно связывающего исходный уровень ИЛ-10 в коже больных псориазом с изменением PASI на 26-й неделе терапии.

Для прочих проанализированных цитокинов различия их концентраций в образцах пораженной кожи пациентов с различным ответом на терапию апремиластом были недостаточно выражены или отсутствовали (Таблица 6), статистически значимые корреляционные взаимосвязи с достигаемыми значениями PASI не регистрировались.

В образцах неповрежденной кожи больных псориазом, полученных до начала лечения, наибольшие значения концентрации выявлены для ИЛ-33, ИЛ-31 и ИЛ-21, а минимальные значения определены для ФНО- $\alpha$ , ИЛ-25 и ИЛ-6. Наибольшие количественные значения концентрации цитокинов в образцах поврежденной кожи больных псориазом, полученных до начала терапии, определены для ИЛ-33 и ИЛ-31, минимальные значения - для цитокинов ИЛ-25, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-4 (Таблица 6).

К 14 неделе терапии наибольшие значения концентрации интерлейкинов в поврежденной коже сохранялись для ИЛ-33 и ИЛ-31. Наименьшие количественные показатели зарегистрированы у ИЛ-25, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-4. К 26 неделе терапии наибольшие значения определяются у ИЛ-33 и ИЛ-22, наименьшие – у ИЛ-25, ИЛ-6, ИЛ-31 и sCD40L (Рисунок 40).

Наблюдалось постепенное повышение концентрации интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-33 на протяжении всего наблюдения.

Концентрации 9 из 15 интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ) снизилась к 14 неделе, а затем значительно увеличилась к 26 неделе терапии, независимо от исходного уровня.

При этом наибольший рост на фоне лечения апремиластом, по сравнению с исходными данными, показывают ИЛ-33; ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4. Концентрации 4 цитокинов – ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, sCD40L – снижаются на протяжении всего исследования.

При сопоставлении концентраций в образцах поврежденной кожи, полученных исходно, и на 14 неделе терапии статистически значимые различия установлены для ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-31, ИНФ- $\gamma$ . В то же время между образцами, полученными на 14 и 26 неделях, также как и между образцами, полученными исходно, и образцами, полученными на 26 неделе различий в концентрациях цитокинов не обнаружено.

В видимо непораженных участках кожи по сравнению с пораженными участками, полученными исходно, обнаружены значимые различия концентраций цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- $\alpha$ .

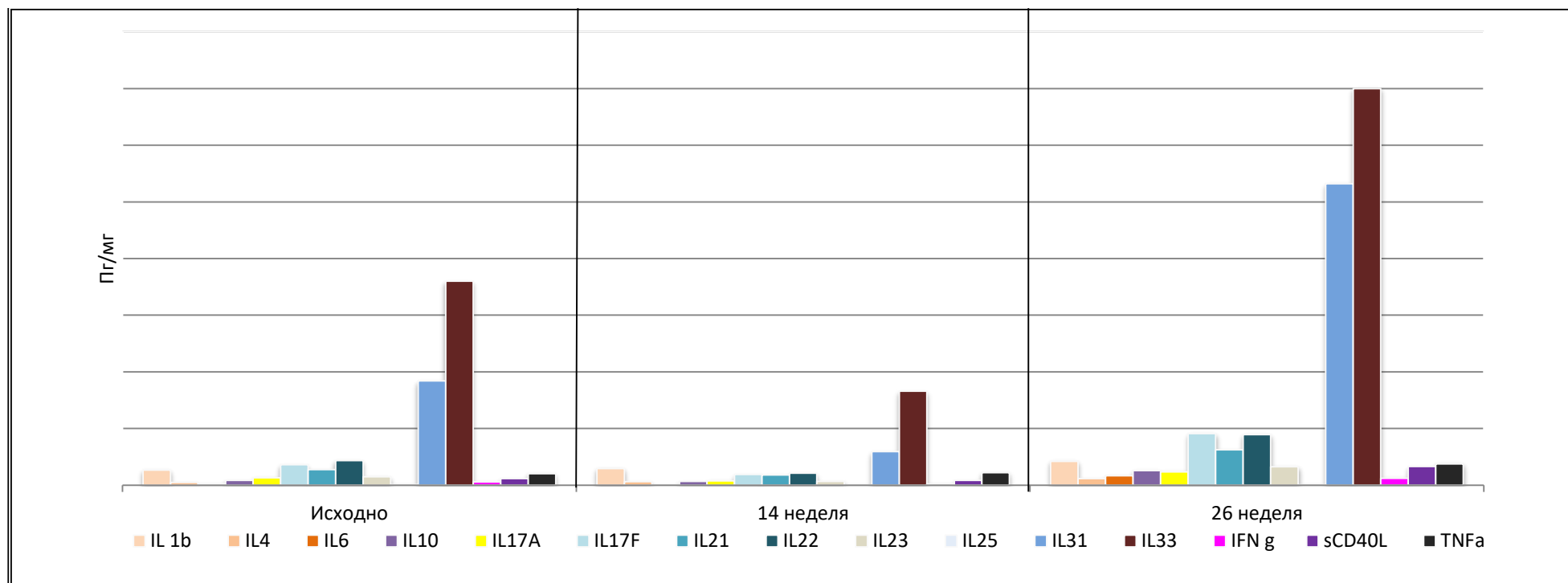


Рисунок 40 – Динамика уровня содержания цитокинов в образцах кожи на фоне терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа, в пг/мг

Корреляционный анализ концентраций отдельных цитокинов в образцах неповрежденной кожи (до начала лечения) выявил множественные положительные взаимосвязи всех определяемых в рамках работы аналитов, что свидетельствует о наличии в коже пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом организованной цитокиновой сети, в которую вовлечены все 15 определяемых в исследовании цитокинов. Данная цитокиновая сеть сохранялась и в поврежденной коже, хотя номинальные значения коэффициентов корреляции снижались по сравнению с аналогичными значениями для неповрежденной кожи.

Таким образом, проведение терапии препаратом апремиласт больных среднетяжелым и тяжелым псориазом позволяет привести содержание цитокинов, задействованных в IL-23/IL-17 пути передачи межклеточных сигналов, в очагах поражения не только к уровню видимо здоровой кожи больных.

### **3.4.2. Динамика уровня цитокинов в образцах крови**

С использованием технологии xMAP определен спектр цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25(ИЛ17E), ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$ , sCD40L, ФНО- $\alpha$  в плазме крови больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени. Образцы крови получали исходно, а также на 14 и 26 неделях терапии.

Чаще всего до начала терапии в образцах плазмы крови обнаруживалось присутствие цитокинов: ИЛ-17А (58,8%), ИЛ-17F (в 76,5% случаев), ИЛ-22 (70,6%), ИЛ-23 (52,9%), ИЛ-31(70,6%), sCD40L (70,6%), ФНО- $\alpha$  (82,4%), INF-g (52,4%). Меньше чем в половине образцов обнаруживались ИЛ-4 (47%), ИЛ-6 (47%), ИЛ-10 (41,2%), ИЛ-21 (23,5%), ИЛ-33 (47%). Цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-25 до начала терапии определялись лишь в 5,9% и 17,6% образцов, соответственно.

Наиболее высокое количественное содержание отдельных цитокинов в образцах плазмы крови больных псориазом до начала терапии было продемонстрировано для ИЛ-31 (271,28 [78,12 – 557,87] пг/мл), ИЛ-33 (69,94 [0 –

128,57] пг/мл), sCD40L (47,36 [16,57 - 71,47] пг/мл), ИЛ-17F (34,65 [19,38 – 58,23] пг/мл), ИЛ-22 (31,70 [6,15 – 50,48] пг/мл).

Наименьшие медианные значения были зафиксированы для ИЛ-1 $\beta$  (0 [0 - 0] пг/мл), ИЛ-10 (0,53 [0;14,13] пг/мл), ИЛ-21 (0 [0 - 0] пг/мл), ИЛ-25 (0 [0 - 0] пг/мл).

Концентрации от 1 до 10 пг/мл зарегистрированы для ИЛ-4 (12,65 [0 – 19,97] пг/мл), ИЛ-6 (1,23 [0 – 3,72] пг/мл), ИЛ-17А (3,50 [0- 7,93] пг/мл), ИЛ-23 (9,09 [0 – 60,47] пг/мл), ИНФ-g (5,48 [0 – 13,69] пг/мл) и ФНО-а (8,64 [6,91 – 14,15] пг/мл) (Таблица 7).

Через 14 недель терапии наибольшие значения концентрации интерлейкинов в крови сохранялись у ИЛ-31 (153,14 [0 - 218,02] пг/мл), ИЛ-17F (20,56 [0 - 42,39] пг/мл), sCD40L (23,36 [0 – 45,96] пг/мл), однако, следует отметить, что по сравнению с данными, полученными до начала терапии, их концентрация на фоне лечения апремиластом снизилась. В то же время, концентрация ИЛ-22 снизилась до значений 0 [0 – 6,88] пг/мл. У 8 цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-33, ИНФ-g) медианные значения равнялись 0 [0 - 0] пг/мл, а у ИЛ-21 0 [0 – 4,64] пг/мл. Кроме того, наблюдалось снижение уровня ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  до 3,84 [0 – 9,33] пг/мл и 3,45 [3,01 – 6,44] пг/мл, соответственно, в сравнении с исходным уровнем (Рисунок 41).

К 26 неделе терапии наибольшие абсолютные значения концентрации сохранялись у ИЛ-31 (218,4 [0 - 293,6] пг/мл). Кроме того, были обнаружены высокие значения для ИЛ-4 (15,43 [0 – 26,13], ИЛ-21 (7,90 [0 – 40,53] пг/мл). Наименьшие медианные значения, равные (0 [0 - 0] пг/мл), наблюдались для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-33, ИНФ-g, а также для ИЛ-6 (0,09 [0 – 0,60] пг/мл), ИЛ-17F (0 [0 – 22,81] пг/мл), ИЛ-22 (0,25 [0– 11,91] пг/мл), sCD40L (0 [0 – 50,57] пг/мл), ФНО- $\alpha$  (3,86 [2,66 – 5,48] пг/мл) (Рисунок 42).

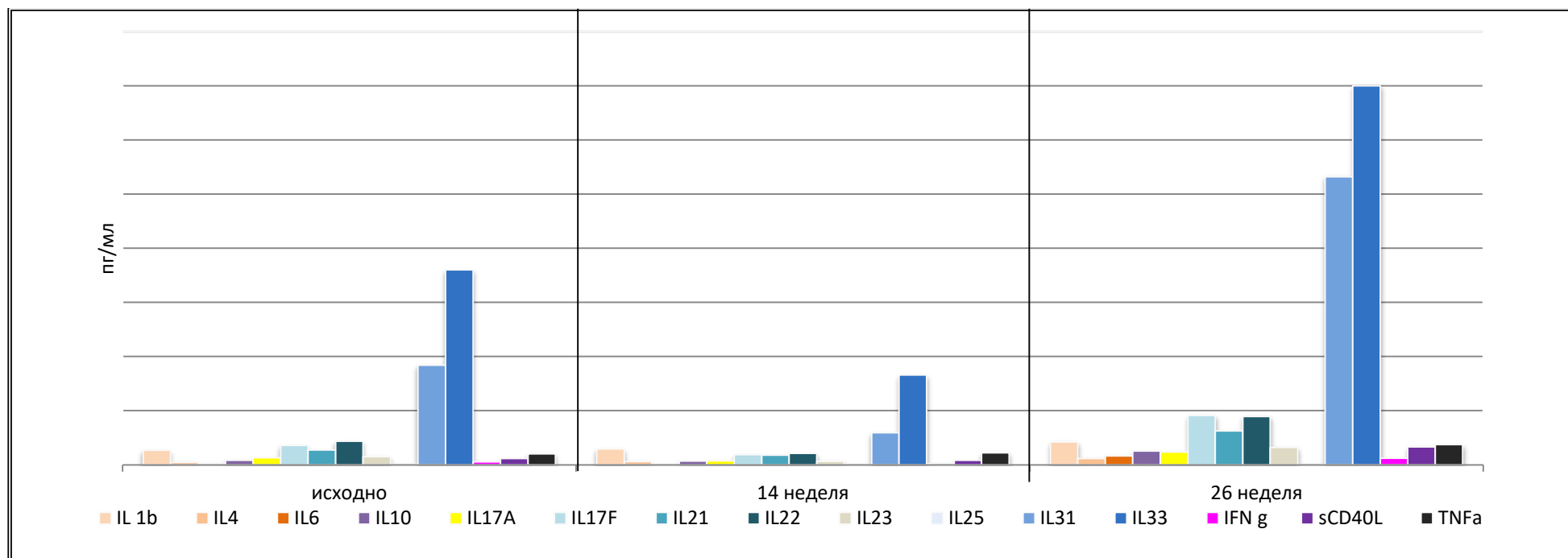


Рисунок 41 – Динамика уровня содержания цитокинов в образцах кожи на фоне терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа, в пг/мл

