

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Хотко Алкес Асланчериевич

**Оптимизация выбора системной терапии тяжелых форм псориаза в
соответствии с индивидуальными клинико-иммунологическими
характеристиками пациентов**

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Мурашкин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор
Круглова Лариса Сергеевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Определение.....	18
1.2 Эпидемиология, распространенность и заболеваемость	19
1.3 Иммунопатогенез	22
1.3.1 Т-клетки.....	24
1.3.2 Дендритные клетки	26
1.3.3 Нейтрофилы	29
1.3.4 Тучные клетки	30
1.3.5 Естественные клетки-киллеры (НК) и Т-клетки с функциями естественных киллеров (НКТ-клетки)	31
1.3.6 Врожденные лимфоидные клетки	32
1.3.7 Кератиноциты	32
1.3.8 Основные цитокины при псориазе	34
1.3.9 Роль провоспалительных медиаторов как регуляторов межклеточного взаимодействия.....	43
1.3.10 Активаторы дендритных клеток	44
1.3.11 Этапность патогенных каскадов.....	50
1.4 Цели лечения системного воспаления при псориазе.....	51
1.5 Терапевтические возможности в лечении псориаза	52
1.5.1 Генно-инженерные биологические препараты	53
1.5.2 Малые молекулы	55
1.6 Фототерапия псориаза	58
1.6.1 Механизмы действия фототерапии	58
1.6.2 Узкополосная УФБ-фототерапия с длиной волны 311 нм.....	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
2.1 Критерии отбора.....	62
2.2 Дизайн исследования	65

2.3 Описание этапов работы, распределение пациентов на группы, характер проводимого вмешательства	67
2.4 Характеристика клинических методов обследования	71
2.5 Лабораторные методы обследования пациентов	76
2.6 Инструментальные методы обследования	78
2.7 Сбор и статистическая обработка данных	78
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ СО СРАВНИТЕЛЬНОЙ	
ОЦЕНКОЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА	85
3.1 Формирование общей выборки пациентов и группы контроля	85
3.2 Клинико-статистическая характеристика общей выборки	87
3.3 Клинико-статистическая характеристика контрольной группы, определение референсных интервалов показателей клеточного иммунитета и их валидация	95
3.4 Характеристика иммунного статуса пациентов с псориазом, сравнительная оценка с контрольной группой, определение зависимости показателей клеточного иммунитета от других переменных	101
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ	
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЯ	
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА	106
4.1 Клинико-статистическая характеристика сформированных после рандомизации исследуемых групп	106
4.2 Сравнительный анализ эффективности биологической терапии у пациентов с псориазом тяжелого течения	111
4.3 Статистический анализ достигнутого за 16 недель лечения значения индекса PASI в исследуемых группах, оценка относительного риска	121
4.4 Сравнительный анализ полученных к 16 неделе иммунологических показателей со здоровой группой контроля	124

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ НА МОНОТЕРАПИЮ СИСТЕМНЫМИ ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ	128
5.1 Клинико-статистическая характеристика подгрупп, выделенных на основании улучшения индекса PASI, из общей выборки пациентов	128
5.2 Клинико-статистическая характеристика подгрупп, выделенных на основании улучшения индекса PASI, в зависимости от терапии	134
5.3 Сравнительный анализ основных показателей в зависимости от получаемой системной терапии в подгруппе «PASI <75»	140
5.4 Сравнительный анализ основных показателей в зависимости от получаемой системной терапии в подгруппе «PASI ≥75»	143
5.5 Клинико-статистическая характеристика основных показателей подгруппы «PASI <75» после курса физиотерапевтического лечения	148
5.6 Клинико-статистическая характеристика основных исследуемых показателей подгруппы «PASI ≥75» на 26 неделе наблюдения	152
5.7 Сравнительный анализ основных показателей исследуемых подгрупп «PASI <75» и «PASI ≥75» на 26 неделе наблюдения	157
5.8 Сравнительная оценка основных показателей исследуемой подгруппы «PASI ≥75» в динамике и с референсными значениями	161
5.9 Сравнительная оценка основных показателей исследуемой подгруппы «PASI <75» в динамике и с референсными значениями	178
5.10 Описание нежелательных явлений, зарегистрированных с 16 по 26 неделю исследования	193
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ПРИМЕНЯЕМОЙ РАНЕЕ ТЕРАПИИ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ.....	195
6.1 Клинико-статистическая характеристика подгрупп пациентов на момент отмены системной терапии	195

6.2 Анализ профиля безопасности применяемых препаратов за 12 месяцев наблюдения	212
6.3 Анализ иммунологических показателей, зарегистрированных при установлении факта рецидива заболевания	215
6.4 Оценка продолжительности ремиссии после отмены системного лечения ...	225
6.5 Поиск значимых факторов, влияющих на рост кумулятивного риска наступления рецидива, методом многофакторной регрессии Кокса.....	241
ГЛАВА 7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПОСРЕДСТВОМ ПОСТРОЕНИЯ МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ	245
7.1 Определение значимых предикторов, предварительная оценка качества модели логистической регрессии	245
7.2 Построение модели логистической регрессии на основании иммунологических показателей (без учета системной терапии)	249
7.3 Построение модели логистической регрессии с учетом назначаемой системной терапии	251
7.4 Определение порогового значения составленных прогностических моделей с помощью ROC-анализа	253
7.5 Внедрение полученных в ходе исследования результатов в реальную клиническую практику	255
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	270
ВЫВОДЫ	282
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	285
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	288
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	290

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием, с неясной этиологией и сложной генетической структурой. Заболевание ежегодно регистрируется у более 125 миллионов человек по всему миру, а показатель распространенности составляет приблизительно 2% – 3% населения всего земного шара [259].

В основе заболевания лежит системное воспаление, при котором за счет хронической активации врожденной и адаптивной иммунных систем происходит повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов из различных клеток, эти патогенетические механизмы порой вызывают необратимое повреждение многих тканей и органов [181, 254]. В настоящее время широкую распространенность и признание получила концепция о формировании при псориазе порочного круга воспалительного процесса, в котором ключевую роль играет сигнальный путь (ось) основных провоспалительных цитокинов IL-23/IL-17, непосредственно участвующих в иммунопатогенезе и формировании клинических проявлений заболевания. Тем не менее, все больше сведений свидетельствуют о немаловажной роли регуляторных и эффекторных клеток в развитии псориаза, в ходе которого происходит нарушение тонкого баланса Th17-/Treg-клеток, приводящее к патологическому изменению сложного иммунного гомеостаза и хронизации воспалительного процесса [33, 52, 366].

Все это порождает вопросы о детальном изучении имеющихся таргетных препаратов с позиции воздействия (как прямого, так и косвенного) на баланс ключевых иммунных клеток для понимания возможности и перспектив их использования для восстановления и поддержания иммунного равновесия. Данный терапевтический подход может не только обладать более высокой эффективностью в подавлении системного воспаления и клинических проявлений заболевания, вплоть до их полного регресса, но и приводить к совершенно новым, ранее недоступным целям терапии в виде достижения многолетней ремиссии

заболевания после отмены системного лечения или даже полного излечения в результате восстановления нормального иммунного гомеостаза. В этом плане исключительный интерес представляет проблема персонифицированного подбора системного препарата, исходя из индивидуальных особенностей пациента, в числе которых особое место занимает состояние иммунного статуса. Однако, несмотря на определенный объем накопленных научных данных по взаимодействию имеющихся генно-инженерных биологических препаратов и препаратов малых молекул с иммунными клетками при псориазе, существует множество пробелов, в частности, связанных с применением и подтверждением полученных в лабораторных условиях результатов (чаще всего на животных моделях или культурах клеток) в реальной клинической практике на большой выборке пациентов [352, 366].

Так, до сих пор остаются малоизученными закономерности динамического изменения клеточного иммунитета у пациентов, находящихся на системной терапии и после ее отмены, также нет как окончательно установленных соотношений между эффекторными и регуляторными иммунными клетками, так и границ их референтных значений, характерных для обострения и ремиссии заболевания. Подобные знания являются крайне важным звеном не только для постижения тонкостей патогенеза болезни, но и, как было описано выше, для поиска эффективных терапевтических стратегий, поскольку благодаря таким работам станет возможным разработка и внедрение в широкую медицинскую практику основанных на клинико-иммунологических особенностях пациента персонализированных алгоритмов лечения псориаза и подходов для обеспечения длительного безрецидивного периода в долгосрочной перспективе. Именно поэтому научные исследования по данной тематике являются особо актуальными.

Недостаточная изученность вышеуказанных вопросов, необходимость их комплексного научного обоснования, отсутствие обобщенных отечественных и зарубежных данных с высоким уровнем доказательной базы по представленной проблеме, а также высокая научная и практическая востребованность современных разработок в этой области, в том числе касающихся оказания

специализированной медицинской помощи пациентам с тяжелым течением псориаза – все это подчеркивает особую актуальность и значимость проведенного диссертационного исследования.

Еще одним актуальным вопросом применения генно-инженерной биологической терапии является достижение PASI 90 и PASI 100, так как именно достижение этих конечных точек позволяет добиться значимого улучшения качества жизни. На сегодняшний день в реальной клинической практике для лечения псориаза применяется 4 класса препаратов генно-инженерной биологической терапии: блокаторы ФНО- α , IL-12/23, IL-17, IL-23. Эффективность препаратов различных классов различается: на фоне применения блокаторов ФНО- α полное или практически полное очищение кожи наблюдается у около 30% пациентов, на фоне блокатора IL-12/23 – около 50%, на фоне блокаторов IL-17 у 70% пациентов, на фоне блокаторов IL-23 у более, чем 80% пациентов [8]. Таким образом, у ряда пациентов (от 70% до 30%) наблюдается либо недостаточный эффект, либо первичная неэффективность. При первичной неэффективности стратегия тактики ведения пациентов подразумевает смену препарата. Категория больных с недостаточным эффектом и ответом на ГИБТ в виде PASI 50 – PASI 75 может продолжать терапию с условием повышения эффективности, например, за счет применения комбинированных методов. Еще одна группа современных препаратов, используемая при псориазе – блокаторы внутриклеточных сигналов (малые молекулы), которые характеризуются высокой безопасностью, но недостаточным эффектом (достижение PASI50 у около 50% пациентов [8]). В этом аспекте перспективным является разработка и научное обоснование использования методов фототерапии у пациентов с псориазом на фоне недостаточного ответа на ГИБТ, а также при применении блокаторов внутриклеточных сигналов.

Степень разработанности темы исследования

На настоящий момент мировая научная литература содержит крайне ограниченные и противоречивые данные, в основном полученные на животных

моделях или культурах клеток, о закономерностях изменения показателей клеточного иммунитета у пациентов с тяжелым течением псориаза на фоне проводимого системного лечения и его отмены. Отсутствует глобальное понимание особенностей изменения количества субпопуляций лимфоцитов при применении конкретных системных агентов, а также продолжительности их действия в отношении стабилизации равновесия иммунных клеток. До сих пор не установлена окончательная роль дисбаланса Th17-/Treg-клеток в тяжести течения заболевания, не выявлены факторы риска (предикторы), влияющие на показатели клеточного иммунитета. Несмотря на новые сведения о ключевой роли эффекторных и регуляторных клеток в становлении заболевания, исследование их содержания в периферической крови не используется в повседневной практической деятельности, поскольку не регламентировано соответствующими официальными протоколами и клиническими рекомендациями по ведению пациентов с псориазом. Это связано как с отсутствием высокой доказательной базы подобного подхода к обследованию пациента, так и практического потенциала применения этих сведений для диагностики, лечения и определения прогноза заболевания. Кроме того, отсутствуют доступные научные данные, аргументирующие важность и перспективы использования показателей клеточного иммунитета при выборе той или иной терапевтической тактики. С этой точки зрения рассматриваемая в диссертации научная проблема фактически является непроработанной и неизученной.

Помимо этого, недостаточно изучены вопросы повышения эффективности генно-инженерной биологической терапии, препаратов из группы блокаторов внутриклеточных сигналов при ответе PASI 50 – PASI 75 для достижения конечной цели – чистой или практически чистой кожи.

Цель исследования

Разработка и научное обоснование подходов персонализированной тактики выбора таргетной системной терапии псориаза с учетом стратификации экспрессии показателей клеточного иммунитета, клинико-anamнестических

данных и повышение эффективности лечения при недостаточном ответе на препараты таргетной терапии.

Задачи исследования

1. Определить уровень экспрессии показателей клеточного иммунитета (CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клеток) у пациентов с псориазом и здоровых лиц старше 18 лет с учетом демографических характеристик.

2. Установить наличие взаимосвязи содержания CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клеток периферической крови с тяжестью течения псориаза и индивидуальными особенностями пациентов.

3. Определить закономерности изменения отдельных показателей адаптивного иммунитета во время обострения и ремиссии псориаза.

4. Выполнить сравнительную оценку эффективности таргетных препаратов (апремилласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб) у пациентов взрослого возраста, страдающих псориазом тяжелого течения.

5. Провести динамическую оценку показателей клеточного иммунитета на фоне системной таргетной терапии у пациентов с псориазом тяжелого течения.

6. Оценить продолжительность безрецидивного периода после отмены системной таргетной терапии у пациентов взрослого возраста с псориазом, определить факторы риска наступления обострения и влияние показателей клеточного иммунитета.

7. Проанализировать влияние дополнительного назначения фототерапии на эффективность системной таргетной терапии в нормализации иммунного гомеостаза при псориазе у пациентов с недостаточным ответом к 16 неделе лечения.