Таблица 7 - Значения концентраций определяемых цитокинов в образцах плазмы крови больных псориазом, в пг/мл

Определяемые цитокины	До начала терапии	14 неделя терапии	26 неделя терапии
ИЛ-1 β	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]
ИЛ-4	12,65 [0 – 19,97]	3,84 [0 – 9,33]	15,43[0 – 26,13]
ИЛ-6	1,23 [0 – 3,72]	0 [0 - 0]*	0,09 [0 – 0,60]
ИЛ-10	0,53 [0;14,13]	0 [0 - 0]*	0 [0 - 0]
ИЛ-17А	3,50 [0- 7,93]	0 [0 - 0]*	0 [0 - 0]*
ИЛ-17F	34,65 [19,38 – 58,23]	20,56 [0 - 42,39]	0 [0 – 22,81]
ИЛ-21	0 [0 - 0]	0 [0 – 4,64]	7,90 [0 – 40,53]
ИЛ-22	31,70 [6,15 – 50,48]	0 [0 – 6,88]*	0,25 [0– 11,91]*
ИЛ-23	9,09 [0 – 60,47]	0 [0 - 0]*	0 [0 - 0]
ИЛ-25	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]
ИЛ-31	271,28 [78,12–57,87]	153,14 [0 - 218,02]	218,4 [0 - 293,6]
ИЛ-33	69,94 [0 – 128,57]	0 [0 - 0]*	0 [0 - 0]*
ИНФ-γ	5,48 [0 – 13,69]	0 [0 - 0]*	0 [0 - 0]*
sCD40L	47,36 [16,57 - 71,47]	23,36 [0 – 45,96]	0 [0 – 50,57]*
ФНО-α	8,64 [6,91 – 14,15]	3,45 [3,01 – 6,44]*	3,86 [2,66 – 5,48]

\* $p < 0,05$  – при сравнении уровня цитокинов исходно и на фоне лечения

При сопоставлении концентраций в образцах плазмы крови, полученных исходно и на 14 неделе терапии, статистически значимые различия установлены для ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-33, ИНФ-γ ( $p < 0,05$ ), полученных исходно и на 26 неделе терапии – для ИЛ-17А, ИЛ-22, ИЛ-33, ИНФ-γ, sCD40L. В то же время между образцами, полученными на 14 и 26 неделях, различий в концентрациях цитокинов не обнаружено.

Таким образом, в системном кровотоке больных на фоне терапии апремиластом происходило статистически значимое снижение концентрации таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-22, ИЛ-23, ИНФ- γ, ИЛ-33.

Также отмечалось снижение уровня ИЛ-17F, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и sCD40L.

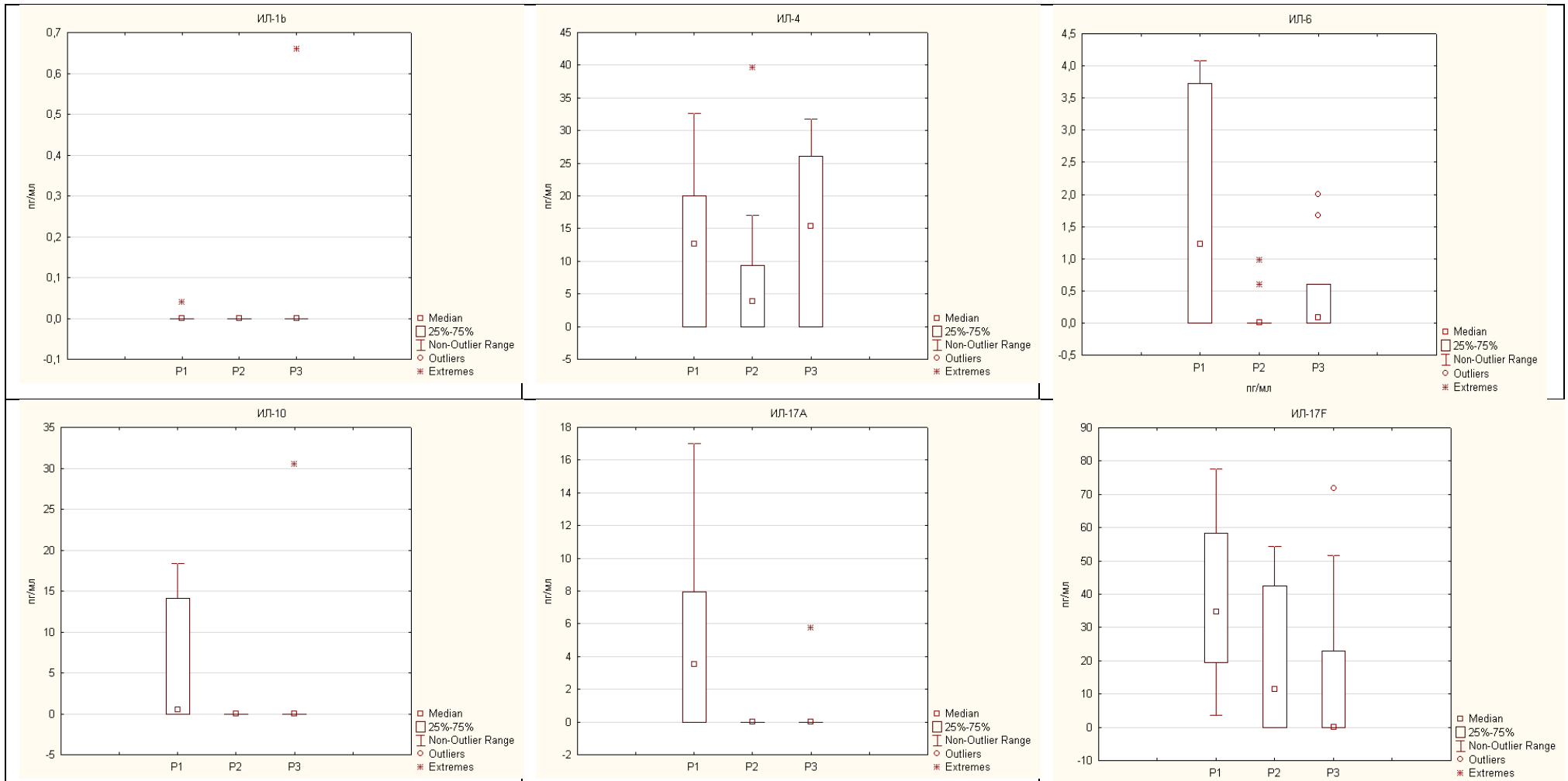
Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-31 снизилась к 14 неделе, а затем значительно увеличилась к 26 неделе терапии, независимо от исходного уровня.

Кроме того, к 26 неделе терапии значительно вырос уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-21, а уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-25 во всех образцах был равен 0 пг/мл.

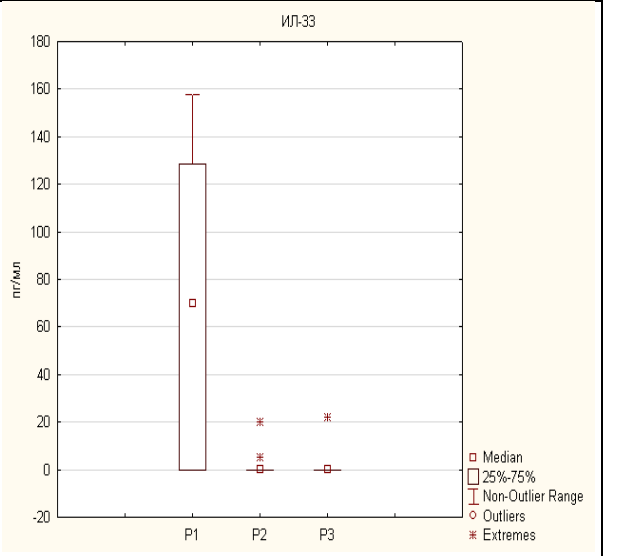
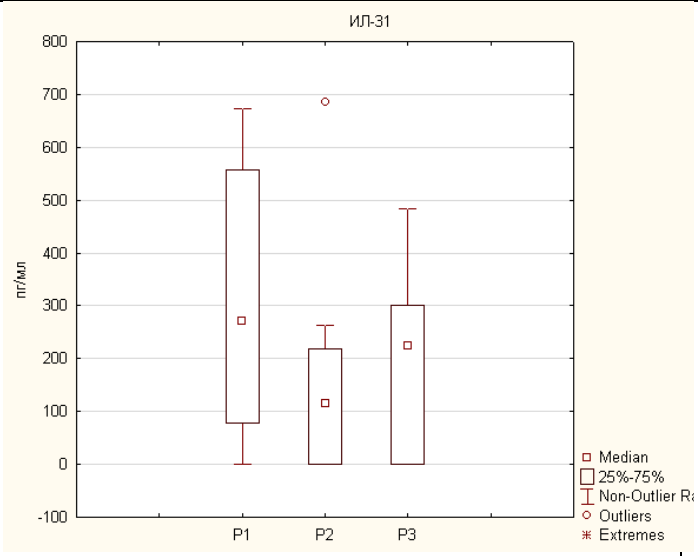
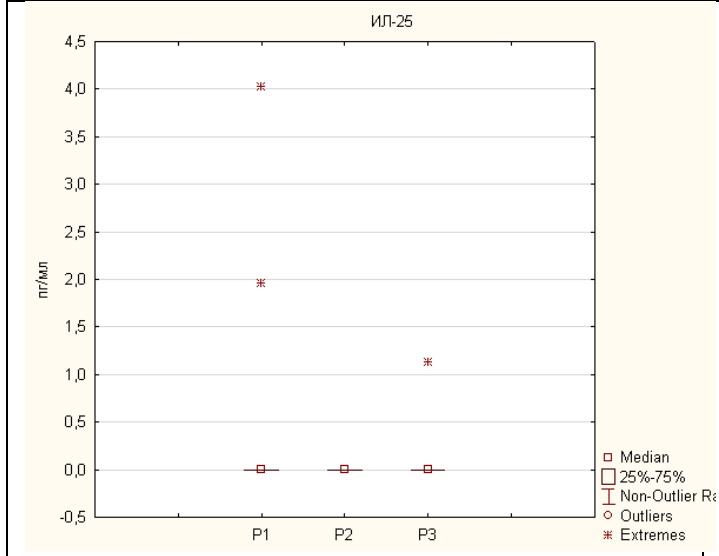
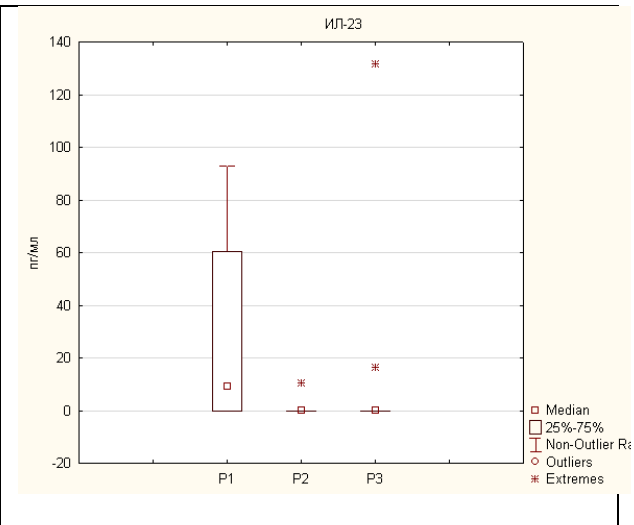
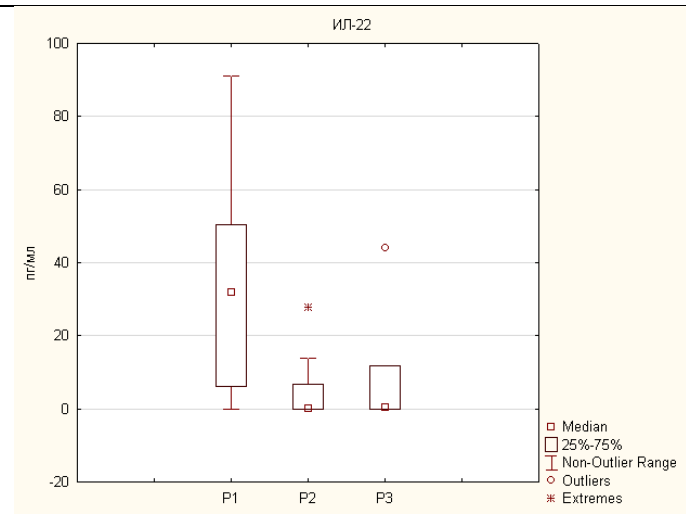
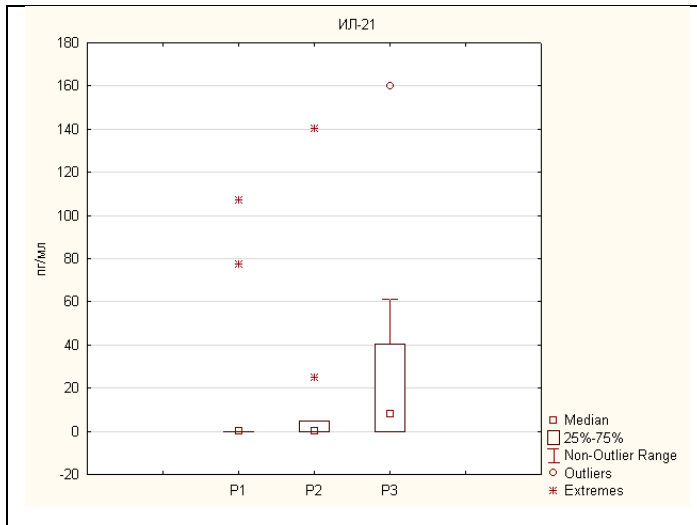
Особый интерес представляет высокий уровень ИЛ-31 в образцах плазмы крови большинства обследованных пациентов (более 70% образцов). В современной литературе активно изучается роль ИЛ-31 в патогенезе зуда таких дерматозов как атопический дерматит, красный плоский лишай, пруриго, Т-клеточные лимфомы. Данные об уровне ИЛ-31 у больных с псориазом практически отсутствуют.

Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на зуд различной степени выраженности. Выраженность зуда оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы зуда (ВАШ) в баллах от 0 до 10. У 22 (64%) пациентов отмечался умеренный зуд (от 6 до 8 баллов по ВАШ), у 10 (29%) – зуд слабой степени тяжести (от 3 до 5 баллов), у 1 (2,9%) пациента зарегистрирован зуд тяжелой степени (от 8 до 10 баллов), и у 1 (2,9%) пациента зуд отсутствовал. Однако, корреляции между интенсивностью зуда и уровнем ИЛ-31 не выявлено.





\*P1 – образцы плазмы крови до начала терапии, P2 – образцы плазмы крови к 14 неделе терапии, P3 - образцы плазмы крови к 26 неделе терапии



\*P1 – образцы плазмы крови до начала терапии, P2 – образцы плазмы крови к 14 неделе терапии, P3 - образцы плазмы крови к 26 неделе терапии

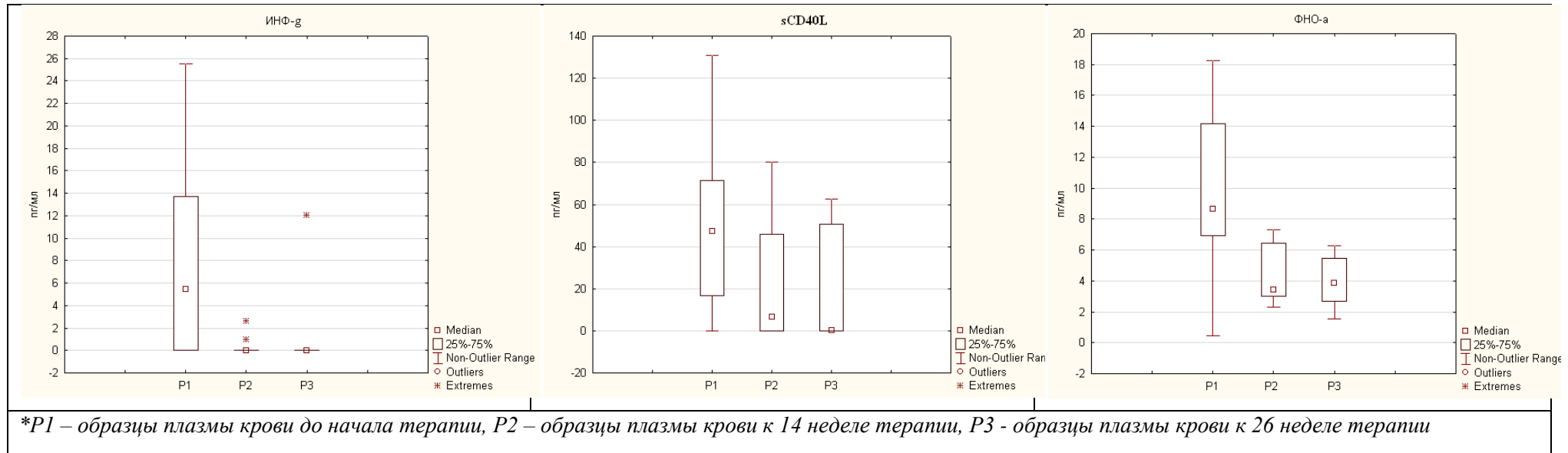


Рисунок 42 -Динамика уровня цитокинов в плазме крови больных псориазом на фоне терапии апремиластом

Дополнительно был проведен анализ содержания цитокинов в плазме крови в зависимости от результатов монотерапии апремиластом: в группе с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше) и недостаточной эффективностью терапии (PASI<75) к 14 и 26 неделям терапии.

Было установлено, что у больных псориазом, достигших PASI75 и выше отмечалось снижение уровня ИЛ-31 с 271,28 [156,51–557,87] пг/мл до 66,47 [0; 409,19] к 14 неделе, а затем - рост к 26 неделе до 112,51 [0; 354,79] пг/мл. Кроме того, у пациентов этой группы в системной кровотоке регистрировался рост противовоспалительного цитокина ИЛ-21 с 0 [0 – 0] до 2,32[0; 72,39] на 14 неделе терапии и 16,49 [0; 47,07] пг/мл – на 26 неделе.

Одновременно с этим, у пациентов с недостаточной эффективностью терапии также отмечался высокий исходный уровень ИЛ-31, который снижался с 197,50 [39,06–463,29] до 115,47 [0; 218,02] к 14 неделе, а затем вновь увеличился до 225,02 [211,7;300,31] к 26 неделе терапии.

Анализ коэффициентов корреляции содержания цитокинов в коже и плазме крови пациентов с псориазом показал отсутствие выраженной взаимосвязи между уровнем цитокинов в псориатической бляшке и системном кровотоке больного.

Дополнительно изучены уровни циркулирующих в крови цитокинов у больных среднетяжелым ( $10 \geq \text{PASI} < 20$ ) и тяжелым ( $\text{PASI} \geq 20$ ) псориазом с целью выявления взаимосвязи между степенью тяжести псориаза и уровнем определяемых цитокинов. Для этого проведен корреляционный анализ между уровнем цитокинов и значением индекса PASI.

Установлено, что, независимо от степени тяжести, у больных псориазом в крови определялся высокий уровень цитокинов ИЛ-31 (160,4 [0 - 419,1] пг/мл), sCD40L (37,6 [0 - 71,5] пг/мл), ИЛ-17F (26,6 [3,6 - 52, 5] пг/мл), ИЛ-22 (19,0 [0 – 35,5] пг/мл), ИЛ-23 (10,2 [0 - 60,5] пг/мл) ( $p < 0,025$ ). Однако, в группе больных псориазом тяжелой степени тяжести уровень этих цитокинов был значительно выше, чем в группе больных среднетяжелой степени тяжести.

### 3.5. Иммунологические и генетические предикторы ответа на терапию селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа

В качестве иммунологических предикторов рассматривались отдельные цитокины и их уровни в плазме крови или коже больных псориазом (А. А. Кубанов и соавторы, 2020).

Проведен сравнительный анализ исходных концентраций цитокинов в образцах кожи и крови, полученных до начала терапии и изменением индекса PASI к 26 неделе терапии.

Для большей части проанализированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) различия их концентраций в образцах кожи и крови больных с различной эффективностью последующей таргетной терапии были выражены незначительно или отсутствовали, а статистически значимые корреляционные взаимосвязи с достигаемыми значениями индекса PASI не регистрировались.

В то же время обнаружено, что исходный уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в образцах кожи пациентов, в дальнейшем оказавшихся в подгруппе с высокой эффективностью терапии и достигнувших  $\leq$ PASI75 к 26 неделе лечения, выше, чем у больных в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии (достижение <PASI75): 0,70 [0,41–1,16] пг/мг и 0,10 [0,01–0,29] пг/мг против 0,43 [0,29–0,74] пг/мг и 0,06 [0,00–0,14] пг/мг, соответственно. Полученные данные были подтверждены статистически значимыми положительными коэффициентами корреляции:  $r = 0,31$  ( $p < 0,05$ ) для ИЛ-1 $\beta$  и  $r = 0,37$  ( $p < 0,025$ ) для ИЛ-6.

В то же время, в подгруппе больных с недостаточной эффективностью терапии в образцах кожи выявлено более чем трехкратное превышение исходного уровня ИЛ-10 в сравнении с образцами, полученными от больных, продемонстрировавших высокую эффективность терапии апремиластом: 0,44 [0,16–1,11] пг/мг против 0,13 [0,01–0,37] пг/мг. Подтверждением этого явилось обнаружение значимого отрицательного коэффициента корреляции ( $r = -0,37$ ;  $p <$

0,025), обратно связывающего исходный уровень ИЛ-10 в биоптатах кожи с достигаемым к 26-й нед терапии изменением индекса PASI.

Полученный результат позволил рассмотреть цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в качестве возможных позитивных, а ИЛ-10 — в качестве негативного предиктора эффективности терапии апремиластом.

Для построения прогностической модели ответа на терапию проведен расчет диагностической информативности определения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. Для ИЛ-1 $\beta$  диагностическая информативность оценивалась как высокая – 2,23, в то время у ИЛ-6 она оказалась ниже порога (0,5), рекомендуемого для отбора параметров для включения в многопараметрические модели (Е.В. Гублер, 1973). Дополнительным аргументом в пользу исключения ИЛ-6 являлось обнаружение его высокой положительной корреляции с уровнями ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что делало одновременное определение обоих параметров технически избыточным.

В свою очередь, информативность использования ИЛ-10 для заявленных целей находилась на достаточном уровне - 0,89, что легло в основу определения его диагностических диапазонов и расчета соответствующих им диагностических коэффициентов (ДК) (Таблица 8).

Таблица 8 - Аналитические характеристики цитокинов кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, включенных в прогностическую модель ответа на терапию апремиластом

Цитокин	Информативность	Диапазон признака, пг/мг	Значение ДК
ИЛ-1 $\beta$	2,23	0 – 0,5	3,32
		0,5 и более	-6,38
ИЛ-10	0,89	0 – 0,15	-3,19
		0,15 и более	2,49

Практическое использование представленной двухфакторной модели предусматривает суммирование ДК, соответствующих нахождению экспериментально определенных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в указанных диапазонах, после чего значение  $\Sigma$ ДК от –3,89 и менее указывает на ожидаемо

высокую эффективность последующей терапии апремиластом (достижение PASI75 и выше), а величины выше указанного порога указывают на ожидаемо недостаточную клиническую эффективность использования апремиласта (<PASI75).

Совместный анализ цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 и их учет в рамках двухкомпонентной модели, использующей алгоритм неоднородной последовательной процедуры распознавания, позволили ретроспективно объяснить эффективность проведенной таргетной терапии у 71% включенных в исследование пациентов с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

В качестве генетических предикторов рассматривались полиморфизмы геномного региона, кодирующего ФДЭ-4 (Д.А. Вербенко и соавт., 2020). Несмотря на то, что механизм апремиласта связан с ингибированием внутриклеточного фермента фосфодиэстеразы 4 типа, наличие вариаций в ее строении, обусловленных нуклеотидными особенностями гена, не влияет на эффективность препарата. В связи с чем, рассматривать полиморфизмы геномного региона, кодирующего ФДЭ-4, в качестве возможных генетических предикторов эффективности терапии апремиластом не целесообразно.

Таким образом, полученный результат позволил построить двухфакторную предиктивную модель, призванную оптимизировать и персонализировать использование апремиласта в терапии больных псориазом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует большое количество высокоэффективных методов терапии псориаза. Однако, проблема выбора препарата остается актуальной, поскольку терапия больных псориазом нередко сопровождается неэффективностью проводимой терапии или снижением достигаемого терапевтического эффекта, развитием нежелательных реакций.

Персонализированный подход к выбору метода терапии, основанный на определении различных маркеров – предикторов эффективности терапии, сможет привести к улучшению результатов терапии, снижению возникновения побочных эффектов, оптимизации затрат на оказание медицинской помощи.

Одним из новых направлений в терапии псориаза являются селективные ингибиторы сигнальных путей. К этим препаратам относится селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа апремиласт (А.Л. Бакулев, 2017; P. Schafer, 2012; H. Li et al., 2018).

Исследование проводилось с целью разработки персонализированного подхода к терапии псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести новым классом препаратов – селективных блокаторов сигнальных путей, апремиласта. Проводился поиск возможных клинических, иммунологических и генетических предикторов эффективности терапии. Полученные данные легли в основу разработки критериев прогнозирования эффективности применения апремиласта у пациентов с псориазом.

Научная новизна заключается в изучении цитокинового профиля в крови и коже на фоне терапии апремиластом с использованием высокоточных технологий, а также в сочетании названных подходов (клинико-лабораторного определения цитокиновых профилей и медико-генетического анализа полногеномных ассоциаций), что позволило провести интегральный анализ.

Практическая значимость обусловлена полученными данными об эффективности ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа у больных псориазом с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом, отягощенным



анамнезом. Определены сроки наступления улучшения в течении кожного процесса на фоне применения апремиласта.

В ходе первого этапа исследования была оценена эффективность монотерапии апремиластом у пациентов с длительно существующим псориазом, неэффективностью системной терапии метотрексатом в анамнезе, наличием сопутствующей патологии, с поражением не только кожных покровов, но также с поражением суставов и псориатической ониходистрофией. Установлено, что первый клинический эффект от терапии апремиластом может развиваться уже через 2 недели от начала приема препарата (достижение PASI50). Достижение целевых показателей в виде достижения PASI75 и PASI90 регистрировались на 6 и 10 неделях соответственно. К 14 неделе терапии PASI50 достигли 29,4% пациентов, PASI75 и выше – 26,5%. К 26 неделе терапии PASI50 достигли 6 (17,6 %) больных, PASI75 и выше – 41,2%.

Полученные данные отличаются от результатов, представленных в международных клинических исследованиях. Так, в исследовании ESTEEM2 (С. Paul et al, 2015), к 16 неделе терапии PASI50 достигли 55,5% пациентов, а PASI75 – 28,8%. В исследовании LIBERATE (К. Reich et al, 2017) к 16 неделе терапии число пациентов, достигших PASI75, составило 39,8%, к 52 неделе - PASI75 констатирован у 47,3%.

По результатам исследования показана эффективность апремиласта в отношении псориатического артрита и псориатической ониходистрофии.

Диагноз псориатического артрита был установлен у 17 (50%) из 34 больных. При оценке активности артрита с помощью индекса DAS28 его значение уменьшилось с  $4,2 \pm 1,5$  до  $2,43 \pm 1,04$  ( $p=0,001$ ) к 26 неделе терапии. В ходе клинического исследования PALACE 1 (А. Kavanaugh et al., 2015) уменьшение DAS на 1,26 (в соответствии с критериями ответа на терапию EULAR) отмечено к 52 неделе терапии а через 156 недель лечения этот показатель, в среднем, составил 1,9.

Поражение ногтевых пластин отмечалось у 26 (76,5%) из 34 пациентов. Из них, к 14 неделе терапии снижение индекса NAPSI на 30% и выше

зарегистрировано у 7 (27%). К 26 неделе терапии снижение индекса NAPSI на 50% и выше отмечалось у 7 (27%) больных, еще у 7 (27%) – на 30%. Однако, эти показатели оказались несколько ниже, чем в опубликованных результатах субанализа данных клинических исследований ESTEEM1 и ESTEEM2 (P. Rich et al., 2016), где снижение индекса NAPSI к 16 неделе терапии составило 40%, а к 32 неделе – 60%.

У 17 (50%) больных регистрировались нежелательные явления на фоне терапии апремиластом. Большинство побочных эффектов выявлены в течение первых 2 недель наблюдения: головные боли у 7 (31,8%) пациентов, диарея у 6 (27,3%), тошнота у 5 (22,7%), головокружение у 2 (9,1%), носовые кровотечения у 2 (9,1%). Наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, преходящие, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

По данным исследований ESTEEM 1 (K. Papp et al., 2015), ESTEEM 2 (C. Paul et al., 2015), PALACE 1 (A. Kavanaugh et al., 2015), LIBERATE (K.Reich et al., 2017) среди нежелательных реакций чаще всего регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и тошнота). Выявленные нежелательные явления были преимущественно легкой степени тяжести, возникали в первые 14 дней применения препарата, купировались в сроки до 30 дней с момента начала терапии, не требовали проведения специальной терапии или отмены апремиласта. Таким образом, можно сделать вывод о хорошей клинической переносимости терапии апремиластом.

В качестве возможных причин более низкой эффективности апремиласта в реальной клинической практике следует указать неэффективность или непереносимость предшествующей системной терапии метотрексатом, а также отягощенную степень тяжести и длительностью заболевания анамнез в выборке пациентов, включенных в исследование.

Полученные результаты подтвердили актуальность основной цели настоящего исследования, направленного на поиск возможных предикторов

эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4, позволяющих персонализировать его назначение.

В качестве генетических предикторов рассматривались полиморфизмы геномного региона *PDE4D*, кодирующего ФДЭ-4 (rs152312, rs2910829, rs12153798). Несмотря на то, что механизм действия апремиласта связан с ингибированием внутриклеточного фермента фосфодиэстеразы 4 типа, наличие вариаций в ее строении, обусловленных нуклеотидными особенностями гена, не влияет на эффективность препарата. У больных, демонстрирующих различный ответ на терапию апремиластом, статистически значимые различия для 3 ОНП (rs152312, rs2910829, rs12153798) определены не были. Частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов не отличалась от частоты в контрольной популяции.

Учитывая роль в патогенезе псориаза цитокинов, в первую очередь - ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17а, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, (Dowlatshahi E et al., 2013; Lynde C et al., 2014; Sobhan M et al., 2016; Hawkes J et al., 2017), одной из задач нашей работы было изучение цитокинового профиля в крови и коже на фоне терапии апремиластом. В исследовании впервые проанализирован уровень цитокинов в образцах видимо здоровых и пораженных участков кожи больных псориазом на фоне терапии апремиластом.

В образцах плазмы крови больных псориазом чаще всего обнаруживалось присутствие цитокинов: ИЛ-17А (58,8%), ИЛ-17F (в 76,5% случаев), ИЛ-22 (70,6%), ИЛ-23 (52,9%), ИЛ-31(70,6%), sCD40L (70,6%), ФНО-а (82,4%), ИНФ-g (52,4%). Меньше чем в половине образцов обнаруживались ИЛ-4 (47%), ИЛ-6 (47%), ИЛ-10 (41,2%), ИЛ-21 (23,5%), ИЛ-33 (47%). Цитокины ИЛ-1b и ИЛ-25 до начала терапии определялись лишь в 5,9% и 17,6% образцов, соответственно.

Полученные данные согласуются с результатами, полученными в ходе проведения исследований ESTEEM2 (С. Paul et al., 2015) и PSOR-011 (М. Ohtsuki et al., 2017), где концентрации цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в плазме пациентов с псориазом были выше, чем у здоровых лиц. Поданным Abdel-Hamid MF и соавторов (2011) у больных псориазом в сравнении со здоровыми лицами

выявлен повышенный уровень цитокинов ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови. В тоже время С. Cataldi и соавторы (2019) выявили повышенные концентрации для ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  ИЛ-6 и ИЛ-17, а YJ Hwang и соавторы (2014) – для IFN- $\gamma$ , ИЛ-1RA, ИЛ-2 и ИЛ-23 в образцах крови больных псориазом в сравнении со здоровыми лицами.

На фоне терапии апремиластом в системном кровотоке больных происходило статистически значимое снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-22, ИЛ-23, ИНФ-  $\gamma$ , ИЛ-33. Полученные данные частично согласуются с результатами, опубликованными S. Garset и соавторами (2018), где отмечается снижение концентраций ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ФНО- $\alpha$  в плазме крови больных псориазом к 4 и 16 неделям терапии апремиластом, сопровождающееся клиническим улучшением.

Особый интерес представляет высокий уровень ИЛ-31 в образцах плазмы крови большинства обследованных пациентов (более 70% образцов). В современной литературе активно изучается роль ИЛ-31 в патогенезе зуда таких дерматозов как атопический дерматит, Т-клеточные лимфомы и др; данные об уровне ИЛ-31 у больных с псориазом практически отсутствуют. Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на зуд различной степени выраженности. Выраженность зуда оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы зуда (ВАШ) в баллах от 0 до 10. У 22 (64%) пациентов отмечался умеренный зуд (от 6 до 8 баллов по ВАШ), у 10 (29%) – зуд слабой степени тяжести (от 3 до 5 баллов), у 1 (2,9%) пациента зарегистрирован зуд тяжелой степени (от 8 до 10 баллов), и у 1 (2,9%) пациента зуд отсутствовал. Однако, корреляции между интенсивностью зуда и уровнем ИЛ-31 не выявлено.

Присутствие ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-22, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  было определено во всех представленных образцах поврежденной кожи; ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-23 обнаружены в 83 – 94 % образцов, а ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-25 - в 61 – 72 % случаев.

К 14 неделе терапии апремиластом в образцах пораженной псориазом кожи выявлено значимое снижение концентраций 5 цитокинов - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ17A,

ИЛ17F, ФНО $\alpha$ . Кроме того, к 14 неделе терапии зарегистрировано снижение концентрации цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, IFN- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , с последующим повышением к 26 неделе. Однако, это повышение не приводило к клиническому ухудшению.

При сопоставлении концентраций исследуемых цитокинов в пораженной коже на фоне проводимой терапии с исходным уровнем цитокинов в образцах непораженной псориазом кожи исходно выявлены различия по пяти цитокинам - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ФНО $\alpha$ , к 14 неделе наблюдалось уменьшение различий до одного – ФНО- $\alpha$ , к 26 неделе – до двух – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-31.

Сравнение концентраций цитокинов в образцах пораженной псориазом кожи, полученных на 14 и 26 неделях терапии апремиластом, с показателями кожи здоровых лиц выявило статистически значимые различия для 8 цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  ИЛ-6, ИЛ-17A ИЛ-17F, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-31), к 14 неделе - только для двух (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), а к 26 неделе – для четырех (ИЛ-22, ИЛ-33, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ).

Полученные данные согласуются с современными данными о патогенезе псориаза, в основе которого лежит ИЛ-23/ИЛ-17 путь (Chiricozzi A. et al., 2018), существенно нарушенный в коже больных псориазом и сопровождающийся повышением концентраций провоспалительных цитокинов. Различные триггеры активируют патогенный каскад реакций, что приводит к усилению синтеза провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-23, ИЛ-22, ИНФ- $\gamma$ . Эти цитокины являются основными мишенями современной терапии псориаза. Под воздействием терапии апремиластом уровень ключевых цитокинов приближается к показателям кожи здоровых людей.