8. Изучить профиль безопасности препаратов системного действия (апремилласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб) и фототерапии у взрослых пациентов с псориазом тяжелого течения.

9. Разработать эффективную прогностическую модель с высокой предсказательной способностью, позволяющей вычислить вероятность

благоприятного исхода системной таргетной терапии у пациентов с псориазом тяжелого течения.

Научная новизна

Впервые проведена динамическая оценка показателей клеточного иммунитета у пациентов с псориазом тяжелого течения на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб) и препаратом апремиласт из группы малых молекул.

Впервые определена взаимосвязь показателей клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, с демографическими (гендерная принадлежность, возраст) и клиническими (индекс PASI, отягощенный анамнез, стаж болезни) признаками.

Впервые установлен характер и выраженность изменений показателей эффекторных и регуляторных клеток на фоне проводимого системного лечения такими препаратами, как апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб.

Впервые произведен анализ влияния и роли дополнительного назначения к системной терапии, в том числе при ее недостаточной эффективности, узкополосной УФБ-фототерапии с длиной волны 311 нм с целью нормализации баланса Th17-/Treg-клеток у пациентов с псориазом тяжелого течения.

Впервые выявлены факторы, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива псориаза, также установлена прогностическая ценность показателей клеточного иммунитета как в развитии обострения болезни, так и в определении эффективности планируемой системной терапии.

Впервые разработана и внедрена в клиническую практику прогностическая модель с высокой предсказательной способностью (98,1%),

позволяющая на основании клинико-иммунологических особенностей пациента установить вероятность наступления успешного клинического ответа к 16 неделе лечения в виде значимого снижения тяжести заболевания и нормализации показателей клеточного иммунитета.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты представляют собой принципиально новые, научно обоснованные данные, которые имеют высокую теоретическую и практическую значимость, поскольку вносят вклад в более обширное представление о характере влияния системных таргетных препаратов на эффекторные и регуляторные клетки, что крайне важно при осуществлении персонифицированного подхода к терапии и проведении дальнейших изысканий по данной теме.

В рамках работы были определены наиболее предпочтительные системные таргетные препараты, роль и целесообразность дополнительного назначения фототерапии, исходя из конкретной клинической ситуации, в том числе установленных показателей клеточного иммунитета и других индивидуальных параметров пациента. Сформированные на основании результатов диссертационной работы практические рекомендации совместно с прогностической моделью могут быть внедрены в деятельность различных лечебно-профилактических учреждений (поликлиник, стационаров и диспансеров), оказывающих помощь пациентам с псориазом тяжелого течения. Их использование позволит добиться высокой эффективности системной терапии, характеризующейся снижением тяжести течения заболевания, а также постепенной нормализацией показателей клеточного иммунитета с восстановлением и поддержанием баланса Th17-/Treg-клеток, что, в свою очередь, даст возможность обеспечить достижение пациентами длительного безрецидивного периода, в том числе после отмены лечения.

Разработанный подход может использоваться для принятия решений, касающихся рационального определения наиболее оптимальной терапевтической тактики с целью предупреждения назначения заведомо неэффективного лечения, а также для усовершенствования и разработки новых стандартизированных рекомендаций, направленных на оптимизацию имеющихся алгоритмов персонифицированного назначения системной терапии пациентам, страдающим псориазом тяжелого течения.

Методология и методы исследования

Для реализации цели и поставленных задач предварительно был проведен обширный анализ отечественной и зарубежной научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертационная работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного интервенционного проспективного исследования с соблюдением основных принципов доказательной медицины и использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Процедуры валидации референсных интервалов, разработки и определения предсказательной способности прогностической модели, лабораторной диагностики и оценки профиля безопасности проводились в соответствии с установленными международными стандартами.

Для автоматизации статистической обработки использованы пакеты статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия), позволяющие произвести соответствующие задачам исследования расчеты. Во всех случаях количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения, поэтому были использованы непараметрические тесты. Описание количественных показателей проводилось с указанием медианы и интерквартильного размаха [нижнего и верхнего квартилей: 25-й; 75-й процентиля]. Описание качественных признаков представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$. Полученные статистические данные были представлены в соответствующих разделах работы в виде таблиц, а также сопровождалась наглядными графиками и диаграммами. Результаты исследования были систематизированы и обсуждены в заключении, на их основании составлены научно обоснованные выводы и сформированы практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная прогностическая модель и созданный на ее основе калькулятор позволяют прогнозировать вероятность достижения пациентом

благоприятного терапевтического исхода системного лечения в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических особенностей и определять наиболее оптимальную терапевтическую тактику, тем самым повышая информативность и точность в системе принятия врачебных решений.

2. Сохранение высоких уровней эффекторных клеток на фоне продолжительного получения пациентом системной терапии является показанием к замене системного агента, подбор которого должен проводиться с применением разработанной прогностической модели.

3. Уровни процентного и абсолютного количества Th17-клеток находятся в прямой зависимости от тяжести течения заболевания, стажа заболевания и фактом наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза.

4. Высокая клиническая эффективность, наряду с лучшей тенденцией к нормализации содержания регуляторных и эффекторных клеток, а также наиболее продолжительным безрецидивным периодом, установлена при назначении ингибиторов IL-23: устекинумаба и гуселькумаба.

5. Обострение вульгарного псориаза характеризуется высоким содержанием Th17-лимфоцитов в периферической крови, тогда как уровень Treg-клеток, как правило, находится ниже или в пределах референсных интервалов, реже превышает границы нормы. На фоне лечения отмечается постепенное снижение количества эффекторных клеток и нормализация уровня регуляторных лимфоцитов.

6. Пациенты с отягощенным семейным анамнезом, высокими значениями индекса PASI, длительным стажем болезни и выраженными отклонениями уровней эффекторных и регуляторных клеток всегда требуют рассмотрения дополнительного назначения к системному лечению курса узкополосной УФБ-фототерапии 311 нм.

7. Раннее назначение эффективной системной терапии обеспечит большую вероятность достижения пациентом высокого клинического ответа с полным или практически полным регрессом патологических высыпаний, восстановления иммунного гомеостаза и длительного периода ремиссии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, конкретно: п. 2., п. 3., п. 5., и паспорту научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, конкретно п. 1., п. 2.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативностью выборки, точно сформированной целью и задачами, для выполнения которых использовался адекватный дизайн исследования и применялись современные математико-статистические методы обработки собранных в ходе наблюдения за пациентами данных. Обработка данных производилась с помощью актуальных версий современных прикладных программ. Полученные результаты имеют высокий уровень статистической значимости, при этом указаны фактические величины р-критерия.

Для достоверной сравнительной оценки иммунологических показателей и выявления закономерностей их изменения у пациентов с псориазом была сформирована контрольная группа здоровых лиц, используемая в качестве «эталоны» референтных значений, дополнительно подтвержденных путем их валидации с внешним источником. Контрольная группа и общая выборка пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, были однородны по демографическим признакам. Также группы системной терапии, сформированные методом стандартной блоковой рандомизации пациентов, были статистически однородны по основным исследуемым характеристикам, в том числе по значениям показателей клеточного иммунитета и тяжести течения заболевания по индексу PASI.

Таким образом, можно утверждать, что результаты статистического анализа, выводы и практические рекомендации, сделанные в работе, а также положения, выносимые на защиту, базируются на разносторонних и адекватных

методах статистического анализа, обладают высоким уровнем достоверности и получены с помощью современного программного обеспечения.

Результаты диссертационного исследования, калькулятор прогностической модели и сформированные практические рекомендации внедрены и активно используются в клинической практике государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, в образовательном процессе (лекционный курс, учебный план ординатуры, программы повышения квалификации) кафедры дерматовенерологии и косметологии и кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на Всемирном дне борьбы с псориазом (23.10.2019 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (29.10.2019 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (18.12.2020 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (12.03.2021 г.), Всемирном дне борьбы с псориазом (29.10.2021 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (15.11.2021 г.), Межрегиональной конференции по псориазу (04.12.2021 г.), Всемирном дне борьбы с псориазом (28.10.2022 г.).

Личный вклад автора

Все этапы диссертационной работы полностью осуществлялись лично автором, включая анализ отечественных и зарубежных научных источников для написания обзора литературы, постановку цели и задач, разработку дизайна и протокола исследования, клиническое обследование пациентов, сбор необходимых сведений и формирование единой базы данных с ее последующим анализом, обработкой и интерпретацией полученных расчетов, на основании

которых автором были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, а также разработана прогностическая модель, которая затем была преобразована в эргономичный калькулятор. Кроме того, автор активно участвовал в оформлении научных публикаций по теме диссертации и внедрении результатов работы в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 35 печатных работ: 29 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, из них 3 статьи – обзорные, и 6 статей – в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 330 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 385 источников, в том числе 82 отечественных и 303 зарубежных. Работа иллюстрирована 101 таблицей и 103 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием, с неясной этиологией и сложной генетической структурой. Характеризуется системным воспалением в результате дисфункции иммунной системы, которое в основном поражает кожу и суставы. Распространенность составляет приблизительно 2–3% населения всего земного шара [259]. Псориаз может проявляться в виде различных фенотипов, включая бляшечный (вульгарный) псориаз, каплевидный псориаз, инверсный псориаз, пустулезный псориаз (включая ладонно-подошвенный пустулез, пустулезный акродерматит Аллопо и генерализованный пустулезный псориаз), ладонно-подошвенный псориаз и эритродермический псориаз. При этом у одного и того же человека одновременно или последовательно на протяжении всей жизни может встречаться несколько фенотипов. Наиболее часто встречаемым фенотипом является вульгарный псориаз [194]. Симптомы, общие для всех клинических форм, могут включать зуд, жжение и болезненность в области высыпаний. Степень поражения кожи переменна. Большинство видов псориаза имеют циклическую эволюцию с периодами обострения в течение нескольких недель или месяцев и последующим наступлением ремиссии в виде полного разрешения высыпаний или переходом в стационарную стадию с наличием ограниченных «дежурных» бляшек.

В основе заболевания лежит системное воспаление, при котором повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов из различных клеток происходит за счет хронической активации врожденной и адаптивной иммунных систем, эти патогенетические механизмы порой вызывают необратимое повреждение многих тканей и органов. Псориаз связан с многочисленными сопутствующими и коморбидными патологиями, в том числе с псориатическим артритом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и психическими расстройствами,

а также имеет хорошо описанные негативные последствия для качества жизни пациентов [181, 254].

Определение глобального бремени псориаза является ключевой исследовательской задачей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В 2014 году организация приняла резолюцию, признающую псориаз «хроническим, неинфекционным, болезненным, уродующим и инвалидизирующим заболеванием, от которого нет лекарства» [383].

1.2 Эпидемиология, распространенность и заболеваемость

Псориаз ежегодно регистрируется у более 125 миллионов человек по всему миру. Женщины и мужчины страдают в равной степени. Псориаз может проявиться в любом возрасте, но чаще дебют заболевания приходится на возраст от 18 до 39 лет или от 50 до 69 лет. На возраст начала заболевания могут влиять генетические факторы и факторы окружающей среды. Отмечается, что псориаз может проявляться раньше у женщин, у которых наблюдается бимодальное начало в возрасте 16–22 лет и 55–60 лет, ассоциированное с двумя различными подтипами, выделенными на основании генетических и иммунологических особенностей: с ранним началом в возрасте до 40 лет (75% случаев) и поздней манифестацией болезни после 40 лет [192].

Достоверные данные о распространенности псориаза имеются только в 19% стран мира, показатель неравномерно распределен по географическим регионам, чаще заболевание встречается у людей со светлым фототипом кожи [280, 375]. Общая распространенность колеблется от 0,1% в Восточной Азии до 1,5% в Западной Европе и является самой высокой в странах с высоким уровнем дохода. По данным зарубежных авторов распространенность и заболеваемость псориазом в целом среди населения земного шара у детей ниже, чем у взрослых [165, 166, 230, 231].

Так, распространенность псориаза среди детей колебалась от 0% на Тайване до 2,1% в Италии, а оценка заболеваемости в США составила 40,8 на 100 000

человеко-лет [190, 231]. Тогда как заболеваемость псориазом у взрослых варьировала от 78,9 на 100 000 человеко-лет в США до 230 на 100 000 человеко-лет в Италии. По последним данным в США распространенность псориаза составляет 3%, поражая более 7,5 миллионов человек взрослого населения Америки [308]. Предполагают, что заболеваемость псориазом, по всей видимости, увеличивается с течением времени. В ретроспективной когорте взрослых заболеваемость увеличилась с 50,8 случаев на 100 000 населения в период с 1970 по 1974 год до 100,5 случаев на 100 000 человек в период с 1995 по 1999 год [374]. В ретроспективной когорте детей, больных псориазом, заболеваемость увеличилась с 29,6 до 62,7 случаев на 100 000 человек за тот же период [231]. Данные некоторых авторов свидетельствуют о различном влиянии географической широты на эпидемиологические показатели псориаза, например, более высокая распространенность и заболеваемость отмечается в Шотландии по сравнению с юго-западом Англии [193, 232]. Однако этот дифференциальный эффект не наблюдается повсеместно при сравнении разных географических регионов [198].

У большинства пациентов с псориазом качество жизни в той или иной степени ухудшается из-за бремени болезни, многие отмечают существенное негативное влияние на свое психосоциальное благополучие и увеличение уровня стресса с течением времени [303]. Более выраженный психологический дискомфорт и физические страдания наблюдаются у пациентов с распространенным псориазом или с поражением функционально важных областей, таких как лицо, ладони, подошвы и гениталии [185, 303]. Показано, что по сравнению с общей популяцией пациенты с псориазом чаще страдают депрессией и чаще проявляют суицидальные мысли, переходящие в суицидальное поведение [30, 185, 303].

Среди сопутствующих (коморбидных) заболеваний псориатический артрит является одним из наиболее частых, им страдает приблизительно 0,3–1% населения мира [385]. По результатам исследований разных зарубежных авторов, от 11% до 30% пациентов с псориазом имеют сопутствующий псориатический

артрит [164, 182, 268]. Также, как и при вульгарном псориазе, псориатическим артритом мужчины и женщины страдают в равной степени, однако пиковый возраст дебюта псориатического артрита приходится на возраст от 35 до 45 лет [268, 301]. У большинства пациентов с псориазом начало артрита происходит примерно через 10 лет после дебюта кожного процесса [268, 301]. Тем не менее у 15% пациентов артрит развивается до появления кожных проявлений псориаза [301, 313]. Также отмечено, что прямой зависимости между выраженностью суставных и кожных проявлений нет [301, 313].

К другим коморбидностям псориаза относят кардиоваскулярные заболевания. Псориаз связан с наличием воспаления сосудистой стенки и повышенной распространенностью атеросклероза [94]. Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти больных псориазом [384]. Широкомасштабные популяционные эпидемиологические исследования показали, что псориаз связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, помимо традиционных факторов риска и повышения индекса массы тела (ИМТ) [70, 95, 183]. Риск развития инфаркта миокарда у пациентов с тяжелым псориазом повышен примерно в 7 раз по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, сопоставимой по возрасту, полу, ИМТ и сердечно-сосудистым факторам риска, при этом риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при псориазе тяжелого течения увеличивается на 57% [71, 183]. Кроме того, в работах зарубежных авторов продемонстрирована корреляция между тяжестью псориаза и вероятностью развития инфаркта миокарда, а также показана возрастная взаимосвязь, при которой у 30-летнего пациента с тяжелым псориазом наблюдается примерно двукратное увеличение риска возникновения инфаркта миокарда [183]. Несмотря на это, связь между псориазом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями остается спорной. Так, в некоторых исследованиях сообщалось, что пациенты с псориазом не подвергаются повышенному риску развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта или сердечной недостаточности [151, 380]. Таким образом, было высказано предположение, что ранее описанная корреляция

увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний справедлива только для пациентов с тяжелым течением псориаза [151, 380].

1.3 Иммунопатогенез

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание кожи с вовлечением как врожденного, так и адаптивного иммунитета. За последние десятилетия иммунологическая модель заболевания была полностью пересмотрена в связи с последними научными открытиями, расширяющими понимание происходящих патологических процессов [61]. В текущей модели считается, что взаимодействие между кератиноцитами, нейтрофилами, тучными клетками, Т-клетками и дендритными клетками создает воспалительные и пролиферативные патологические связи, опосредованные хемокинами и цитокинами [16]. Различные триггеры, в том числе недавно выявленные аутоантигены, агонисты Toll-подобных рецепторов, хемерин и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), могут активировать патогенный каскад, что приводит к усилению продукции иммунными клетками индуцирующих пролиферацию кератиноцитов провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (IL-) 12, IL-17, IL-22, IL-23, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерферон (IFN) - α и IFN- γ [32]. В основе патогенеза лежит сложное взаимодействие между вовлеченными в патологический процесс кератиноцитами, воспалительными дендритными клетками (ДК), нейтрофилами, тучными клетками и Т-лимфоцитами вызывает развитие типичных псориазических высыпаний [56].

До конца 1990-х годов велись споры о том, была ли гиперпролиферация кератиноцитов обусловлена их внутренними дефектами, запускающими иммунный ответ, или, наоборот, была вторичным явлением, вызванным иммунной активацией и воспалением. В 1995 году было продемонстрировано исчезновение псориазических бляшек после селективного апоптоза активированных Т-клеток без влияния на выживаемость или активацию кератиноцитов, тем самым была доказана ключевая роль иммунной системы в

развитии заболевания [323]. Данная гипотеза впоследствии нашла подтверждение в многочисленных исследованиях, в том числе изучающих эффективность иммунотаргетной терапии [136, 253, 312]. Первоначально считалось, что патогенетический механизм заболевания основан на повышении экспрессии IFN- γ и IL-12 активированными ДК с последующей передачей сигнала кластеру дифференцировки (CD)4⁺ хелперным (Th1-) и CD8⁺ цитотоксическим (Tc1-) клеткам, также продуцирующих преимущественно IFN- γ посредством активации множества сигнальных путей и генов иммуновоспалительного ответа [162, 344]. Совсем недавно точная характеристика иммунных путей, вовлеченных в патогенез псориаза, привела к признанию роли специфических подмножеств иммунных клеток и их продуктов, на основании чего были идентифицированы новые терапевтические мишени. Таким образом, патогенетическая парадигма была основательно пересмотрена в пользу оси IL-23/IL-17 [214, 360, 361]. IL-23 является наиболее мощным индуктором продукции IL-17 различными типами клеток, включая Th17-клетки, нейтрофилы, клетки ILC3, естественные киллеры (NK), NKT-клетки (имеют общие черты как с Т-клетками, так и с NK-клетками) и тучные клетки, которые также были признаны значимыми участниками патогенеза псориаза [4, 124]. Продукты генов, участвующие в воспалении при псориазе, представляют собой неотъемлемую часть генетической восприимчивости, которая постепенно устанавливается многочисленными исследованиями по полногеномному поиску ассоциаций (genome wide association study, GWAS) в течение последних десятилетий. Так, идентификация генетических локусов риска развития псориаза, называемых PSORS1-9, была подробно проведена с помощью GWAS, что позволило более точно описать эти специфические гены предрасположенности к псориазу и объяснить его специфический иммунологический профиль [85, 109, 107, 131, 142, 163, 184, 186, 188, 305, 331]. Действительно, подобные исследования привели к лучшему пониманию патогенной иерархии и значимости определенных типов клеток, внутриклеточных сигнальных путей и медиаторов (цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов), участвующих в иммунопатогенезе заболевания.

Стоит отметить, что в патологический процесс в разной степени вовлечено большое количество иммунных клеток, к наиболее важным относятся: Т-клетки, в том числе $\gamma\delta$ Т-клетки и НКТ-клетки, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, НК-клетки и врожденные лимфоидные клетки.

1.3.1 Т-клетки

Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты

Роль Т-клеток в патогенезе псориаза хорошо изучена, и CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки играют решающую роль в развитии характерных для заболевания высыпаний [41, 126, 135, 218, 300, 311, 365]. Было показано, что инъекции CD4⁺ (но не CD8⁺) Т-клеток, полученных из периферической крови пациентов с псориазом, в непораженную заболеванием кожу человека, пересаженную мышам с иммунодефицитом, приводили к развитию псориазических высыпаний [284]. При этом за введением в ксенотрансплантат кожи CD4⁺ Т-клеток следовала активация и рекрутирование CD8⁺ Т-лимфоцитов. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что развитие псориазиформного поражения кожи на мышинной модели зависит и опосредовано действием CD8⁺ Т-клеток, которые запускают гиперпролиферацию кератиноцитов и участвуют в формировании воспалительного фенотипа кожи [117]. В отличие от патогенетической модели псориаза, основанной преимущественно на действии CD4⁺ Т-клеток, в ряде гипотез отмечено, что именно ранняя эпидермальная инфильтрация кожи CD8⁺ (а не CD4⁺) Т-лимфоцитами является необходимым фактором для начала воспалительного процесса при псориазе [98, 120, 347]. Более того, важная роль CD8⁺ Т-клеток подчеркивается идентификацией аллеля гена HLA-C – C*06:02 (HLA-Cw6), локализующегося в локусе PSORS1 и являющегося одной из основных генетических причин развития псориаза. Примечательно, что продуктом данного гена является белок, участвующий в функционировании и рецепторной активации цитотоксических CD8⁺ Т-клеток [329]. Однако, по данным многочисленных исследований, в пораженной коже и в системном

кровотоке пациентов, страдающих псориазом, увеличивается количество как CD4+, так и CD8+ Т-клеток [116, 126, 218, 311, 365]. Эти клетки экспрессируют на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA) и хемокиновые рецепторы, а также проникают в кожу за счет взаимодействия с эндотелиальными клетками, экспрессирующими молекулы адгезии, такие как Р-селектин и Е-селектин. Это объясняет наличие выраженного воспалительного инфильтрата, состоящего преимущественно из CD4+ Т-клеток в дерме и CD8+ Т-лимфоцитов в эпидермисе пораженной псориазом кожи [126, 311, 218, 284, 365]. Вследствии продукции вышеуказанными иммунными клетками цитокинов было идентифицировано множество субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов (Th): Th1, Th17, Th9, фолликулярные Т-хелперы и Th22, а также их аналогов CD8+ (Tc). В частности, у Th1-клеток и Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины 1-го типа, (Tc1) специфически обнаруживают:

- 1) преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1 (STAT1) и экспрессию транскрипционного фактора (T-bet) в качестве сигнатурных транскрипционных факторов [349];
- 2) высвобождение IFN- γ , TNF- α и IL-2;
- 3) экспрессию CXCR3 в качестве хемокинового рецептора;
- 4) дифференцировку, управляемую IL-12 [260, 344].

Th17- и Tc17-клетки экспрессируют STAT3 и изоформу рецептора ретиноевой кислоты (ROR γ t) как сигнатурные транскрипционные факторы, высвобождая такие провоспалительные цитокины, как IL-17A, IL-17F, TNF- α , IL-21, IL-22 и IL-26. Кроме того, Th17- и Tc17-лимфоциты экспрессируют рецептор IL-23 и хемокиновые рецепторы CCR6 и CCR4, а также дифференцируются из клеток-предшественников в присутствии IL-23, IL-1 β , TGF- β и IL-6 [84, 139, 146, 262].

Th22- и Tc22-клетки экспрессируют STAT3 в качестве сигнатурного транскрипционного фактора; высвобождают IL-22; несут CCR10, CCR6 и CCR4 в качестве рецепторов хемокинов, а их дифференцировка управляется TNF- α и IL-6 [356, 363]. Сообщалось, что другие субпопуляции Th-клеток, такие как Th9-

лимфоциты и фолликулярные Т-хелперы, вносят вклад в патогенез псориаза посредством усиления наиболее важных иммунных путей, в частности, передачи сигналов IL-17 [33, 248, 249].

γδ Т-клетки

Недавние исследования показали, что большинство IL-17- продуцирующих Т-клеток, наблюдающихся как при псориазе у человека, так и в моделях псориаза у мышей, экспрессируют γδ Т-клеточный рецептор [207, 264]. Эти клетки продуцируют IL-17 и IL-22 при стимуляции IL-23 или IL-1β и имеют ряд общих черт с другими иммунными клетками, продуцирующими IL-17 (например, Th17- и Tc17-клетками): они конститутивно экспрессируют рецептор IL-23, CLA, хемокиновые рецепторы (в том числе CCR6) и транскрипционный фактор RORγt [207, 264]. При стимуляции IL-23 или IL-1β γδ Т-клетки способны продуцировать IL-17 и IL-22. Стимуляция IL-23 также индуцирует дермальную и эпидермальную инфильтрацию, что было описано на двух разных псориазических моделях мышей [294]. Подобно модели мышей с дефицитом рецептора IL-17, у мышей с дефицитом Т-клеточного рецептора γδ наблюдалось значительное уменьшение патологических псориазиформных высыпаний после провоцирующей стимуляции рекомбинантным IL-23 или имиквимодом [294]. Более того, в пораженной псориазом коже человека была обнаружена выраженная инфильтрация IL-17- продуцирующими γδ+ Т-клетками [294].

1.3.2 Дендритные клетки

Различные подтипы дендритных клеток могут быть обнаружены в нормальной коже и при патологии [321]. Однако только два подтипа, а именно плазмоцитоидные дендритные клетки (пДК) и воспалительные миелодные дендритные клетки (мДК) вносят существенный вклад в патогенез псориаза, выступая в роли антигенпрезентирующих клеток и основных источников ключевых медиаторов воспаления, включая TNF-α и IL-23 [335]. Напротив, патогенная роль эпидермальных клеток Лангерганса до сих пор до конца не ясна.

Плазмоцитоподобные дендритные клетки

пДК идентифицируют по фенотипу HLA-DR⁺CD11c⁺CD123^{hi}BDCA-2⁺ [321]. Эти клетки продуцируют большое количество интерферонов 1 типа (IFN- α , β , ω) во время вирусной инфекции после связывания одноцепочечной РНК или ДНК с эндосомальным Toll-подобным рецептором (TLR) 7 и TLR9 соответственно и считаются основным источником IFN- α в коже [281, 296]. Их активация приводит к усилению продукции IFN- α , играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза: во-первых, IFN- α регулирует развитие и созревание Т-клеток и мДК, которые экспрессируют рецептор IFN- α , во-вторых, запускает нижестоящий механизм, ведущий к развитию псориазического фенотипа [377]. Экспериментально показано, что активация пДК через TLR7, после применения имиквимода способна индуцировать псориазический фенотип у людей, а также на мышинных моделях [225, 309]. В обоих случаях была обнаружена повышенная продукция пДК – IFN- α , что также дополнительно отражает наличие выраженной инфильтрации пораженной кожи пДК [225, 298, 309]. Рекрутирование пДК индуцируется различными хемоаттрактантами, поскольку они несут несколько хемотаксических рецепторов, включая CXCR4, CXCR3, CCR5 и ChemR23 (рецептор хемерина) [92, 168, 230, 273, 295]. Помимо имиквимода, пДК могут активироваться различными триггерами, включая хемерин и другие агонисты TLR: ДНК или РНК, полученные из поврежденных клеток и образующие комплексы с LL-37, β -дефензинами, лизоцимом или IL-26 [110, 297, 328, 345]. Активация пДК имеет решающее значение в патогенезе псориаза, что было доказано на мышинной модели псориаза, в которой отмечалось отсутствие развития новых высыпаний после применения антитела против BDCA-2, подавляющего активацию пДК и, соответственно, продукцию IFN- α [298].