При сравнительном анализе концентраций цитокинов в образцах кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, полученных исходно, и результатом последующей терапии апремиластом выявлено: в подгруппе с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше) значительное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Результаты составили 0,70 [0,41 - 1,16] пг/мг для ИЛ-1 $\beta$  и (0,10 [0,01 - 0,29] пг/мг ИЛ-6 против 0,43 [0,29 - 0,74] пг/мг) и 0,06

[0,00 - 0,14] пг/мг, соответственно, в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии. Полученные данные подтверждены значимыми положительными коэффициентами корреляции:  $r = 0,31$  ( $p < 0,05$ ) для ИЛ-1 $\beta$  и  $r = 0,37$  ( $p < 0,025$ ) для ИЛ-6, отражающими связь исходного уровня данных цитокинов со значениями индекса PASI на 26-ой неделе терапии.

С другой стороны, в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии (достижение PASI < 75) зарегистрировано значительное повышение уровня ИЛ-10: 0,44 [0,16 - 1,11] пг/мг против 0,13 [0,01 - 0,37] пг/мг в подгруппе больных, достигших PASI 75 и выше. Результаты подтверждены отрицательным коэффициентом корреляции ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,025$ ), полученным для исходного уровня ИЛ-10 в образцах кожи и изменением индекса PASI к 26-й неделе терапии.

Полученные данные позволили рассматривать цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в качестве возможных позитивных, а ИЛ-10 – в качестве негативного предиктора эффективности терапии апремиластом.

Сочетание определения цитокиновых профилей в крови и коже больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с помощью технологии хМАР и медико-генетического анализа полногеномных ассоциаций позволило сформировать двухфакторную прогностическую модель для определения возможной эффективности терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт).

В основе двухфакторной прогностической модели лежит определение иммунологических предикторов ИЛ-1 $\beta$  (позитивный предиктор эффективности терапии апремиластом) и ИЛ-10 (негативный предиктор эффективности терапии апремиластом) в образцах кожи до начала лечения.

ИЛ-6 был исключен из модели, поскольку его диагностическая информативность, необходимая для включения в многопараметрические модели, оказалась ниже рекомендуемого порога (0,5) (Е.В. Гублер, 1973). Дополнительным аргументом в пользу исключения ИЛ-6 являлось обнаружение его высокой положительной корреляции с уровнями ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что делало одновременное определение обоих параметров технически избыточным.

Практическое использование модели требует суммации диагностических коэффициентов (ДК), соответствующих нахождению определенных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в коже, полученных экспериментально. Для ИЛ-1 $\beta$  это диапазоны равны 0 – 0,5 пг/мг (ДК=3,32) и >0,5 (ДК= - 6,38); для ИЛ-10 диапазоны 0 – 0,15 (ДК= - 3,19) и >0,15 (ДК=2,49).

Значение суммы диагностических коэффициентов по двум цитокинам ( $\Sigma$ ДК) от -3,89 и менее указывает на ожидаемо высокую эффективность последующей терапии (достижение PASI75 и выше), а значения >-3,89 – на недостаточную эффективность терапии апремиластом (PASI<75). Предсказательная ценность положительного результата в рамках двухфакторной модели составляет 86%, а отрицательного — 60%.

Таким образом, наше исследование показало актуальность поиска предикторов эффективности терапии у больных псориазом и необходимость разработки персонализированного подхода. В работе показана эффективность терапии апремиластом у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести с неэффективностью терапии метотрексатом в анамнезе, изучена динамика уровня цитокинов в образцах крови и кожи, осуществлен поиск возможных генетических и иммунологических предикторов с целью разработки персонализированного подхода терапии апремиластом.

## ВЫВОДЫ

1. Апремиласт эффективен у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести при наличии поражения суставов и ногтевых пластин, наличии сопутствующей патологии (эндокринной патологии, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях ЖКТ), неэффективности предшествующей терапии метотрексатом. Достижение PASI75 и выше зарегистрировано у 41,2% пациентов.
2. В выборках пациентов с различной эффективностью терапии не были определены статистически значимые различия для ОНП rs152312, rs2910829, rs12153798 геномного региона *PDE4D*. Частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов не отличается от частоты в контрольной популяции.
3. На фоне терапии апремиластом в образцах пораженной кожи наблюдалось статистически значимое снижение концентраций 5 цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ФНО- $\alpha$ ) к 14 неделе терапии. В системном кровотоке больных на фоне терапии апремиластом происходило значимое снижение концентрации цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-22, ИЛ-23, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-33.
4. Выявлена прямая взаимосвязь между эффективностью терапии и исходным уровнем ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 в коже у больных псориазом. В подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше) значительно повышен уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (позитивные предикторы), в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью терапии (достижение <PASI75) - повышен уровень ИЛ-10 (негативный предиктор). Для построения прогностической двухфакторной модели ответа на терапию были отобраны два цитокина с высокой диагностической информативностью (ДИ): ИЛ-1 $\beta$  (ДИ 2,23) и ИЛ-10 (0,89). В основе модели лежит суммация диагностических коэффициентов (ДК), соответствующих концентрациям ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в образцах кожи ( 0 – 0,5 или  $\geq 0,5$  для ИЛ-1 $\beta$ ; 0 – 0,15 или  $\geq 0,15$  для ИЛ-10). При значениях  $\Sigma ДК \leq -3,89$



ождается высокая эффективность последующей терапии апремиластом (достижение PASI75 и выше), при значениях  $> -3,89$  - недостаточная клиническая эффективность использования апремиласта ( $< \text{PASI75}$ ). Предсказательная ценность положительного результата двухфакторной модели составляет 86%, отрицательного — 60%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определены сроки наступления улучшения в течении кожного процесса на фоне применения апремиласта. Первый клинический эффект от использования апремиласта был зафиксирован на 2 неделе терапии в виде снижения PASI на 50 % от исходного значения у 3 из 34 обследуемых пациентов. Достижение ключевых значений в виде PASI75 и выше наблюдалось уже к 6 неделе – у 3 (9%), а к 14 неделе терапии - у 9 (26,5%). Назначение апремиласта возможно при средней и тяжелой степени тяжести псориаза, наличии поражения суставов и ногтевых пластин, наличии сопутствующей патологии (эндокринной патологии, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях ЖКТ), неэффективности предшествующей фототерапии, системной терапии метотрексатом.
2. Назначение селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа апреиласт показано пациентам с псориазом ногтей. При этом, более целесообразно назначать данный вид терапии пациентам с изменением ногтевых пластин кистей и стоп в виде подногтевого гиперкератоза и симптома «масляного пятна» (признаки поражения ногтевого ложа).
3. Целесообразность терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа апреиласт возможно оценить путем определения в образцах поврежденной кожи у пациента до начала терапии уровней ИЛ-1 $\beta$  (позитивный предиктор эффективности терапии апреиластом) и ИЛ-10 (негативный предиктор) с дальнейшим использованием прогностической модели, в основе которой лежит расчет диагностических коэффициентов, соответствующих уровню указанных цитокинов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРД - аутогенная регуляторная дуга

ДК – диагностический коэффициент

ДИ – диагностическая информативность

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИФН ( IFN) - интерферон

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПУВА-терапия – фотохимиотерапия с наружным и/или пероральным применением фотосенсибилизаторов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – с-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДЭ-4 - фосфодиэстераза 4 типа

ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

BSA (Body Surface Area) - площадь поражения кожи псориазом

CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) - критерии псориазического артрита

DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) – оценка активности псориазического артрита

DAS28 (Disease Activity Score) - оценка активности периферического артрита.

DLQI (Dermatology Life Quality Index) - дерматологический индекс качества жизни

dbGAP (The database of Genotypes and Phenotypes) – база данных генов, ассоциированных с псориазом

GWAS (Genome-wide association studies) - полногеномный поиск ассоциаций

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – оценка тяжести поражения ногтевых пластин

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс определения площади поражения и оценки тяжести течения псориаза

sPGA (static Physician Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом

хМАР-технология (Multiple Analytes Profiling) – метод одновременного определения нескольких аналитов в биообразцах, основанный на лазерной проточной флуориметрии с использованием микросфер

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бакулев А.Л. и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии // Вестник дерматологии и венерологии. - 2018. - №3. - С.67-76.
2. Бакулев А. Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей - новое направление системной терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №. 5. – С. 55-62.
3. Бакулев А. Л. "Стратегия" лечение до достижения цели" при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №. 5. – С. 32-38.
4. Бакулев А. Л. и др. Таргетные лекарственные препараты в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации: число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения ответа на терапию, и затраты на его достижение // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. – №. 4 (42). – С. 58-74.
5. Баткаева Н. В., Коротаева Т. В., Баткаев Э. А. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – №. 1.
6. Вербенко Д. А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. и др. Поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью терапии селективным ингибитором клеточного фосфорилирования «апремиласт» у больных псориазом // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – №. 10. – С. 56-57.
7. Гудинова Ж.В. Заболеваемость псориазом в зависимости от региона Российской Федерации / Ж.В. Гудинова, В.А. Охлопков, Е.И. Полещук, Г.Н. Жернакова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2018. - №2. - С.85-89.
8. Знаменская Л. Ф., Егорова Ю. Ю., Зитнер С. В. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – Т. 87. – С. 13-17.

9. Знаменская Л.Ф., Резайкина А.В., Ротанов С.В., Свищенко С.И.. Оценка содержания цитокинов 6 и 8 в иммуносупрессивной терапии больных псориазом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – Т. 2. – С. 19-21
10. Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И.. Первый клинический опыт применения препарата Устекинумаб (Стелара) в терапии больных псориазом в России // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – Т. 2. – С. 48-52.
11. Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Неэффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами //Боткинские чтения. – 2020. – С. 107-108.
12. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргетной терапии //Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – №. 3. – с. 123-130.
13. Каганова Н. Л., Фриго Н. В., Кубанов А. А., Знаменская Л.Ф. Генетические аспекты псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – Т. 4. – С. 20-23.
14. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов //Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – №. 1. – С. 5-8
15. Коротаева Т. В., Насонов Е. Л., Молочков В. А. Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита //Современная ревматология. – 2013. – №. 2.
16. Корсакова Ю.Л. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта / Ю.Л. Корсакова, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 572-577.
17. Корсунская И.М. Оценка содержания интерлейкина-31 в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза / И.М. Корсунская, О.О. Мельниченко // Медицинский алфавит. - 2018. - №31. - С. 9-11.
18. Кубанов А.А. Резолюция совета российских экспертов: апремиласт ингибитор фосфодиэстеразы 4 как представитель нового класса малых молекул место в лечении среднетяжелого тяжелого псориаза и псориатического артрита /А.А. Кубанов// Современная ревматология. - 2017. - №1. - С.87-89.

19. Кубанов А. А., Богданова Е. В. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – №. 5. – С. 07-18.
20. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в российской федерации (по данным регистра) //Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – №. 1. – с. 33-41.
21. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита //Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №. 6. – С. 722-726.
22. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 73. – №. 2. – С. 81-87.
23. Кубанов А. А., Артамонова О.Г. и соавторы. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом) //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – №. 5. – С. 500-507.
24. Кубанов А. А. и др. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза //Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №. 4. – С. 33-38.
25. Кубанов А. А. и др. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации //Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №. 6. – С. 69-76.
26. Кубанов А. А. и др. Поиск новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии больных иммунозависимым заболеванием кожи - псориазом //Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №. 4. – С. 24-34.

27. Кубанов А. А., Свищенко С. И. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом //Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №. 1. – С. 54-61.
28. Кубанова А. А. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии //Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №. 1. – С. 35-47.
29. Кубанова А.А., Знаменская Л.Ф., Фриго Н.В. и др. Маркеры эффективности инфликсимаба у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. - 2011. – Т. 5. – С.64-69
30. Кунгуров Н. В. и др. Опыт эффективной терапии больных тяжелым псориазом //Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – №. 1. – С. 76-83.
31. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Опыт клинического применения апремиласта при псориатическом артрите // Современная ревматология. — 2018. — Т.12. — №3. — С. 103–108.
32. Малахова А.В., Наумова Е.А., Кокаева З.Г. Исследование полиморфных участков гена *PDE4D* ассоциированного с паническим расстройством//Сборник статей X международной НПК: высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине. — Издательство Политехнического Университета, Санкт-Петербург, 2016. — С. 27–29
33. Олисова О. Ю., Гаранян Л. Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе - новые факты //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – №. 4. – С. 214-219.
34. Олисова О. Ю., Теплюк Н. П., Пинегин В. Б. Современные методы лечения псориаза //РМЖ. – 2015. – Т. 23. – №. 9. – С. 483-484.
35. Пашкин А. Ю. и др. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36γ // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – №. 4. – С. 31-39.
36. Пашкин А. Ю. и др. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза //Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – №. 2. – С. 163-170.