Миелодные дендритные клетки

Субпопуляции мДК, характеризующиеся наличием экспрессии гликопротеина CD11c на своей поверхности, широко представлены в пораженной псориазом коже [46]. Считается, что эти клетки происходят из циркулирующих в крови клеток-предшественников, которые мигрируют в кожу из-за

хемотаксических сигналов псориатической воспалительной среды, где они дифференцируются непосредственно в мДК [179, 227, 371, 342, 346, 358].

Можно выделить две основные субпопуляции мДК:

1) CD11c⁺CD1c⁻ клетки, которые являются фенотипически незрелыми, представляют собой наиболее распространенную субпопуляцию CD11c⁺ клеток, инфильтрирующих кожу, пораженную псориазом, и продуцируют воспалительные цитокины TNF- α , IL-20, IL-23, IL-12 и IL-6, а также индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), за счет которой образуется оксид азота (NO), выступающий в роли медиатора воспаления [125, 141, 233, 307]. Эти относительно незрелые мДК, также известные как T_{ir}-ДК, считаются ключевыми игроками в патогенезе псориаза [310, 321, 371]. Благодаря своей активности T_{ir}-ДК способны вызывать воспаление (через TNF- α и NO), эпидермальную гиперплазию (через IL-20) и дифференцировку Т-клеток (через IL-12 и IL-23) [125, 141, 233, 307]. Хотя мДК способны секретировать IL-12, стимулирующий процессы дифференцировки наивных Т-клеток в сторону фенотипа Th/Tc1 и Th/Tc17, они в основном высвобождают IL-23, который поддерживает и усиливает IL-17-опосредованный ответ, тогда как экспрессия IL-12 значимо не повышается в местах псориатических высыпаний по сравнению с непораженной кожей [125, 141, 233, 307]. Таким образом инфильтрация дермы T_{ir}-ДК, обнаруженная в пораженной псориазом коже, в 30 раз больше, чем в норме, и в 10 раз больше, чем в видимо здоровой коже у пациентов с псориазом [100, 310, 321].

2) Вторая популяция мДК характеризуется фенотипом CD11c⁺ DC-LAMP⁺ DEC-205/CD205⁺BDCA-1⁺, представлена резидентными зрелыми антигенпрезентирующими клетками и фенотипически сходна с той, что наблюдается в нормальной коже. Количество этих ДК не увеличивается в пораженной коже по сравнению с видимо здоровой [125, 321]. Эти зрелые

«резидентные» ДК, вероятно, ответственны за презентацию антигена кожным Т-лимфоцитам, происходящим *in situ*, внутри дермы, а не после миграции в дренирующие лимфатические узлы [12, 125, 145, 379]. Кроме того, CD1c⁺ «резидентные» ДК, представляющие собой зрелые ДК (DC-

LAMP/CD208+, CD205+ и CD86+), образуют дермальные скопления совместно с Т-клетками, формируя структуры, подобные лимфоидной ткани [125, 141, 145, 233, 307, 379].

Следовательно, помимо классической роли антигенпрезентирующих клеток, ДК проявляют заметную воспалительную активность при псориазе, которая нормализуется на фоне проводимого лечения патогенетическими препаратами [100, 379].

1.3.3 Нейтрофилы

Нейтрофилы инфильтрируют дерму на ранней стадии формирования псориазных бляшек, а затем мигрируют в эпидермис, агрегируя в микроабсцессы (Мунро), которые представляют собой один из характерных гистопатологических признаков заболевания. Лиганды для экспрессированного на поверхности нейтрофилов CXCR2, такие как CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8 (также известный как IL-8) и антимикробные пептиды (АМП) присутствуют в большом количестве в пораженной псориазом коже и в основном продуцируются кератиноцитами при их стимуляции IL-17, IL-22 и TNF- α [123, 201, 212, 240, 241, 354]. Нейтрофилы представляют собой важный источник провоспалительных медиаторов, в том числе IL-17, что в то же время является фактором, повышающим их выживаемость, а также индуцирующим их рекрутирование и активацию [211, 266]. Поскольку нейтрофилы экспрессируют рецептор IL-17, непосредственно сам IL-17 может представлять собой важный аутокринный аутоамплифицирующий сигнал [91]. Также было описано наличие встроенного IL-17 в цитоплазматических пузырьках, однако до сих пор ведутся споры о том, способны ли нейтрофилы экспрессировать мРНК, кодирующую IL-17 [86, 91, 169, 211, 216, 229, 266, 282, 348]. Некоторые исследования указывают, что нейтрофилы высвобождают IL-17, посредством внеклеточных ловушек или обычной дегрануляции, регулируемой экспрессией ROR γ t, активация которого происходит под влиянием IL-23 и IL-6 [11, 91, 266]. In vivo модели воспаления

кожи человека, которые имеют много общих гистологических признаков с псориазом, показали повышенную экспрессию как IL-17, так и связанного с IL-17 фактора транскрипции ROR γ t в нейтрофилах, причем большая часть IL-17 экспрессировалась как нейтрофилами, так и тучными клетками, а не Т-лимфоцитами [91, 169, 229, 266].

Несмотря на то, что в большинстве публикаций описана выраженная инфильтрация IL-17+ нейтрофилами пораженной псориазом кожи, некоторые авторы сообщают о низкой или неопределяемой экспрессии мРНК IL-17 нейтрофилами [169, 282, 348]. Поскольку мРНК IL-17 не обнаруживается в нейтрофилах, было высказано предположение, что они выступают в роли резервуара для IL-17, продуцируемого другими клетками, поглощенного и хранящегося в цитоплазме, а затем высвобождаемого при активации, например, посредством образования нейтрофильной внеклеточной ловушки [43, 229, 266, 379]. Более того, нейтрофилы реагируют не только на IL-23, но также и на IL-6 и IL-17, поэтому экспрессия и секреция ими IL-17 может зависеть не только от стимуляции клеток IL-23, как это наблюдается при ладонно-подошвенном пустулезном псориазе, где высокое количество IL-17+ нейтрофилов в пораженной коже контрастирует с рассеянной инфильтрацией IL-23+ мДК [234].

1.3.4 Тучные клетки

Тучные клетки инфильтрируют пораженную кожу уже на ранних стадиях развития псориазических высыпаний [122, 204, 265, 267, 286]. Они продуцируют ключевые провоспалительные факторы, включая IL-8, IL-22 и IL-17 [204, 265]. Интересно, что инфильтрация кожи тучными клетками связана с присутствием пДК и нейтрофилов в дерме, а также с продукцией хемерина тучными клетками [122, 204, 265]. Недавно проведенные исследования также выявили способность тучных клеток экспрессировать транскрипты мРНК, кодирующие как IL-22, так и IL-17, а также высвобождать цитокины посредством образования внеклеточных

ловушек или дегрануляции, например, выделение IL-17 при стимуляции тучных клеток IL-23 или IL-1 β [204, 265].

В частности, сообщалось, что тучные клетки являются основным типом клеток, продуцирующим IL-22 в пораженной псориазом коже, в то время как основным источником IL-17 являются Т-клетки, и только относительно небольшая часть IL-17 производится тучными клетками [204]. Напротив, в другом исследовании было продемонстрировано, что тучные клетки являются одним из преобладающих продуцентов IL-17 в местах псориазных высыпаний [266].

1.3.5 Естественные клетки-киллеры (НК) и Т-клетки с функциями естественных киллеров (НКТ-клетки)

Естественные клетки-киллеры и НКТ-клетки (которые имеют общие черты как с Т-клетками, так и с НК-клетками) представляют собой гетерогенное подмножество иммунных клеток, количество которых значительно увеличивается в пораженной псориазом коже и которые, вероятно, участвуют в патогенезе псориаза [1, 6, 114, 290]. Подобно субпопуляциям патогенных Т-клеток, эти клетки обладают способностью продуцировать провоспалительные цитокины, такие как IFN- γ , IL-17, TNF- α и IL-22, и, в частности, НКТ-клетки, экспрессируют рецепторы хемокинов, такие как CXCR3, CCR5 и CCR6, которые облегчают их рекрутирование в пораженную кожу [119, 203, 322]. Несмотря на то, что роль этих клеток в формировании воспаления очевидна, о чем свидетельствует развитие псориазного процесса, вызванное активированными НКТ-клетками, на моделях мышей, их функция и патогенная роль еще полностью не изучены [59, 119, 322].

1.3.6 Врожденные лимфоидные клетки

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток, лишенных специфических антигенных рецепторов или маркеров Т/В-клеток. Считается, что они играют решающую роль в ремоделировании тканей, иммунной защите организма и формировании лимфатических узлов во время развития плода [57, 200]. Среди подмножеств ILC, экспрессирующих цитотоксические рецепторы – трансмембранный гликопротеин НКр44, есть ILC3, которые экспрессируют фактор транскрипции ROR γ t и при стимуляции ИЛ-1 β и ИЛ-23 продуцируют как ИЛ-17, так и ИЛ-22, и, тем самым, также участвуют в патогенезе псориаза [121, 134, 239,]. Количество НКр44+ ILC3 значительно выше в пораженной псориазом коже по сравнению с видимо здоровой кожей, также их количество находится на постоянно высоком уровне в кровяном русле пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми людьми [134]. Более того, снижение инфильтрации кожи и циркулирующего в крови ILC3 наблюдается во время анти-TNF- α терапии [121].

Некоторые авторы предполагают, что субпопуляцию НКр44+ ILC3 можно использовать в качестве биомаркера активности псориаза и считать одним из важных факторов развития заболевания, однако, их патогенетическая роль все еще нуждается в исследовании.

1.3.7 Кератиноциты

Поскольку кератиноциты несут рецепторы для большинства характерных для псориаза цитокинов, они представляют собой ключевые реагирующие тканевые клетки псориазического микроокружения. Они реагируют на провоспалительные цитокины пролиферацией и усилением воспаления за счет продукции других цитокинов (например, ИЛ-36 γ , TNF- α , ИЛ-17C, ИЛ-19, TSLP), хемокинов (например, CCL20, CXCL1, CXCL8-11), факторов, стимулирующих пролиферацию (EGF, VEGF и HBEGF), и других провоспалительных продуктов,

таких как АМП [213, 240, 320, 334, 354, 355]. В частности, каждый из указанных выше цитокинов модулирует различные пути ответа кератиноцитов с определенной степенью перекрытия в индукции экспрессии их генов [212, 213, 240, 334, 354, 376]. Например, IL-17 и TNF- α сильно индуцируют синтез провоспалительных медиаторов с аддитивным и синергетическим действием, усиливая экспрессию соответствующих генов кератиноцитов [240, 376]. Аналогичным образом, IL-22 и другие члены семейства цитокинов IL-10 (например, IL-19 и IL-20) стимулируют гиперплазию кератиноцитов, увеличивая толщину эпидермиса [220, 221, 243]. После активации кератиноциты участвуют в порочном круге, поддерживая и усиливая воспалительный процесс за счет высвобождения цитокинов, хемокинов и других хемоаттрактантов (например, CCL20, CXCL1, CXCL8-11, антимикробных пептидов), которые имеют решающее значение для рекрутирования в кожу новых Т-клеток, нейтрофилов и воспалительных мДК. Несмотря на то, что кератиноциты играют важную роль в опосредовании воспаления, эта гипотеза рассматривает данную реакцию кератиноцитов как вторичную по отношению к активации иммунных клеток. Недавнее же исследование подтвердило их иммунную значимость, показав, что генетические дефекты кератиноцитов делают мышей более восприимчивыми к специфическому IL-17-опосредованному воспалению, подобному тому, что наблюдается при псориазе. Так, например, кератиноциты, лишённые TNIP1, гена предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, в том числе к псориазу, кодирующего регуляторный противовоспалительный белок, участвующий в различных сигнальных путях, включая пути рецептора TNF- α и Toll-подобного рецептора, демонстрируют псориазоподобное воспаление, связанное с активацией передачи сигналов IL-17 при применении низких доз имиквимода [252].

1.3.8 Основные цитокины при псориазе

Патогенетические звенья развития псориаза включают несколько медиаторов, включая провоспалительные цитокины, которые в настоящее время идентифицированы как терапевтические мишени для лечения заболевания. Функциональные исследования на животных моделях, эксперименты *in vitro*, транскриптомные данные и данные *ex vivo*, клинический опыт лечения псориаза – все это помогло определить роль каждого цитокина в индукции фенотипа псориаза и его терапевтическую значимость [3].

Интерферон- α (IFN- α)

IFN- α принадлежит к семейству интерферонов типа I, которое также включает IFN- β , - κ , - δ , - ϵ , - τ , - ω и - ζ . Он продуцируется пДК и, подобно другим интерферонам I типа, обладает способностью к выраженной активации незрелых мДК с образованием IL-12, IL-15, IL-18 и IL-23 [297]. IFN- α считается одним из инициаторов воспаления при псориазе, действуя как восходящий цитокин вдоль оси IL-23/IL-17. Первоначально предполагалась его роль в обострении псориаза или при его дебюте после терапии вирусных инфекций препаратами IFN- α [172, 304, 306]. Подобные изменения были также описаны при использовании имиквимода, агониста TLR7, индуцирующего продукцию IFN I типа пДК [309]. Кроме того, гены, индуцированные IFN- α , активируются преимущественно в пораженной псориазом коже по сравнению с визуально здоровой кожей больных псориазом и нормальной кожей. Еще одно свидетельство, подтверждающее роль IFN- α при псориазе, получено в исследовании, демонстрирующем, что нейтрализация IFN- α предотвращает спонтанное развитие псориазических поражений у мышей, которым трансплантировали непораженную кожу, полученную от пациентов с псориазом [298]. В этой модели развитие псориазических поражений было связано непосредственно с повышением уровня IFN- α , что также подчеркивает его патогенную роль [298]. Более того, у другой модели мышей с отсутствием фактора транскрипции, IRF-2 (регуляторный фактор IFN-2), который относится к пути IFN- α/β и действует как подавляющий фактор,

спонтанно развивались новые псориазоподобные поражения кожи, характеризующиеся наличием инфильтрирующих кожу CD8⁺ Т-клеток и повышенной экспрессией генов, индуцируемых IFN I типа [115]. Однако, несмотря на все вышеперечисленные факты, клиническое исследование I фазы по оценке профиля безопасности и терапевтической эффективности препарата моноклональных антител против IFN- α , у пациентов с вульгарным псориазом не показало клинически значимого улучшения [87].

Интерферон- γ (IFN- γ)

До появления революционной IL-23/IL-17 патогенетической модели ось IL-12/IFN- γ считалась основой патогенеза псориаза, где IFN- γ отводилась центральная роль. Данная гипотеза основывалась на наблюдениях о наличии высоких уровней экспрессии IFN- γ в пораженной псориазом коже, а также видимо здоровой коже и в сыворотке крови больных псориазом. В частности, уровни IFN- γ в сыворотке крови и пораженной коже коррелируют с тяжестью заболевания. Однако клиническое улучшение не было связано с подавлением IFN- γ , а скорее с изменением передачи сигналов IL-17 [155, 310].

Ранее псориаз считался IFN- γ -опосредованным заболеванием по причине обнаруженной значительной геномной сигнатуры IFN- γ в пораженной коже. *Ex vivo* IFN- γ активирует экспрессию примерно 400 генов посредством активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT1) и фактора транскрипции сигнатуры IFN- γ [124, 320]. *In vitro* стимуляция IFN- γ изменяет экспрессию примерно 1200 генов в кератиноцитах [354]. Но несмотря на большое количество генов, регулируемых IFN- γ , их набор занимал не столь обширное место в транскриптоме псориаза по сравнению с набором генов, регулируемых IL-17 [213]. Гипотеза, рассматривающая IFN- γ как супрессор IL-17, была полностью пересмотрена в свете недавних исследований, демонстрирующих совместное производство IL-17 и IFN- γ Th17-клетками, в том числе при их стимуляции *in vitro* с помощью IL-12 [90, 155]. Эта субпопуляция Т-клеток, продуцирующих IFN- γ /IL-17, была обнаружена при псориазе, а также при аллергическом контактном дерматите [210]. В мышинной модели диабета было

продемонстрировано, что клетки, продуцирующие IL-17, становятся более патогенными, в случае продукции ими IFN- γ [292, 353]. Эти данные согласуются с предыдущими исследованиями, демонстрирующими способность Th1- и Th2-клеток продуцировать IL-17 [199]. Кроме того, IFN- γ может также играть роль цитокина, расположенного выше по оси IL-23/IL-17, стимулируя продукцию IL-23 и IL-1 β мДК и способствуя продукции IL-17 Т-клетками памяти [238, 244]. Способность IFN- γ стимулировать воспаление при псориазе была подчеркнута основополагающим исследованием, показывающим, что однократная внутрикожная инъекция IFN- γ в клинически непораженную кожу как у пациентов с псориазом с легким течением заболевания, так и у здоровых добровольцев, вызывала изменение геномной сигнатуры (специфического профиля экспрессии генов) и приводила к клеточной инфильтрации, паттерн которой соответствовал пораженной псориазом коже [90]. Транскриптомный анализ кожи, пораженной псориазом и подвергшейся воздействию IFN- γ , показал повышенную регуляцию 775 уникальных дифференциально экспрессируемых генов, однако, не было обнаружено существенных различий по сравнению с обработанной IFN- γ кожей здоровых добровольцев [90]. Среди активированных генов были обнаружены медиаторы воспаления, типичные для псориаза, включая TNF- α , iNOS, IL-23, CCL19, ICAM-1, VCAM-1 и TRAIL, одновременно с повышенной кожной инфильтрацией CD3⁺ Т-клетками и CD11c⁺ ДК [90]. Эти наблюдения согласуются с предыдущими исследованиями, в которых сообщалось о развитии псориазных высыпаний после инъекций IFN- γ и подавление продуктов, происходящих из ДК, включая IL-23, IL-12 и iNOS, после терапевтической нейтрализации IFN- γ , что подтверждает его роль в регуляции активности ДК [174, 205]. Вместе с тем IFN- γ играет важную роль на ранних стадиях патогенеза псориаза, еще до развития видимых поражений, когда отмечается выраженное усиление продукции IFN- γ основными инициаторами псориазного патогенного каскада – аутореактивными Т-клетками [357]. Следовательно, передача сигналов IFN- γ может характеризовать ранние фазы патогенеза

заболевания, хоть и не имеет значения с терапевтической точки зрения по сравнению с другими «мишенями», например, сигнальным путем IL-17.

В связи с этим стоит отметить, что применение фолтолизумаба, моноклонального антитела, нейтрализующего IFN- γ , продемонстрировало минимальный терапевтический эффект с ограниченным влиянием на экспрессию генов и умеренными гистологическими изменениями при лечении пациентов с псориазом. Интересно, что экспрессия IL-12 и IFN- γ также не снижается на фоне лечения псориаза ингибиторами IL-23 [196, 205].

Интерлейкин-17 (IL-17)

IL-17A, широко известный как IL-17, принадлежит к семейству IL-17, которое включает шесть членов в диапазоне от IL-17A до IL-17F [2, 362]. IL-17A считается наиболее изученным цитокином из всех членов семейства IL-17, он проявляет самую высокую биологическую активность и обладает выраженными провоспалительными свойствами [2, 362]. Повышенные уровни экспрессии мРНК IL-17, а также высокий уровень концентрации соответствующего белка были обнаружены в местах псориазных высыпаний, видимо непораженной коже, а также сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с псориазом по сравнению с контрольной здоровой группой [126, 170, 171, 236, 237, 332]. Эта повышенная экспрессия связана со значительно большим количеством циркулирующих и инфильтрирующих кожу клеток, продуцирующих IL-17 [287, 311]. При этом стоит понимать, что продукция IL-17 не зависит исключительно от Т-лимфоцитов. Фактически, другие иммунные клетки, в том числе ILC3, тучные клетки и нейтрофилы, тоже инфильтрируют пораженную псориазом кожу и способствуют усилению экспрессии IL-17 [121, 203, 200, 208, 266]. Тканевые клетки, несущие рецептор IL-17, такие как кератиноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты, реагируют на стимуляцию IL-17, экспрессируя провоспалительные медиаторы. В частности, кератиноциты реагируют на IL-17, продуцируя хемокины (CCL20, CXCL-1, -3, -5, CXCL-8, CCL20), АМП (LCN2, LL37, DEFB4, также известный как HBD2, белки S100A) и провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IL-36 γ . Посредством усиления продукции CCL20 IL-

IL-17 управляет рекрутированием CCR6+ T-клеток, которые включают подтипы IL-17+ T-клеток (Th17-, Tc17- и $\gamma\delta$ T-клетки), и зрелых мДК [55, 100, 112, 294]. Посредством индукции CXCL1, -3, -8 и АМП, IL-17 поддерживает рекрутирование, активацию и сохранение жизнеспособности нейтрофилов. Помимо этого, IL-17 может стимулировать выработку аутоантигена напрямую (заставляя кератиноциты продуцировать LL37) или косвенно (путем индуцирования кератиноцитов для продукции CXCL-1 и меланоцитостимулирующего фактора альфа, который усиливает продукцию ADAMSTL5 меланоцитами). In vitro IL-17 влияет на экспрессию большого набора генов (более 600 генетических зондов с повышающей или понижающей регуляцией) в реконструированной модели эпидермиса человека, при этом его эффекты усиливаются благодаря синергизму с другими цитокинами, включая IL-22 и TNF- α , также происходит увеличение выработки хемоаттрактантов и АМП [213]. Транскриптом псориаза сильно обогащен генами, регулируемые IL-17, которые являются одними из наиболее экспрессируемых в пораженной псориазом коже [213]. Несмотря на то, что IL-17 в основном оказывает провоспалительное действие непосредственно на кератиноциты, он также стимулирует продукцию кератиноцитами IL-19, цитокина, принадлежащего к семейству цитокинов IL-10, который оказывает на клетки эпидермиса пролиферативное действие [219]. Доказано, что IL-17 может индуцировать фенотип псориаза, а его блокада или отсутствие является достаточным фактором для разрешения псориазоподобных поражений кожи на моделях мышей [150, 224]. Исследование механизмов действия фототерапии псориаза (в том числе, узкополосной фототерапии), показало, что ее эффективность строго коррелирует с подавлением передачи сигналов ИЛ-17, таким образом было продемонстрировано преимущество стратегий, направленных на блокирование этого патологического пути [155]. Это также справедливо и для терапевтических средств, ингибирующих действие TNF- α , эффективность которых в определенной степени связана с их способностью косвенно подавлять сигнальный путь IL-17 [156, 158]. Окончательное доказательство центральной роли IL-17 представлено впечатляющей

эффективностью препаратов-антагонистов IL-17 и блокаторов субъединицы рецептора А IL-17 в регрессе клинических проявлений заболевания, а также в восстановлении гистологических и молекулярных особенностей кожи у более чем 80% пациентов с псориазом, получавших соответствующее лечение [124].

Интерлейкин-23 (IL-23)

IL-23 принадлежит к семейству цитокинов IL-12, с которым он демонстрирует структурное сходство: оба являются гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц – субъединицы p40, общей для обоих цитокинов, и субъединицы p19 или p35, уникальных составляющих IL-23 или IL-12 соответственно [338].

Различные типы клеток, включая кератиноциты и антигенпрезентирующие клетки, такие как дермальные миелоидные дендритные клетки, макрофаги и эпидермальные клетки Лангерганса, способны продуцировать IL-23, как правило, это происходит после воздействия бактериальных и грибковых агентов, связывающихся с Toll- подобными рецепторами [102, 350]. Более того, экспрессия IL-23 может индуцироваться другими факторами, включая TNF- α , IFN- α , лиганды Toll- подобных рецепторов и TSLP [319, 368]. IL-23 действует на широкий спектр иммунных клеток через рецепторный комплекс IL-23 (IL-23R), экспрессируемый на Т-клетках памяти, НК-клетках, нейтрофилах, тучных клетках, врожденных лимфоидных клетках и макрофагах [88]. Вместе с TGF- β , IL-1 β и IL-6, IL-23 вносит вклад в формировании цитокинового окружения, необходимого для дифференцировки и повышения выживаемости IL-17-продуцирующих Т-клеток [325]. Действительно, IL-23 управляет дифференцировкой CD4⁺, CD8⁺ и γ/δ Т-клеток, а также ILC3, индуцируя экспрессию IL-17A, наряду с усилением выделения IL-17F, IL-22 и IL-21 [242]. Кроме того, IL-23 стимулирует дальнейшую экспрессию рецептора IL-23, тем самым создавая порочный круг самоусиливающегося воспаления [84]. Центральная роль IL-23 тесно связана с IL-17, который представляет собой ключевой эффекторный цитокин в патологическом сигнальном пути псориаза [147, 222]. Примечательно, что полногеномный поиск ассоциаций признал IL-23A и IL-23R генами

восприимчивости к псориазу [330, 361]. Обращает на себя внимание тот факт, что в пораженной псориазом коже наблюдается сверхэкспрессия IL-12 и IL-23 по сравнению с нормальной кожей [228, 235]. Повышенная экспрессия IL-23 в местах псориазических высыпаний связана с инфильтрацией кожи миелоидными CD11c⁺ дендритными клетками, которые являются основными источниками IL-23 [321]. Более того, у пациентов с псориазом уровень IL-23 в сыворотке крови значительно выше, чем у здоровых людей [215]. Также интересно, что уровень экспрессии IL-23 в псориазических высыпаниях снижается после применения узкополосной фототерапии и генно-инженерной биологической терапии [97, 101, 129, 370].

Функциональные исследования, изучающие вклад IL-23 в патогенез псориаза, доказали его способность вызывать развитие псориазоподобных поражений кожи у мышей при его внутрикожной инъекции [138, 223, 245]. В противоположность этому, введение IL-23-нейтрализующих антител препятствовало развитию псориаза в двух разных мышинных моделях [150, 223]. Было также доказано отсутствие псориазоподобных поражений после применения имиквимода у мышей с нокаутом гена IL-23A по сравнению с мышами дикого типа [225]. Наконец, высокая эффективность, наблюдаемая в клинических исследованиях препаратов против IL23p19, является подтверждающим доказательством ключевой роли IL-23 в развитии псориаза [196].