37. Перламутров Ю. Н. и др. Опыт применения ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа у больных псориазом //Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – №. 4. – С. 24-29.
38. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма //Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – №. 1. – С. 9-16
39. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека //Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – №. 3. – С. 18-41
40. Смольяникова В. А., Карамова А. Э., Нефедова М. А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза //Архив патологии. – 2020. – Т. 82. – №. 1. – С. 30-37.
41. Хайрутдинов В. Р. Генетический паспорт больного псориазом //Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №. 4. – С. 14-19.
42. Хайрутдинов В. Р. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза //Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №. 4. – С. 4-8.
43. Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Иммунный патогенез псориаза //Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №. 4. – С. 20-26.
44. Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Особенности терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – №. 4. – С. 68-72.
45. Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Минеева А. А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом //Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №. 5. – С. 86-90.
46. Abdou A. G., Hanout H. M. Evaluation of survivin and NF-κB in psoriasis, an immunohistochemical study //Journal of cutaneous pathology. – 2008. – Т. 35. – №. 5. – С. 445-451.
47. Abuabara K. et al. Variation in dermatologist beliefs about the safety and effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2013. – Т. 68. – №. 2. – С. 262-269.

48. Aggarwal S. et al. dbGAPs: A comprehensive database of genes and genetic markers associated with psoriasis and its subtypes //Genomics. – 2018. – T. 110. – №. 4. – C. 240-247.
49. Ahluwalia J. et al. Phosphodiesterase 4 inhibitor therapies for atopic dermatitis: progress and outlook //Drugs. – 2017. – T. 77. – №. 13. – C. 1389-1397
50. Alzeer F., AlOtair H., Aleisa A. Epidemiology and Cutaneous Manifestations of Psoriasis in Saudi Arabia: A Narrative Review //Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. – 2022. – T. 15. – C. 347.
51. Armstrong A. W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 19. – C. 1945-1960.
52. Baltimore D. Discovering NF- $\kappa$ B //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2009. – T. 1. – №. 1. – C. a000026.
53. Banerjee S. et al. JAK–STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects // Drugs. – 2017. – T. 77. – №. 5. – C. 521-546.
54. Beghè B., Rabe K. F., Fabbri L. M. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2013. – T. 188. – №. 3. – C. 271-278.
55. Begon É. et al. Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin //European Journal of Dermatology.– 2007. – T. 17. – №. 6. – C. 497-506.
56. Bernard F. X. et al. Keratinocytes under fire of proinflammatory cytokines: bona fide innate immune cells involved in the physiopathology of chronic atopic dermatitis and psoriasis //Journal of allergy. – 2012. – T. 2012.
57. Bhalerao J., Bowcock A. M. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system //Human molecular genetics. – 1998. – T. 7. – №. 10. – C. 1537-1545.
58. Boehncke W. H. Etiology and pathogenesis of psoriasis //Rheumatic Disease Clinics. – 2015. – T. 41. – №. 4. – C. 665-675.

59. Brandrup F. Psoriasis in first-degree relatives of psoriatic twins //Acta dermatovenereologica. – 1984. – T. 64. – №. 3. – C. 220-226.
60. Campalani E. et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis //Journal of Investigative Dermatology. – 2007. – T. 127. – №. 8. – C. 1860-1867.
61. Catalog of published genome-wide association studies – <http://www.genome.gov/gwastudies>
62. Cataldi C. et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors //Inflammation Research. – 2019. – T. 68. – №. 7. – C. 557-567.
63. Chabner b. A. Et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? //The journal of clinical investigation. – 1985. – T. 76. – №. 3. – C. 907-912.
64. Chan E. S. L., Cronstein B. N. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases //Arthritis Research & Therapy. – 2002. – T. 4. – №. 4. – C. 1-8.
65. Cheng Y. D. et al. Anthranilic acid-based inhibitors of phosphodiesterase: Design, synthesis, and bioactive evaluation //Organic & Biomolecular Chemistry. – 2011. – T. 9. – №. 20. – C. 7113-7125.
66. Chiricozzi A. et al. A new therapeutic for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: apremilast //Expert review of clinical immunology. – 2016. – T. 12. – №. 3. – C. 237-249.
67. Chiricozzi A. et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis //International journal of molecular sciences. – 2018. – T. 19. – №. 1. – C. 179.
68. Christophers E. Psoriasis– epidemiology and clinical spectrum //Clinical and experimental dermatology. – 2001. – T. 26. – №. 4. – C. 314-320.
69. Gladman D. D. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome //Annals of the rheumatic diseases. – 2005. – T. 64. – №. suppl 2. – C. ii14-ii17.
70. Claudio, E., Brown, K., Park, S., Wang, H., & Siebenlist, U. BAFF-induced NEMO-independent processing of NF- $\kappa$ B2 in maturing B cells //Nature immunology. – 2002. – T. 3. – №. 10. – C. 958-965.

71. Cronstein b. N. The mechanism of action of methotrexate //Rheumatic disease clinics of North America. – 1997. – T. 23. – №. 4. – C. 739-755
72. Crowley J. et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2) //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – T. 77. – №. 2. – C. 310-317. e1.
73. Das S. et al. A powerful method to integrate genotype and gene expression data for dissecting the genetic architecture of a disease //Genomics. – 2019. – T. 111. – №. 6. – C. 1387-1394.
74. Dejardin E. et al. The lymphotoxin- $\beta$  receptor induces different patterns of gene expression via two NF- $\kappa$ B pathways //Immunity. – 2002. – T. 17. – №. 4. – C. 525-535.
75. Ding X. et al. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities //European Journal of Dermatology. – 2012. – T. 22. – №. 5. – C. 663-667.
76. Dogra S., Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future //Clinical and experimental dermatology. – 2013. – T. 38. – №. 6. – C. 573-588.
77. Dogra S., Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring //Indian dermatology online journal. – 2016. – T. 7. – №. 6. – C. 471.
78. Dowlatshahi E. A. et al. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis //British Journal of Dermatology. – 2013. – T. 169. – №. 2. – C. 266-282.
79. Edmundson W. F., Guy W. B. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists //AMA Archives of Dermatology. – 1958. – T. 78. – №. 2. – C. 200-203.
80. Edwards C. J. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3) //Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – T. 75. – №. 6. – C. 1065-1073.
81. Edwards C. J. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled

- trial (PALACE 3) //Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – T. 75. – №. 6. – C. 1065-1073.
82. Elder J. T. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology //Journal of Investigative Dermatology. – 2010. – T. 130. – №. 5. – C. 1213-1226.
83. Flytström I. et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial //British Journal of Dermatology. – 2008. – T. 158. – №. 1. – C. 116-121.
84. Foulkes A. C., Warren R. B. Pharmacogenomics and the resulting impact on psoriasis therapies //Dermatologic clinics. – 2015. – T. 33. – №. 1. – C. 149-160.
85. Galluzzo M. et al. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C\* 18: 01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy //Molecular Diagnosis & Therapy. – 2018. – T. 22. – №. 6. – C. 717-721.
86. Garcet S. et al. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – T. 142. – №. 3. – C. 1010-1013. e6.
87. Gelfand J. M. et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2005. – T. 52. – №. 1. – C. 23-26.
88. Gisondi P., Del Giglio M., Girolomoni G. Treatment approaches to moderate to severe psoriasis //International journal of molecular sciences. – 2017. – T. 18. – №. 11. – C. 2427.
89. Gladman D. D., Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program //Rheumatology. – 2011. – T. 50. – №. 1. – C. 25-31.
90. Chiricozzi A. et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis //Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – T. 131. – №. 3. – C. 677-687.

91. Chiricozzi A., Romanelli M., Panduri S., Donetti E., Prignano F. Relevance of in vitro 3-D skin models in dissecting cytokine contribution to psoriasis pathogenesis // *Journal of Histology & Histopathology*. – 2017. – T.32, - C. 893–898
92. Ghosh S., Baltimore D. Activation in vitro of NF- $\kappa$ B" by phosphorylation of its inhibitor I $\kappa$ B" // *Nature*. – 1990. – T. 344. – №. 6267. – C. 678-682.
93. Ghosh S., Hayden M. Celebrating 25 years of NF- $\kappa$ B research // *Immunological reviews*. – 2012. – T. 246. – №. 1. – C. 5.
94. Gottlieb A. B. et al. Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: a phase II open-label study // *Journal of drugs in dermatology: JDD*. – 2013. – T. 12. – №. 8. – C. 888-897.
95. Gottlieb A. B. et al. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast // *Current medical research and opinion*. – 2008. – T. 24. – №. 5. – C. 1529-1538.
96. Griffiths C. E. M. et al. Patient–dermatologist agreement in psoriasis severity, symptoms and satisfaction: results from a real-world multinational survey // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – T. 32. – №. 9. – C. 1523-1529.
97. Hadi A., Lebwohl M. Secukinumab and apremilast combination therapy for recalcitrant psoriasis // *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. – 2017. – T. 2. – №. 2. – C. 59-61.
98. Hall S. A. et al. Simultaneous detection and quantification of six equine cytokines in plasma using a fluorescent microsphere immunoassay (FMIA) // *MethodsX*. – 2015. – T. 2. – C. 241-248.
99. Hanada T. Yoshimura A // *Regulation of cytokine signaling and inflammation. Cytokine Growth Factor Rev*. – 2002. – T. 13. – C. 413-421.
100. Haustein U. F., Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2000. – T. 14. – №. 5. – C. 382-388.
101. Hayden M. S., Ghosh S. Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling // *Cell*. – 2008. – T. 132. – №. 3. – C. 344-362.

102. Hsu L., Armstrong A. W. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response //Expert review of clinical immunology. – 2013. – T. 9. – №. 10. – C. 949-958.
103. Hwang Y. J. et al. Serum levels of LL-37 and inflammatory cytokines in plaque and guttate psoriasis //Mediators of Inflammation. – 2014. – T. 2014.
104. Ighani A. et al. A comparison of apremilast monotherapy and combination therapy for plaque psoriasis in clinical practice: a Canadian multicenter retrospective study //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. – T. 78. – №. 3. – C. 623-626.
105. Ippagunta S. K. et al. Keratinocytes contribute intrinsically to psoriasis upon loss of Tnip1 function //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – T. 113. – №. 41. – C. E6162-E6171.
106. Jacobs M. D., Harrison S. C. Structure of an I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B complex //Cell. – 1998. – T. 95. – №. 6. – C. 749-758.
107. Jimenez J. L. et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors prevent cytokine secretion by T lymphocytes by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B and nuclear factor of activated T cells activation //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2001. – T. 299. – №. 2. – C. 753-759.
108. Johansen C. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated induction of interleukin 17C in human keratinocytes is controlled by nuclear factor  $\kappa$ B //Journal of Biological Chemistry. – 2011. – T. 286. – №. 29. – C. 25487-25494.
109. Julia A. et al. Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case–control collection and association with clinical subphenotypes //Human molecular genetics. – 2012. – T. 21. – №. 20. – C. 4549-4557.
110. Kagami S. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis //Journal of Investigative Dermatology. – 2010. – T. 130. – №. 5. – C. 1373-1383.
111. Kara S. et al. Identification of novel susceptibility genes associated with seven autoimmune disorders using whole genome molecular interaction networks //Journal of autoimmunity. – 2019. – T. 97. – C. 48-58.