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α)

TNF- α представляет собой один из важных воспалительных медиаторов в патогенезе псориаза. Это первый цитокин, против которого были успешно применены моноклональные антитела для лечения псориаза. Повышенные уровни TNF- α были обнаружены как в пораженной коже, так и в сыворотке крови пациентов с псориазом по сравнению с видимо непораженной или здоровой кожей [372, 333]. TNF- α продуцируется различными типами клеток, включая T-клетки, ДК и кератиноциты [100, 123, 125, 141, 145, 208, 233, 379]. TNF- α проявляет провоспалительную активность, которая усиливается за счет синергетического взаимодействия с другими медиаторами, включая IL- 17, а

также считается вышестоящим цитокином в пути IL-23/IL-17, действующим как индуктор продукции IL-23 дендритными клетками [156, 240, 320, 321, 355].

Противовоспалительные и регуляторные сигналы

Регуляторные Т-клетки (Treg) представляют собой субпопуляцию Т-лимфоцитов, которые контролируют силу иммунного ответа, поддерживают иммунологическую толерантность, противодействуют формированию хронического воспаления и предотвращают развитие аутоиммунных реакций [47]. Их дифференцировка управляется цитокиновым окружением, состоящим из TGF- β , IL-4, IFN- γ , IL-2 и IL-6 [341].

Treg-клетки можно идентифицировать по следующим признакам:

- 1) высокая экспрессия альфа-цепи рецептора IL-2 (CD25);
- 2) экспрессия транскрипционного фактора FOXP3;
- 3) продукция TGF- β , IL-10, перфорина и гранзима А [113, 144, 176].

Популяция Treg-клеток включает в себя огромное количество разнообразных иммунофенотипов [35]. Считается, что функциональные нарушения различных подтипов Treg-лимфоцитов и снижение их количества способствуют развитию псориатического воспаления, но имеющиеся по данной тематике сведения противоречивы и неоднозначны, в том числе по причине методологических ошибок, связанных с отбором пациентов и проведением исследований [144, 283]. Несмотря на это, было показано, что дисбаланс между регуляторными и эффекторными Т-клетками в системном кровотоке пациентов, страдающих псориазом, снижается на фоне применения системной терапии [34, 52, 366]. В модели имиквимод- индуцированного псориаза у мышей улучшение псориазоподобных поражений кожи было связано со снижением количества цитокинов Th17- лимфоцитов и увеличением количества Treg-клеток [366]. Напротив, пораженная псориазом кожа характеризуется высоким количеством Treg- клеток по сравнению со здоровой или видимо непораженной кожей, при этом количество Treg-лимфоцитов положительно коррелирует с тяжестью заболевания. Эти данные могут свидетельствовать о качественном функциональном дефекте Treg-клеток в контроле воспаления, который

соответствует мышинной модели псориаза с нокаутом CD18-кодирующего гена, демонстрирующей, что первичная дисфункция Treg-клеток определяет пролиферацию патогенных воспалительных Т-лимфоцитов [63, 351]. Помимо этого, Treg-клетки, выделенные из пораженной псориазом кожи или периферической крови пациентов с псориазом, продемонстрировали функциональную недостаточность в отношении подавления эффекторных Т-клеток при стимуляции Т-клеточных рецепторов [52, 154].

За счет выработки IL-10, который подавляет экспрессию важных провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, а также костимулирующих молекул, Treg-клетки потенциально могут подавлять воспалительный процесс при псориазе, несмотря на то, что клинические исследования препарата на основе рекомбинантного человеческого IL-10 у пациентов с псориазом показали его недостаточную эффективность [209, 127, 226]. Противовоспалительный сигнал, опосредованный IL-10, может усиливаться супрессивной активностью IL-4 в отношении продукции IL-17. Действительно, IL-10 стимулирует экспрессию IL-4, который представляет собой негативный регулятор дифференцировки Th17-клеток и активации кератиноцитов. В многочисленных исследованиях было установлено, что терапевтические стратегии, направленные на индукцию экспрессии IL-4, являются эффективными для получения стойкого клинического ответа [209, 127, 226]. При этом авторы указывают, что применение рекомбинантного человеческого IL-4 улучшает течение псориаза [197, 246, 381]. Другим важным аспектом, который необходимо прояснить, является патогенная роль выделенных из пораженной кожи пациентов с псориазом FOXP3-позитивных Treg-клеток, которые ориентированы на провоспалительную поляризацию в результате снижения экспрессии FOXP3 и увеличения уровня экспрессии ROR γ t, обычно наблюдающегося у Th17-клеток [13, 58, 177].

1.3.9 Роль провоспалительных медиаторов как регуляторов межклеточного взаимодействия

Псориаз в настоящее время рассматривается как заболевание, опосредованное активацией оси IL-23/IL-17, что подтверждается различными исследованиями. Среди них данные, указывающие на важность передачи сигналов IL-23 и дифференцировки Th17-клеток при псориазе, поскольку некоторые генетические варианты, такие как субъединица IL-23, так и гены IL-23R обуславливают предрасположенность к заболеванию [153, 277, 278, 363]. В дополнение к оси IL-23/IL-17, представляющей ядро патогенеза псориаза, имеются провоспалительные цитокины, расположенные уровнем выше, такие как IL-22, IFN- α , IFN- γ и TNF- α , и медиаторы, расположенные ниже уровня оси IL-23/IL-17: IL-8, IL1F9 и CCL20, которые завершают патогенетическую головоломку заболевания [19].

Плазмоцитоидные дендритные клетки, миелоидные дендритные клетки и аутореактивные Т-клетки вместе с тучными клетками и нейтрофилами запускают патогенный каскад. Впоследствии IL-23/IL-17-опосредованное воспаление, поддерживаемое другими провоспалительными и пролиферативными молекулами, полученными в результате активации Т-клеток, индуцирует тканевые ответы, которые, в свою очередь, участвуют в патогенном механизме, способствующем миграции воспалительных клеток из кровотока в участок поражения, пролиферации в виде эпидермальной гиперплазии и неоангиогенеза, а также образованию замкнутого круга самоподдерживающегося воспаления. Этот управляемый цитокинами процесс трансдуцируется внутриклеточно путем активации определенных сигнальных путей, включая сигнальный путь NF- κ B, начальная активация которого может быть генетически обусловлена вариантами гена CARD14 [315, 317]. Сходным образом варианты гена TRAF3IP2, признанного другим геном восприимчивости к псориазу, влияют на передачу сигналов IL-17 и TNF- α [133, 152, 187].

Ранние этапы патогенетического каскада характеризуется активацией иммунных клеток, в частности ДК и/или аутореактивных Т-клеток. Из-за иммунологического микроокружения как пДК, так и мДК после активации имеют склонность к «воспалительному» фенотипу, превращаясь в соответствующих продуцентов цитокинов и других медиаторов воспаления и становясь зрелыми антигенпрезентирующими клетками (DC-LAMP⁺), экспрессирующими Т-клеточные костимулирующие молекулы, такие как CD86 и HLA-DR. пДК могут активироваться различными триггерами и выступают в роли инициаторов патогенного воспалительного каскада благодаря своей способности продуцировать IFN- α . В результате чего происходит активация мДК, которые становятся высоковоспалительными дермальными ДК (Tip-ДК), экспрессирующими TNF- α , NO, IL-20 и цитокины IL-12 и IL-23. В дерме IL-23-продуцирующие Tip-ДК и зрелые DC-LAMP⁺ ДК взаимодействуют с Т-клетками, направляя их дифференцировку преимущественно в сторону доминантного фенотипа IL-17⁺ Т-клеток [202]. Альтернативный путь запуска патогенного каскада представлен Т-клетками, продуцирующими аутоантитела, а также IFN- γ и в меньшей степени IL-17A. Эти аутоактивные Т-лимфоциты специфичны в отношении таких аутоантигенов, как LL-37, ADAMSTL5 и липидные антигены. Тем не менее в местах псориазических высыпаний не было отмечено моноклональной экспансии кожи аутореактивными Т-клетками, напротив, наблюдается разнообразная поликлональная совокупность α/β - и γ/δ Т-клеток [58, 143].

1.3.10 Активаторы дендритных клеток

Агонисты Toll-подобных рецепторов

ДК активируются различными агонистами Toll-подобных рецепторов, в частности, молекулами РНК или ДНК, полученными из вируса или бактерии. Однако, молекулы собственной РНК или ДНК, полученные из поврежденных или разрушенных клеток, также могут активировать ДК после образования иммунных

комплексов с LL37, IL-26 и другими АМП, поскольку именно в таком виде они могут быть распознаны ДК посредством их взаимодействия с TLR7, -8 или -9. TLR7 и TLR9 селективно экспрессируются пДК, тогда как мДК экспрессируют TLR3 и TLR8 [54, 316, 337, 339]. Образуя комплексы с LL37, собственная ДНК и РНК становятся устойчивыми к деградации и могут связывать эндосомальные TLR7 и -9 в пДК или TLR8 в мДК. Кроме того, собственная ДНК при конденсации с LL37, DEFB4, hBD3 и лизоцимом способна запускать активацию пДК через TLR9 и индуцировать синтез IFN- α , в то время как собственная РНК в комплексе с LL37 стимулирует созревание мДК и выделение ими TNF- α и IL-6 [110, 328]. Следует отметить, что зрелые DC-LAMP⁺ мДК в пораженной псориазом коже локализуются совместно с комплексами self-RNA-LL37, а пДК – совместно с LL37 [257, 321]. Совсем недавно было показано, что один из цитокинов Th17-клеток с прямой антибактериальной активностью – IL-26 – в высокой степени экспрессируется в коже, пораженной псориазом, и, находясь в комплексе с собственной ДНК, способствует выработке плазматическими дендритными клетками IFN- α посредством активации TLR9 [345].

Аутоантигены

Известно о существовании многочисленных ранних триггеров псориаза, действие которых не связано исключительно с активацией ДК агонистами Toll-подобных рецепторов, как было описано выше.

Присутствие аутоантигенов и аутореактивных Т-клеток и, следовательно, аутореактивный механизм развития псориаза был предложен в начале 2000-х годов, данная теория описывала, что Т-клетки, специфичные к М-белку стрептококка, перекрестно реагируют с собственными антигенами организма, в том числе с кератинами I типа. Считается, что это явление связано с молекулярной мимикрией, вызванной очень похожей, гомологичной структурой, характерной для стрептококкового М-белка и кератинов I типа, а также еще нескольких типов клеток [206, 291]. Совсем недавно была разработана новая мышьяная модель псориаза, основанная на аутоиммунном механизме, при котором инъекция IL-17-продуцирующих CD4⁺ Т-клеток, распознающих в качестве

аутоантигена десмоглеин 3 приводила к развитию псориазоподобного поражения кожи [352]. Впоследствии данная гипотеза была подкреплена доказательствами о решающей роли оси IL-23/IL-17 в развитии аутоиммунных заболеваний, а также сильной патогенной ассоциацией с наличием аллеля HLA-Cw6 локуса PSORS1, признанного геном предрасположенности к псориазу. Затем у больных псориазом был идентифицирован первый аутоантиген, тогда же были обнаружены циркулирующие и инфильтрирующие кожу аутореактивные Т-клетки, направленные против LL37, после чего последовала идентификация других аутоантигенов, включая ADAMTSL5 и липидные антигены, генерируемые фосфолипазой A2 группы IVD (PLA2G4D) [271, 314, 357].

Антимикробный пептид LL37

LL37 усиленно секретируется кератиноцитами, нейтрофилами и макрофагами после их стимуляции IL-17 [357]. Отмечается высокая экспрессия LL37 в пораженной псориазом коже, что имеет важное патогенетическое значение, поскольку происходит активное образование иммунных комплексов с собственными внеклеточными нуклеиновыми кислотами, активирующими ДК через TLR7, -8 и -9 [110, 297, 328]. Патогенетическая значимость данного АМП также была подтверждена идентификацией LL37-специфических аутореактивных Т-клеток, принадлежащих как к CD4+, так и к CD8+ Т-клеточным компартментам, которые были обнаружены более чем у 46% пациентов с псориазом, причем чаще они встречаются у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести (75% пациентов) [357]. LL37 представлен как аллелями HLA I класса (таких как HLA-Cw6), так и HLA II класса (HLA-DR1, -DR4 и -DR11), способствуя активации CD8+ и CD4+ соответственно [357]. Т-клетки, нацеленные на LL37, секретируют ключевые патогенные цитокины и хемокины, особенно IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-21, IL-22 и IL-8, также они экспрессируют хемокиновые рецепторы, такие как CCR4, CCR6 и CCR10 [357].

Дизинтегрин-подобный домен металлопротеиназ, содержащий тромбоспондин типа 1, мотив-подобный домен 5 (ADAMTSL5)

В 2015 году группой исследователей белок ADAMTSL5, происходящий из меланоцитов и участвующий в формировании микрофибрилл, был идентифицирован как аутоантиген при псориазе [271]. Экспрессия ADAMTSL5 индуцируется хемоаттрактантом нейтрофилов и фактором роста меланоцитов – CXCL1, продукция которого осуществляется кератиноцитами после их стимуляции IL-17 [271]. Интересно, что экспрессия ADAMSTL5 обнаружена не только в меланоцитах, но и в кератиноцитах по всему эпидермису, при этом количество меланоцитов в пораженной псориазом коже увеличивается, наряду с увеличением количества Т-клеток, в том числе цитотоксических, которые локализуются совместно с меланоцитами [255]. Однако активной гибели меланоцитов, обнаруженных в пораженном псориазом эпидермисе, не наблюдается, из чего можно сделать вывод о том, что меланоциты, вероятнее всего, являются мишенями нецитотоксического CD8⁺ Т-клеточно-опосредованного аутоиммунного ответа [352].

Подобно LL37, паттерн экспрессии ADAMTSL5 отражает характер инфильтрации агрегатов Т-клеток и ДК в дерме пораженной псориазом кожи. Высокая экспрессия обоих аутоантигенных пептидов, а именно ADAMTSL5 и LL37, в пораженной коже солокализуется с ДК, нейтрофилами, макрофагами и Т-клетками. Это может свидетельствовать о том, что ADAMTSL5, как и LL37, презентируются аутореактивным CD4⁺ Т-клеткам молекулами HLA-класса II и CD8⁺ Т-клеткам посредством HLA-Cw6, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток в структурах лимфоидной ткани кожи [42, 82, 137, 271]. Также было установлено, что экспрессия выступающих в роли аутоантигенов пептидов значительно снижается при лечении ингибиторами IL-17 или TNF- α [108, 137].

Липидные антигены, генерируемые фосфолипазой A2 группы IVD (PLA2G4D)

Помимо белковых, липидные структуры также могут распознаваться Т-клетками как чужеродные, выступая в роли аутоантигенов при псориазе [314]. Фосфолипаза A2 группы IVD (PLA2G4D) представляет собой фермент семейства фосфолипазы A2 (PLA2), который отсутствует в нормальной коже, но сильно экспрессируется и проявляет повышенную активность в местах псориатических высыпаний [130]. Экспрессия PLA2 обнаруживается в тучных клетках и кератиноцитах, в результате действия фермента образуются липидные продукты, которые затем представляются антигенпрезентирующими клетками через CD1a – липидный антигенпрезентирующий белок, который имеет сходство с молекулами HLA- I класса [247]. Взаимодействие между CD1a и липидными антигенами, происходящими из PLA2G4D, вызывает активацию Т-клеток и высвобождение ими IFN- γ , IL-17 и IL-22. Высокие уровни CD1a-реактивных Т-клеток наблюдаются в крови и коже пациентов, страдающих псориазом. Интересно, что эти клетки также экспрессируют CLA+, что указывает на их способность мигрировать в кожу [53, 275].

Фаза амплификации и ответ тканевых клеток

Фаза амплификации состоит из широкой активации различных субпопуляций Т-клеток и других иммунных клеток, которые усиливают воспаление и последующие тканевые клеточные реакции. В частности, активация ДК приводит к реорганизации дермальной Т-клеточной инфильтрации и к образованию кластеров ДК/Т-клеток, которые облегчают активацию Т-клеточного ответа. Следует отметить, что эти кластеры также совместно локализуются с аутоантигенами. Более того, большинство инфильтрирующих дермальных ДК секретируют IL-23, тем самым поддерживая функцию и выживаемость Т-клеток, продуцирующих IL-17. Воспаление, вызванное IL-23/IL-17, дополнительно усиливается большим количеством провоспалительных и пролиферативных медиаторов, способствующих поддержанию патологического ответа клеток

пораженной псориазом кожи с типичным для заболевания профилем экспрессии генов и характерной гистологической картиной.

В этом сценарии опосредованные кератиноцитами обратные связи являются центральными для рекрутирования иммунных клеток и усиления воспалительных и пролиферативных сигналов. IL-17A, действуя в синергизме с другими ключевыми цитокинами при псориазе, такими как TNF- α и IL-22, стимулирует экспрессию АМП (LL37, β -дефензины, белки семейства LCN2, S110A), воспалительных цитокинов (члены семейства IL-1 и IL-6) и хемокинов (CXCL1, -3, -5, -8 и CCL20) [58].

В частности, IL-17 вместе с IL-22 и TNF- α стимулирует кератиноциты продуцировать не только LL37, но и CXCL1, -3 и -8 – хемокины, привлекающие нейтрофилы и поддерживающие их активацию и продолжительность жизни. Это взаимодействие также увеличивает выработку кератиноцитами CCL20, важного для рекрутирования в кожу CCR6⁺ Th17-клеток, продуцирующих, помимо IL-17, IL-22 и TNF- α , непосредственно CCL20, за счет чего образуется петля положительной обратной связи [145, 213, 264, 379]. Кроме того, система хемокинов CCL20/CCR6 вместе с осью CCL19/CCR7 вовлечены в образование дермальных лимфоидных комплексов. Эти комплексы состоят из зрелых мДК, экспрессирующих DC-LAMP/CD208, CD11c, HLA-DR, CCR6, агрегированных с Т-клетками, экспрессирующими CCR6 [111, 132, 145, 379]. Образование этих кластеров индуцирует активацию ДК и Т-клеток, что способствует хроническому воспалительному процессу и коррелирует с такими клиническими показателями, как выраженность клеточной инфильтрации в местах псориазных бляшек и тяжесть заболевания [382]. Стоит также отметить, что Toll-подобные рецепторы, роль которых на ранних стадиях патогенеза заболевания безусловна, могут также оказывать немаловажное влияние на более поздние стадии воспалительного процесса.

Фактически, ингибирование TLR7, 8 и 9 способно подавлять IL-23-индуцированное воспаление в мышинной модели псориаза, уменьшая также профиль генной экспрессии и нижестоящую передачу сигналов IL-17 [340].

Все вышеописанные сведения подтверждают концепцию о том, в основе порочного круга воспалительного процесса при псориазе лежит сигнальный путь IL-23/IL-17.

Аналогичным образом, IFN- γ усиливает передачу сигналов и индуцирует рекрутирование в кожу клеток, продуцирующих IFN- γ , за счет продукции кератиноцитами CXCL9, CXCL10 и CXCL11 [123]. Хотя кератиноциты считаются ключевыми клетками, реагирующими на цитокиновое микроокружение, следует подчеркнуть вклад других тканевых клеток. Так, значение меланоцитов в патогенезе заболевания стало более ясным после идентификации аутоантигена ADAMTSL5, происходящего из меланоцитов. Также было обнаружено, что эндотелиальные клетки способствуют миграции воспалительных клеток в очаги поражения за счет экспрессии молекул адгезии, включая ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, HESCA- 452 и 4D10I-CAM [148, 162]. А фибробласты секретируют хемерин и другие провоспалительные продукты, такие как IL-6 и матриксные металлопротеиназы, имеющие важное значение в поддержании воспалительного процесса при псориазе [213].

1.3.11 Этапность патогенных каскадов

Ранние этапы патогенного каскада состоят в активации IFN- α -продуцирующих пДК, запускаемых агонистами TLR, и/или активации аутореактивных Т-клеток, продуцирующих IFN- γ и другие ключевые цитокины, такие как IL-17. В то время как аутореактивные Т-клетки потенциально могут инициировать патогенный процесс, приводящий к псориазическому фенотипу, пДК за счет своей продукции IFN- α стимулируют превращение мДК в высоковоспалительные дермальные ДК, продуцирующие TNF- α , IL-23, IL-20 и NO. Помимо IFN- α , их также могут стимулировать TSLP и TNF- α . В свою очередь, IL-23 стимулирует клетки, продуцирующие IL-17, которые включают Th17-, Tc17-, $\gamma\delta$ Т-клетки, ILC3, тучные клетки и нейтрофилы. IL-17 в сотрудничестве с другими цитокинами, такими как TNF- α и IL-22, индуцирует

развитие псориазического фенотипа посредством активации тканевых клеток. Наиболее значимый тканевой ответ обеспечивается кератиноцитами, которые, высвобождая хемокины и другие провоспалительные молекулы, включая АМП, поддерживают воспаление кожи [45].

1.4 Цели лечения системного воспаления при псориазе

Псориаз связан с повышенным риском развития коморбидных патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, псориазический артрит, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и даже злокачественные новообразования, ассоциация с псориазом которых требуют повышенного внимания [18, 50, 289, 302].

Эти сопутствующие заболевания часто влияют на выбор терапевтической тактики [24, 51]. Также при выборе схемы лечения псориаза важно помнить об индивидуальных особенностях пациента. В последнее десятилетие произошел сдвиг парадигмы понимания патофизиологии псориаза, что привело к выявлению множества новых терапевтических мишеней [17, 302].

Однако, последние исследования продемонстрировали, что многие специалисты сомневаются в целесообразности назначения системной терапии, особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или малых молекул, и поэтому склонны следовать стандартному подходу, состоящему из назначения наружных средств в комбинации с фототерапией. Подобный подход часто приводит к неудовлетворительным результатам и низкой эффективности лечения [289]. Схемы лечения пациентов с псориазом, в том числе при наличии коморбидности, должны быть адаптированы к конкретным потребностям в зависимости от тяжести заболевания, влияния на качество жизни, реакции на предыдущую терапию и имеющихся сопутствующих заболеваний [7, 36].

Поскольку псориаз является системным заболеванием, то практикующие врачи уделяют большое внимание борьбе с системным воспалением. Цели

лечения можно разделить на две отдельные категории в зависимости от возможности достижения желаемых результатов. Первая и наиболее практически достижимая цель – потенциально предотвратить повреждение, связанное с системным воспалением, предотвратить прогрессирование псориаза и коморбидных патологий [31]. Вторая, возможно, более масштабная и перспективная цель – обратить вспять существующее воспалительное повреждение, а также признаки и симптомы сопутствующих заболеваний.

1.5 Терапевтические возможности в лечении псориаза

Псориаз среднетяжелой и тяжелой степени тяжести часто требует системного лечения генно-инженерными биологическими препаратами совместно или без дополнительного назначения фототерапии. Традиционные системные методы лечения (метотрексат, циклоспорин, ацитретин и, в некоторых странах, фумараты) и фототерапия часто являются методами первой линии терапии. Однако длительное применение классических иммунодепрессантов не рекомендуется из-за риска органной токсичности (увеличение риска развития нежелательных явлений), также стоит отметить, что эти препараты не имеют иммунопатогенетического действия и из-за частого сочетания псориаза с коморбидными заболеваниями не имеют достаточной эффективности [25]. В последние десятилетия появление биологических агентов (гуманизированных моноклональных антител с внеклеточным механизмом действия, которые блокируют специфические провоспалительные цитокины) произвело революцию в лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести благодаря их высокой эффективности и благоприятному профилю безопасности с возможностью их длительного назначения [20, 26, 78]. В настоящее время основными и наиболее доступными являются генно-инженерные биологические препараты из групп ингибиторов TNF- α , IL-12/23, IL-23 и IL-17, а также новое поколение селективных иммунодепрессантов так называемых малых молекул [60].

1.5.1 Генно-инженерные биологические препараты

Ингибиторы TNF- α

Инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб и цертолизумаб пегол, относящиеся к группе ингибиторов TNF- α , в настоящее время широко используются для лечения псориаза. Цертолизумаб пегол представляет собой не содержащий Fc-фрагмент пегилированный ингибитор TNF- α . Он не связывается с неонатальным рецептором Fc для IgG (FcRn) и, следовательно, не проникает через плаценту, что имеет важное значение при лечении беременных женщин [23, 76, 256]. ГИБП из группы ингибиторов TNF- α обладают хорошей эффективностью. Так, на 10-й неделе частота ответа PASI 75 (снижение индекса распространенности и тяжести псориаза, Psoriasis Area Severity Index на 75% от первоначального значения) на фоне терапии инфликсимабом в дозе 5 мг/кг составила 80% случаев [180]. На 16-й неделе терапии препаратом адалимумаб в дозе 40 мг (после введения начальной, иницирующей дозы 80 мг) частота ответа PASI 75 также составила приблизительно 80% случаев [99]. Эффективность цертолизумаба пегола в дозе 400 мг 16-й неделе лечения составила 80,1% случаев достижения пациентами индикаторного показателя PASI 75 [118]. Основными серьезными нежелательными явлениями, зарегистрированными на фоне терапии ингибиторами TNF- α , были реактивация гепатита В и С, развитие туберкулеза и лекарственной волчанки, ухудшение течения демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы и возникновение парадоксальных реакций, в основном связанных с развитием воспалительных заболеваний кишечника de novo [99, 180].

Ингибиторы IL-23

Группа ингибиторов IL-23 на момент написания настоящей работы представлена препаратами гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб, характеризующимися высокой степенью эффективности [48, 75]. На 16-й неделе терапии частота ответа PASI 75/90/100 для гуселькумаба в дозе 100 мг составила 91,2%/73,3%/37,4%, а для рисанкизумаба в дозе 150 мг – 90,8%/74,8%/50,7%

соответственно [4, 272, 285]. На 28-й неделе частота ответа PASI 75/90/100 для тилдракизумаба в дозе 100 мг составила 77%/54%/23% [369]. Основными побочными эффектами данной группы ГИБП были частые эпизоды инфекций верхних дыхательных путей, развитие назофарингита, головная боль и усталость [173, 285, 272, 369].

Ингибиторы IL-17

В качестве ингибиторов IL-17 в настоящее время доступны для лечения псориаза секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб, а также нетакимаб – оригинальный российский препарат [14, 21, 27, 28, 79]. На 12-й неделе лечения частота ответа PASI 75/90/100 для секукинумаба в дозе 300 мг составила 77%/54%/24%, для иксекизумаба в дозе 80 мг после начальной дозы 160 мг – 90%/70%/40%, а для бродалумаба в дозе 210 мг – 83%/70%/42% соответственно [40, 175, 250, 263]. Основными нежелательными явлениями данной группы препаратов были орофарингеальный кандидоз, нейтропения, ухудшение течения и развитие *de novo* воспалительных заболеваний кишечника, а также усиление депрессии и повышение риска самоубийства при применении бродалумаба [9, 175, 250, 263].