112. Keating G. M. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis //Drugs. – 2017. – T. 77. – №. 4. – C. 459-472.
113. Kelly J. B., Foley P., Strober B. E. Current and future oral systemic therapies for psoriasis //Dermatologic clinics. – 2015. – T. 33. – №. 1. – C. 91-109.
114. Kenney, J. A. (1971). Psoriasis in the American black. In Psoriasis. Proceedings of the First International Symposium (pp. 49-52). Stanford University Press, Stanford.
115. Kim J., Krueger J. G. The immunopathogenesis of psoriasis //Dermatologic clinics. – 2015. – T. 33. – №. 1. – C. 13-23.
116. Kishimoto M. et al. Real-world use of apremilast for patients with psoriasis in Japan //The Journal of Dermatology. – 2018. – T. 45. – №. 11. – C. 1345-1348.
117. Krueger J. G. et al. Apremilast reduces IL-17F, IL-17A, IL-22, and TNF-a plasma protein levels in patients with moderate to severe plaque psoriasis: pharmacodynamic and correlative results from phase 2/3 studies //Journal of the American Academy of Dermatology. – 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA : MOSBY-ELSEVIER, 2017. – T. 76. – №. 6. – C. AB47-AB47.
118. Kubanov A. A., Solomka V. S., Karamova A. E., Verbenko D. A., Vasileva E. L., Artamonova O. G. The effect of apremilast therapy on skin cytokine levels in patients with psoriasis // Russian Open Medical Journal. – 2020. – T. 9. – №. 3. – C. 310-310.
119. Kumar N. et al. Phosphodiesterase 4-targeted treatments for autoimmune diseases //BMC medicine. – 2013. – T. 11. – №. 1. – C. 1-8.
120. Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis//Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.– 2012. – T. 26. – C.1-2.
121. Lebwohl M. G. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – T. 70. – №. 5. – C. 871-881. e30.
122. Lee E. B. et al. Adverse events associated with apremilast use and withdrawal for psoriasis in a real-world setting //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. – 2018. – T. 32. – №. 10. – C. e393-e394.



123. Li H., Zuo J., Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases //Frontiers in pharmacology. – 2018. – T. 9. – C. 1048.
124. Li K., Armstrong A. W. A review of health outcomes in patients with psoriasis //Dermatologic Clinics. – 2012. – T. 30. – №. 1. – C. 61-72.
125. Lin Z. C. et al. Topical application of anthranilate derivatives ameliorates psoriatic inflammation in a mouse model by inhibiting keratinocyte-derived chemokine expression and neutrophil infiltration //The FASEB Journal. – 2018. – T. 32. – №. 12. – C. 6783-6795.
126. Lizzul P. F. et al. Differential expression of phosphorylated NF- $\kappa$ B/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF- $\kappa$ B in response to treatment with etanercept //Journal of investigative dermatology. – 2005. – T. 124. – №. 6. – C. 1275-1283.
127. Liu Y. et al. Regulation of the psoriatic chemokine CCL20 by E3 ligases Trim32 and Piasy in keratinocytes //Journal of investigative dermatology. – 2010. – T. 130. – №. 5. – C. 1384-1390.
128. Liu Y. et al. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis //Clinical pharmacology in drug development. – 2014. – T. 3. – №. 6. – C. 456-465.
129. Lowes M. A. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells //Journal of Investigative Dermatology. – 2008. – T. 128. – №. 5. – C. 1207-1211.
130. Lynde C. W. et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – T. 71. – №.1. – C. 141-150.
131. Maurice D. H. et al. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases //Nature reviews Drug discovery. – 2014. – T. 13. – №. 4. – C. 290-314.
132. McCann F. E. 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. – T. 12. – №. 3. – C. 1-11.

133. Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – T. 58. – №. 5. – C. 826-850.
134. Michalek I. M., Loring B., John S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – T. 31. – №. 2. – C. 205-212.
135. Nair R. P. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways //Nature genetics. – 2009. – T. 41. – №. 2. – C. 199-204.
136. Nair R. P. et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis //Journal of Investigative Dermatology. – 2008. – T. 128. – №. 7. – C. 1653-1661.
137. Naldi L., Griffiths C. E. M. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks //British Journal of Dermatology. – 2005. – T. 152. – №. 4. – C. 597-615.
138. Nast A. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-short version-EDF in cooperation with EADV and IPC //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – T. 29. – №. 12. – C. 2277-2294.
139. Nisar MK. Combining secukinumab and apremilast to successfully treat refractory psoriatic skin and joint disease: a novel approach // European Journal of Rheumatology. – 2019. – T.6. - №1. – C. 60–61.
140. Ogawa K., Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020 //Journal of Dermatological Science. – 2020. – T. 99. – №. 1. – C. 2-8.
141. Ohtsuki M. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial //The Journal of dermatology. – 2017. – T. 44. – №. 8. – C. 873-884.
142. O'Shea J. J. et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases //Annals of the rheumatic diseases. – 2013. – T. 72. – №. suppl 2. – C. ii111-ii115.

143. Papp K. et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial //The Lancet. – 2012. – T. 380. – №. 9843. – C. 738-746.
144. Papp K. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1) //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2015. – T. 73. – №. 1. – C. 37-49.
145. Paul C. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2) //British Journal of Dermatology. – 2015. – T. 173. – №. 6. – C. 1387-1399.
146. Perkins N. D. et al. Distinct combinations of NF-kappa B subunits determine the specificity of transcriptional activation //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1992. – T. 89. – №. 5. – C. 1529-1533.
147. Perez-Aso M. et al. Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors //Arthritis research & therapy. – 2015. – T. 17. – №. 1. – C. 1-13.
148. Peterson G., Silfast-Kaiser A., Menter A. Systemic therapies in psoriasis //Biologic and Systemic Agents in Dermatology. – Springer, Cham, 2018. – C. 145-158.
149. Pincelli C. et al. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis //Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2018. – T. 17. – №. 8. – C. 835-840.
150. Rachakonda T. D., Schupp C. W., Armstrong A. W. Psoriasis prevalence among adults in the United States //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – T. 70. – №. 3. – C. 512-516.
151. Reich K. et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – T. 31. – №. 3. – C. 507-517.

152. Rich P. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2) //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – T. 74. – №. 1. – C. 134-142.
153. Roenigk H. H., Maibach H. I., Weinstein G. D. Use of methotrexate in psoriasis //Archives of Dermatology. – 1972. – T. 105. – №. 3. – C. 363-365.
154. Rothstein B. E. et al. Apremilast and Secukinumab Combined Therapy in a Patient With Recalcitrant Plaque Psoriasis //Journal of Drugs in Dermatology: JDD. – 2016. – T. 15. – №. 5. – C. 648-649.
155. Salskov-Iversen M. L. et al. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin //Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – T. 131. – №. 3. – C. 670-676.
156. Saurat J. H. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) //British Journal of Dermatology. – 2008. – T. 158. – №. 3. – C. 558-566.
157. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis //Biochemical pharmacology. – 2012. – T. 83. – №. 12. – C. 1583-1590.
158. Schafer P. H. et al. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1) //Journal of immunology research. – 2015. – T. 2015.
159. Schafer P. H. et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis //British journal of pharmacology. – 2010. – T. 159. – №. 4. – C. 842-855.
160. Schafer P. H. et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity//Cellular signalling.– 2014. – T. 26. – №. 9. – C. 2016-2029.

161. Schafer P. H. et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex //Cellular signalling. – 2016. – T. 28. – №. 7. – C. 753-763.
162. Schett G. et al. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases //Therapeutic advances in musculoskeletal disease. – 2010. – T. 2. – №. 5. – C. 271-278.
163. Sobell J. M. et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis //Acta dermato-venereologica. – 2016. – T. 96. – №. 4.
164. Springate D. A. et al. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study //British Journal of Dermatology. – 2017. – T. 176. – №. 3. – C. 650-658.
165. Stuart P. E. et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture //The American Journal of Human Genetics. – 2015. – T. 97. – №. 6. – C. 816-836.
166. Stuart P. E. et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci //Nature genetics. – 2010. – T. 42. – №. 11. – C. 1000-1004.
167. Takeiri A. et al. Giemsa-stained pseudo-micronuclei in rat skin treated with vitamin D3 analog, pefcalcitol //Genes and Environment. – 2017.– T. 39.– №.1. –C.1-7.
168. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – T. 76. – №. 3. – C. 377-390.
169. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – T. 76. – №. 3. – C. 393-403.
170. Taylor W. et al. Mielants, H16871531: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. vol. 54 //Arthritis Rheum. – 2006. – C. 2665-2673.
171. Tillett W. et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort //Rheumatology. – 2017. – T. 56. – №. 12. – C. 2109-2113.

172. Tsoi L. C. et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity //Nature genetics. – 2012. – T. 44. – №. 12. – C. 1341-1348.
173. Tsoi L. C. et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci //Nature communications. – 2015. – T. 6. – №. 1. – C. 1-8.
174. Tsoi L.C. et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants // Nature communications. – 2017. – T. 8. – №. 15382
175. Tsuruta D. NF- $\kappa$ B links keratinocytes and lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis //Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. – 2009. – T. 3. – №. 1. – C. 40-48.
176. Verbenko D. A., Verbenko, D. A., Karamova, A. E., Artamonova, O. G., Deryabin, D. G., Rakitko, A., Chernitsov, A., Kubanov, A. A. Apremilast pharmacogenomics in Russian patients with moderate-to-severe and severe psoriasis //Journal of personalized medicine. – 2020. – T. 11. – №. 1. – C. 20.
177. Vestergaard C. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced CTACK/CCL27 (cutaneous T-cell-attracting chemokine) production in keratinocytes is controlled by nuclear factor  $\kappa$ B //Cytokine. – 2005. – T. 29. – №. 2. – C. 49-55.
178. Vujic I. et al. Apremilast in psoriasis-a prospective real-world study //Journal of Investigative Dermatology. – 2017. – T. 137. – №. 10. – C. S195.
179. Warren R. B. et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis //Journal of Investigative Dermatology. – 2008. – T. 128. – №. 8. – C. 1925-1929.
180. Warren R. B. et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms //British Journal of Dermatology. – 2009. – T. 160. – №. 2. – C. 438-441.
181. Wcisło-Dziadecka D. et al. Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors //Dermatologic Therapy. – 2017. – T. 30. – №. 6. – C. e12555.

182. Weinstein G. D., McCullough J. L., Ross P. A. Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis //Journal of Investigative Dermatology. – 1985. – T. 85. – №. 6. – C. 579-583.
183. Wells A. F. et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial //Rheumatology. – 2018. – T. 57. – №. 7. – C. 1253-1263.
184. Wen A. Y., Sakamoto K. M., Miller L. S. The role of the transcription factor CREB in immune function //The Journal of Immunology. – 2010. – T. 185. – №. 11. – C. 6413-6419.
185. Woodrow J. C., Ilchysyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis //Journal of medical genetics. – 1985. – T. 22. – №. 6. – C. 492-495.
186. Wu A. et al. Safety/tolerability and pharmacokinetics of multiple oral doses of apremilast in healthy male subjects //CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS. – 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA : NATURE PUBLISHING GROUP, 2012. – T. 91. – C. S26-S26.
187. Zaba L. C., Krueger J. G., Lowes M. A. Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin //Journal of Investigative Dermatology. – 2009. – T. 129. – №. 2. – C. 302-308.
188. Zhang Z. et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials //BMJ open. – 2017. – T. 7. – №. 3. – C. e012567.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. Стандартизированные клинические индексы и шкалы

1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) - Индекс оценки тяжести и распространенности псориаза (Таблица А.1).

Расчет индекса PASI (Кубанов А.А. и соавторы, 2016) представляет собой композитную оценку эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади (S) псориатической бляшки. Для расчета PASI весь кожный покров условно разделяют на четыре области: голова (г), туловище (т), руки (р), ноги (н). Для каждой из них оценивают:

1. Площадь псориатического поражения кожи – (S) (определяют сначала в % из расчета – на голове 1 ладонь пациента соответствует 10% поражения кожи, на туловище – 3,3%, на руках – 5%, на ногах – 2,5%, а затем в баллах – 0 – нет псориаза, 1 – псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 – псориазом поражено от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69 %, 5 – от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%).

2. Эритему, инфильтрацию и шелушение определяют в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная.

Формула расчета:

$$\text{PASI} = [0,1 \times (\text{Эг} + \text{Иг} + \text{Шг}) \times \text{S}] + [0,2 \times (\text{Эр} + \text{Ир} + \text{Шр}) \times \text{S}] + [0,3 \times (\text{Эт} + \text{Ит} + \text{Шт}) \times \text{S}] + [0,4 \times (\text{Эн} + \text{Ин} + \text{Шн}) \times \text{S}]$$

Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени заболевания; 10–19 баллов – среднетяжелой; 20–72 – тяжелой.



Таблица А.1 - Индекс площади поражения псориазом (PASI)

Строка	Размер поражения псориазом	Голова/шея	Верхние конечности	Туловище	Нижние конечности
1.	Площадь поражения по размеру ладони:				
2.	Показатели площади поражения по размеру ладони	x10 _____	x5 _____	x3,33 _____	x2,5 _____
3.	Умножьте показатель строки 1 на показатель строки 2. Площадь поражения в %:				
4.	Площадь (Отметьте (x) только ОДИН ответ:  Оценка площади в баллах (производная)	% ППТ <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> >0-9% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> 90-100%  _____	% ППТ <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> >0-9% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> 90-100%  _____	% ППТ <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> >0-9% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> 90-100%  _____	% ППТ <input type="checkbox"/> 0% <input type="checkbox"/> >0-9% <input type="checkbox"/> 10-29% <input type="checkbox"/> 30-49% <input type="checkbox"/> 50-69% <input type="checkbox"/> 70-89% <input type="checkbox"/> 90-100%  _____
<b>Оценка с использованием ключевых слов</b>		<b>Голова/шея</b>	<b>Верхние конечности</b>	<b>Туловище</b>	<b>Нижние конечности</b>
5.	Эритема (0-4)				
6.	Уплотнение (0-4)				
7.	Шелушение (0-4)				
8.	Общее количество баллов 5-7:				
9.	Умножьте показатель строки 4 на показатель строки 8				
10.	Показатели площади:	x0,1	x0,2	x0,3	x0,4
11.	Умножьте показатель строки 9 на показатель строки 10:				

2. BSA (**B**ody **S**urface **A**rea, %) – общая площадь поражения кожи псориазом (Таблица А.2).

Расчет BSA производят при помощи правила «ладони»: 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади кожи. Расчеты проводятся исходя из того, что площадь кожного покрова головы составляет 10%, верхних конечностей — 20%, туловища — 30%, нижних конечностей — 40% от общей поверхности кожи человека (Кубанов А.А. и соавторы, 2016).

Таблица А.2 - Индекс общей площади поражения кожи псориазом (BSA)

Размер поражения псориазом	Голова/шея	Верхние конечности	Туловище	Нижние конечности	Сумма
Площадь поражения по размеру ладони:					

3. sPGA (static **P**hysician's **G**lobal **A**ssessment) – статистическая шкала оценки тяжести псориаза врачом (Таблица А.3).

Индекс складывается из суммы баллов оценки инфильтрации очагов и одного из превалирующих критериев (эритема и шелушение).

Таблица А.3 - Оценка тяжести псориаза по шкале sPGA

Баллы	Степень проявления	Расшифровка степеней
0	Отсутствие проявлений.	Инфильтрация бляшки равна 0 (отсутствует возвышение очага над поверхностью здоровой кожи); Шелушение 0 (отсутствует); Эритема 0 (остаточная поствоспалительная гиперпигментация или гипопигментация).

## Продолжение Таблицы А.3

1	Минимальная	Инфильтрация +/- (незначительное возвышение очага над поверхностью здоровой кожи); Шелушение +/- (поверхностное шелушение с белесоватым оттенком); Эритема достигает средней степени (определяется бледно-розовая окраска).
2	Средняя	Инфильтрация слабая (определяется слабое возвышение очага над поверхностью здоровой кожи, типично наличие нечетких краев); Шелушение четкое (частичное шелушение очагов); Эритема достигает средней степени (определяется красная окраска).
3	Умеренная	Инфильтрация средняя (умеренное возвышение очагов, очаги с неровными краями); Шелушение крупнопластинчатое, покрывающее большую часть очагов; Эритема умеренная (определяется красная окраска).
4	Тяжелая	Инфильтрация значительная (заметное возвышение очагов, очаги с четкими краями); Шелушение - крупнопластинчатое (преобладает крупнопластинчатое, неравномерное шелушение, покрывающее большую часть или все очаги); Эритема тяжелая (очень яркая).
5	Очень тяжелая	Инфильтрация значительно выраженная (очень заметное возвышение очагов с четкими краями); Шелушение - обильное крупнопластинчатое (преобладает крупнопластинчатое, стойкое шелушение, покрывающее большую часть очагов; грубая поверхность очагов); Эритема ярко выраженная (от малинового до темно-красного цвета).
<b>Оценка очагов поражения псориазом по шкале sPGA=</b>		

4. DLQI (**D**ermatology **L**ife **Q**uality **I**ndex) - дерматологический индекс качества жизни (Таблица А.4).

Оценивается при помощи анкетирования пациентов (форма из 10 вопросов) с результатом, выраженным в баллах от 0 до 30. Чем больше показатель, тем более отрицательное воздействие оказывает заболевание на качество жизни. Для расчета индекса суммируются баллы за каждый вопрос. Ответ оценивался по шкале от 0 до 3 баллов: положительный ответ - 3 балла, отрицательный – 0 баллов.

Итоговый показатель, с помощью которого определяют степень влияния дерматологического заболевания на жизнь пациента, варьирует от 0 до 30 баллов, где:

- 0-1 баллов – дерматоз не влияет на качество жизни пациента;
- 2-5 баллов – незначительное влияние на качество жизни пациента;
- 6-10 баллов – умеренно влияет на качество жизни пациента;
- 11-20 баллов – очень сильное влияние на качество жизни пациента;
- 21-30 баллов – чрезвычайно сильное влияние на качество жизни пациента.

Таблица А.4 - Дерматологический индекс качества жизни

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится

## Продолжение Таблицы А.4

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?	<input type="checkbox"/> Сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Не беспокоило	Ко мне не относится
8. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится
10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?	<input type="checkbox"/> Очень сильно <input type="checkbox"/> Достаточно сильно <input type="checkbox"/> Незначительно <input type="checkbox"/> Нет	Ко мне не относится

5. Индекс NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) - индекс тяжести псориаза ногтей (Таблица А.5).

При оценке данного индекса ногтевая пластина делится на четыре квадранта, в границах которых оценивается наличие изменений, характерных для повреждения матрицы или ногтевого ложа ногтевой пластины. К признакам поражения матрицы ногтевой пластины относят: точечные углубления, лейконихия, красные точки в ногтевой лунке и крошение.

К признакам поражения ногтевого ложа относят масляные пятна, подногтевой гиперкератоз, онихолизис, продольные геморрагии.

Наличие изменений во всех четырех квадрантах в сумме дает 4 балла, отсутствие изменений – 0 баллов. Для каждой ногтевой пластины необходимо суммировать баллы поражения ногтевого ложа и ногтевого матрикса. Общее количество баллов для каждой ногтевой пластины варьирует от 0 до 8. Диапазон изменений индекса тяжести псориаза ногтей на стопах и кистях от 0 до 160 баллов, только на стопах или кистях – от 0 до 80.

Таблица А.5 - Индекс NAPSI

Поражённая ногтевая пластинка	Шкала для оценки ногтевого матрикса	Шкала для оценки ногтевого ложа	ИТОГО	Оценочная шкала
<b>Правая кисть</b>				
1 ногтевая пластинка – ногтевая пластинка мизинца				0 = отсутствуют проявления 1 = имеются в одном квадранте ногтевой пластинки 2 = имеются в двух квадрантах ногтевой пластинки 3 = имеются в трёх квадрантах ногтевой пластинки 4 = имеются в четырёх квадрантах ногтевой пластинки
2 ногтевая пластинка-ногтевая пластинка безымянного пальца				
3 ногтевая пластинка – ногтевая пластинка среднего пальца				
4 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка указательного пальца				
5 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка большого пальца				
<b>Левая кисть</b>				
1 ногтевая пластинка – ногтевая пластинка мизинца				0 = отсутствуют проявления 1 = имеются в одном квадранте ногтевой пластинки 2 = имеются в двух квадрантах ногтевой пластинки 3 = имеются в трёх квадрантах ногтевой пластинки 4 = имеются в четырёх квадрантах ногтевой пластинки
2 ногтевая пластинка-ногтевая пластинка безымянного пальца				
3 ногтевая пластинка – ногтевая пластинка среднего пальца				
4 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка указательного пальца				
5 ногтевая пластинка- ногтевая пластинка большого пальца				

6. Индекс DAS28 (**Disease Activity Score**) - оценка активности периферического артрита.

Рассчитывается по формуле, включающей число припухших и болезненных суставов, скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену) и общую оценку активности артрита пациентом, согласно визуальной аналоговой шкале в мм.

$$\text{DAS28-СОЭ} = 0,56 \times (\sqrt{28\text{ЧБС}}) + 0,28 \times (\sqrt{28\text{ЧПС}}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times (\text{ОЗП}),$$

где ЧБС – число болезненных суставов из 28, ЧПС – число припухших суставов из 28, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОЗП – общая оценка заболевания пациентом, ВАШ, мм.

При значениях  $\text{DAS28} > 5,1$  активность псориатического артрита оценивалась как высокая;  $5,1 \geq \text{DAS} 28 > 3,2$  - умеренная активность псориатического артрита;  $\text{DAS28} \leq 3,2$  - низкая активность псориатического артрита;  $\text{DAS28} < 2,6$  – ремиссия.

Критерии ответа на терапию EULAR:

1. Нет ответа – уменьшение DAS по сравнению с исходным на  $\leq 0,6$
2. Удовлетворительный ответ – изменение DAS между от  $>0,6$  до  $\leq 1,2$ .
3. Хороший ответ – уменьшение DAS на  $> 1,2$ .

7. Критерии Американской коллегии ревматологов PsARC (**P**soriatic **A**rthritis **R**esponse **C**riteria)

Для мониторинга эффективности терапии у больных псориатическим артритом с преимущественным поражением периферических суставов используют критерий (PsARC **P**soriatic **A**rthritis **R**esponse **C**riteria)

1. число болезненных суставов (из 68)
2. число припухших суставов (из 66)



3. общая оценка активности врачом по 5-ти балльной шкале - «отлично» – 1, «хорошо» – 2, «удовлетворительно» – 3, «плохо» – 4, «очень плохо» – 5

4. общая оценка активности больным по 5-ти балльной шкале Likert-«отлично» – 1, «хорошо» – 2, «удовлетворительно» – 3, «плохо» – 4, «очень плохо» – 5.

Улучшение:

1. уменьшение общей оценки активности псориатического артрита пациент/врач на  $\geq 1$  пункт

2. уменьшение число болезненных суставов/число припухших суставов на  $\geq 30\%$ .

Ухудшение:

1. увеличение общей оценки активности псориатического артрита пациент/врач на  $\geq 1$  пункт

2. увеличение число болезненных суставов/число припухших суставов  $\geq 30\%$ .

Ответ на терапию:

1. улучшение двух из четырех указанных критериев, причем один из них – число болезненных суставов или число припухших суставов.

2. не допускается ухудшение ни одного из показателей.

Оценка эффективности предпринятой терапии у больных псориатическим артритом осуществляется в сроки, предусмотренные индивидуально для каждого лекарственного препарата.

8. Индекс DAPSA (**D**isease **A**ctivity **I**ndex for **P**soriatic **A**rthritis) – оценка активности псориатического артрита.

Для расчета данного индекса оценивают 68 болезненных и 66 припухших суставов, при этом дистальные межфаланговые суставы стоп не учитывают. Оценивают височно-нижнечелюстные, грудино-ключичные, ключично-акромиальные, плечевые, локтевые, лучезапястные суставы, 1–5-е пястно-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2–5-е проксимальные межфаланговые, 2–5-е

дистальные межфаланговые суставы кистей, тазобедренные (оценивают только боль при пассивных движениях), коленные, голеностопные, суставы предплюсны, 1–5-е плюсне-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2–5-е проксимальные межфаланговые.

Формула для расчета индекса:

$$DAPSA = ЧБС/68 + ЧПС/66 + ОБП(ВАШ, см) + ОЗП(ВАШ, см) + СРБ(мг/дл)$$

Пороговые значения:  $DAPSA > 28$  - высокая активность, 15–28 – умеренная, 5–14 – низкая, 0–4 – ремиссия.

### 9. Интенсивность зуда

Определялась больными с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (от 0 до 10 баллов):

отсутствие зуда — 0 баллов,

слабый зуд — 1—3 балла,

умеренный — 4—7 балла,

выраженный — 8—10 баллов.

Выраженность зуда (оценивается пациентом):

Отсутствие зуда

Очень сильный зуд

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