Ингибиторы IL-12/23

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует как IL-12, так и IL-23 посредством ингибирования их общей субъединицы p40. Стоит отметить, что терапевтический эффект устекинумаба в первую очередь опосредуется ингибированием IL-23, при этом препарат также может быть использован в лечении псориатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника [39, 68]. Эффективность устекинумаба была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы RHOENIX 1 и RHOENIX 2. В исследовании RHOENIX 1 у пациентов, принимавших 45 мг и 90 мг препарата ответ PASI 75 к 12-й неделе лечения составил 67% и 66% случаев соответственно, в то время как в исследовании RHOENIX 2 за тот же временной период ответ PASI 75 был достигнут у 67% и 76% пациентов соответственно [173, 191]. Согласно данным краткосрочных и долгосрочных отчетов исследований II и

III фазы, касающихся профиля безопасности, было установлено, что устекинумаб является безопасным методом лечения псориаза, который не сопровождается развитием дозозависимых нежелательных явлений. К тому же не было отмечено увеличения частоты серьезных инфекций или злокачественных новообразований по сравнению с плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами, частота которых была несколько выше, чем в контрольной группе, получавшей плацебо, были эпизоды инфекций верхних дыхательных путей и головная боль [274].

1.5.2 Малые молекулы

Несмотря на высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности генно-инженерных биологических препаратов, их применение связано с определенными недостатками, такими как высокая стоимость лечения, необходимость парентерального введения и развитие серьезных нежелательных явлений [93, 373]. Эти ограничения послужили стимулом для разработки нового поколения препаратов – «малых молекул» со специфическим внутриклеточным действием. К данной группе препаратов относятся ингибиторы янус-киназ и апремиласт – селективный ингибитор фермента фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4), расщепляющего циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).

Апремиласт

ФДЭ – это семейство ферментов, которые гидролизуют циклические нуклеотиды и регулируют внутриклеточные уровни цАМФ и циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ). У человека было описано одиннадцать семейств ФДЭ, кодирующих до 100 различных изоформ [140]. ФДЭ-4 является преобладающей изоформой, которая экспрессируется различными воспалительными и иммунными клетками, включая эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и моноциты. Кроме того, ФДЭ-4 экспрессируется кератиноцитами, клетками гладкой мышечной ткани и эндотелия сосудов, а также хондроцитами [293, 326]. Апремиласт является селективным ингибитором пяти изоформ ФДЭ-4 (A1A, B1, B2, C1 и D2) [103]. Экспрессия всех изоформ ФДЭ-4

значительно выше в коже, пораженной псориазом, чем у здоровых лиц, что приводит к более низким уровням внутриклеточного цАМФ и, следовательно, к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и снижению продукции противовоспалительных медиаторов [269, 326]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что апремиласт оказывает благоприятное терапевтическое воздействие в виде уменьшения выраженности клинических проявлений псориаза за счет регуляции активности ФДЭ-4, снижения экспрессии провоспалительных медиаторов и прерывания передачи сигналов патологических путей [269, 326]. Более того, у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести применение апремиласта сопровождалось значительным снижением уровней IL-17F, IL-17A, IL-22 и TNF- α в плазме крови с 4-й недели лечения по сравнению с плацебо, при этом снижение уровней цитокинов сохранялось в течение недели после прекращения терапии [343].

Апремиласт показан для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени, а также одобрен для лечения псориатического артрита у взрослых пациентов, которые не ответили на другие системные методы лечения, имеют противопоказания для их назначения или их плохую переносимость [15, 37, 74, 77, 167]. Эффективность апремиласта при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени изучалась в ходе нескольких клинических исследований в рамках II и III фазы. Так, в рамках клинического исследования II фазы CC-10004-PSOR-003 частота достижения ответа PASI 75 к 12-й неделе терапии составила 24,4% случаев, а в исследовании CC-10004-PSOR-005 индикаторного показателя PASI 75 на 16-й неделе достигли 11%, 29% и 41% пациентов при применении доз 10 мг, 20 мг и 30 мг соответственно [159, 161]. В исследованиях III фазы: ESTEEM1 и ESTEEM2 при применении апремиласта в дозировке 30 мг ответ PASI 75 на 16-й неделе терапии наблюдался у 33,1% и 28,8% пациентов соответственно [104, 160].

Также было проведено исследование сравнения эффективности апремиласта с ингибиторами TNF- α . В ходе клинического исследования IIIb фазы LIBERATE оценивалась эффективность апремиласта, назначенного в дозировке 30 мг два

раза в день, к 16-й неделе лечения по сравнению с группой плацебо и группой, которой был назначен этанерцепт в дозе 50 мг в виде подкожных инъекций в режиме один раз в неделю. В результате к 16-й неделе терапии 39,8% пациентов, получавших апремиласт, и 48,2% пациентов, получавших этанерцепт, достигли ответа PASI 75 по сравнению с 12% в группе плацебо ($p < 0,0001$ в обоих случаях). На 52-й неделе частота ответа PASI 75 составила 47,3% у пациентов, получавших апремиласт на протяжении всего исследования, 49,4% у пациентов, перешедших с этанерцепта на апремиласт, и 47,9% у пациентов, перешедших с плацебо на апремиласт [38, 104].

Ингибиторы янус-киназ

В настоящее время для лечения псориаза разрабатываются различные низкомолекулярные препараты, одними из которых являются ингибиторы янус-киназ, представляющие собой новое поколение селективных иммунодепрессантов, нацеленных на прерывание патологического процесса, путем влияния на внутриклеточный сигнальный путь, связанный с осью IL- 23/IL- 17, играющей ключевую роль в развитии заболевания. Например, функция цитокиновых рецепторов I и II типов в обеспечении биологических эффектов соответствующих цитокинов тесно связана с работой сигнального внутриклеточного пути, компонентами которого являются янус-киназы (JAK), тирозинкиназа-2 (TYK2) и транскрипционные факторы STAT [96, 364]. Семейство JAK представляет собой внутриклеточную протеинтирозинкиназу и включает JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, а семейство STAT включает STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b и 6, при этом функция каждого JAK и STAT различна [364].

Одним из представителей данной фармацевтической группы является тофацитиниб – ингибитор JAK, нацеленный на JAK1, JAK2 и JAK3, который регулирует иммунный ответ посредством прерывания основных внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в патогенезе псориаза. Другим ингибитором JAK1/JAK2 является барицитиниб, который также продемонстрировал хорошие результаты при лечении больных с псориазом в ряде клинических исследований [251].

1.6 Фототерапия псориаза

Методы фототерапии исторически применяются для лечения больных псориазом. В клинической практике используются следующие методы фототерапии: общее УФ облучение (280-400нм), широкополосная средневолновая терапия (УФБ 280-320 нм), узкополосная средневолновая терапия (УФБ 311 нм), ПУВА-терапия (320-400 нм + фотосенсибилизатор), высокоинтенсивная лазерная терапия (спектр 308 нм), и достаточно активно изучаемые методы лазерной терапии (импульсный лазер на красителях с длиной волны 585 нм и неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм).

В соответствие с актуальными российскими клиническими рекомендациями РОДВК ультрафиолетовая фототерапия используется при различной степени тяжести псориаза: от ограниченных форм (как правило это локальная фототерапия) до тяжелых форм (общая фототерапия). УФ-терапия хорошо сочетается как с топическими методами (глюкокортикостероиды, кальципотриол), так и с системными препаратами (ретиноиды, метотрексат).

1.6.1 Механизмы действия фототерапии

Спектр излучения в ультрафиолетовом диапазоне позволяет проникать излучению до дермальных слоев (УФА-излучение), для УФБ лучей характерно более поверхностное проникновение. Целевыми хромофорами для УФ-излучения, прежде всего, являются кератиноциты и иммунокомпетентные клетки, при этом УФ-лучи поглощаются ДНК клеток, что приводит к образованию димеров (фотопродукты ДНК). Основные фотоэффекты ультрафиолетового излучения – это противовоспалительный и иммуномодулирующий. Первый реализуется преимущественно через подавление избыточной пролиферации кератиноцитов, последний – через иммуносупрессию. Фотоиммунологический эффект определяется длиной волны УФ-излучения: УФБ-лучи (поверхностное проникновение) действуют на кератиноциты эпидермального слоя и клетки

Лангерганса, УФА-лучи (более глубокое проникновение) действуют на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты и иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты). Влияние на иммунокомпетентные клетки приводит к следующим эффектам: нормализация секреции цитокинов, вовлеченных в патогенез псориаза (устранение дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), активация апоптоза кератиноцитов.

1.6.2 Узкополосная УФВ-фототерапия с длиной волны 311 нм

Фототерапия является широко распространенным методом лечения псориаза, обычно применяется при распространенных поражениях, занимающих не менее 10% площади поверхности тела [44]. В некоторых особых случаях, например, при ладонно-подошвенном псориазе или изолированном поражении волосистой части головы, также эффективно используется локальная фототерапия [29]. На сегодняшний день разработано множество видов фототерапевтического лечения, среди них первоначально был открыт метод терапии широкополосным ультрафиолетовым-В излучением (ВВUVB) с длиной волны от 290 нм до 320 нм, который в дальнейшем был усовершенствован и заменен на узкополосное ультрафиолетовое-В излучение (NB-UVB) с длиной волны 311 нм. По сравнению с ВВUVB, NB-UVB более эффективно способствует регрессу псориатических высыпаний, вызывает более длительную ремиссию заболевания и обладает хорошим профилем безопасности [49]. Стандартные схемы NB-UVB включают назначение процедур фототерапии в режиме три раза в неделю в течение как минимум 3 месяцев, начальная доза обычно составляет 50% от минимальной эритемной дозы, которая определяется физиотерапевтом в соответствии с типом кожи по Фитцпатрику (согласно существующим клиническим рекомендациям) [6, 89].

Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование высокой и низкой дозы NB-UVB-излучения у пациентов с псориазом показало, что оба

режима имеют сопоставимые показатели эффективности, однако более высокие дозы облучения обеспечивают наступление ремиссии большей продолжительности при меньшем количестве сеансов лечения по сравнению с малыми дозами [279]. К тому же NB-UVB можно комбинировать с другими наружными средствами, такими как топические глюкокортикостероиды, кальципотриол и некоторые другие, чтобы значительно повысить эффективность проводимого лечения [105, 276]. Узкополосную фототерапию также можно комбинировать с системными препаратами у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, такими как метотрексат, микофенолата мофетил, ингибиторы янусных киназ и ГИБП [5, 73, 195]. Ацитретин также можно безопасно использовать в сочетании с фототерапией. Более того, комбинация пероральных ретиноидов и NB-UVB значительно сокращала время лечения, увеличивала случаев наступления полного регресса высыпаний и уменьшала риск развития дозозависимых побочных эффектов ретиноидов [270].

Псориаз хорошо реагирует на УФ-излучение, но основные механизмы данного воздействия до сих пор недостаточно изучены. Известно, что УФВ индуцирует апоптоз патогенных Т-клеток и кератиноцитов, вызывая местную и системную иммуносупрессию. Накопленные данные свидетельствуют о том, что Th17-лимфоциты играют решающую роль в патогенезе псориаза. По данным многочисленных работ, Th17-клетки в пораженной псориазом коже активно подавляются на фоне воздействия NB-UVB, о чем свидетельствует значительное снижение мРНК IL-17A, TNF- α и IL-6 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с псориазом после лечения NB-UVB [157, 359]. Вместе с тем полиморфизм IL-17F также может влиять на выраженность клинического ответа на фототерапию NB-UVB [217]. Интересным оказался и тот факт, что подавление Th17-клеток не сопровождалось усилением функции Th1-лимфоцитов, вместо этого УФ-излучение вызывает убиквитинирование и подавление цепи рецептора интерферона I типа (IFNAR1), тем самым подавляя передачу сигналов интерферона и экспрессию родственных цитокинов [367]. Также известно, что дисфункция Treg-клеток и снижение их активности связаны с развитием псориаза.

Отмечается, что на фоне узкополосной фототерапии UVB 311 нм происходит увеличение количества Treg-клеток и восстановление их функций посредством активации FOXP3, что, в конечном итоге, облегчает течение псориаза [378]. Другой возможный механизм, объясняющий терапевтический эффект NB-UVB при псориазе, заключается в том, что на фоне фототерапии происходит снижение уровня плазмина – мощного активатора воспалительных клеток [318].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (заведующая кафедрой, д.м.н., профессор Круглова Л.С.), ведение пациентов и сбор необходимых данных осуществлялись на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (главный врач М.И. Глузмин) в период с 2017 по 2023. Иммунологические исследования проводились на базе Детской Краевой Клинической Больницы г. Краснодар. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом и утверждено Ученым советом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (протокол заседания локального этического комитета от 14.04.2017 № 5, протокол заседания Ученого совета от 01.06.2017 г. №4).

2.1 Критерии отбора

В исследование отбирались пациенты возрастом от 18 до 45 лет, соответствующие следующим критериям отбора.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Установленный диагноз вульгарного псориаза, бляшечная форма (код по МКБ 10 – L40.0);
2. Степень тяжести псориаза по индексу PASI >10 баллов (тяжелое течение);
3. Стаж болезни >1 года;
4. Три и более эпизодов обострения вульгарного псориаза в год;
5. Отрицательный тест на беременность у лиц женского пола;
6. Отсутствие противопоказаний для проведения УФ-терапии;

7. Добровольное желание принимать участие в исследовании, подписание информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие тяжелых сопутствующих и коморбидных заболеваний опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, легочной, эндокринной, нервной, мочевыделительной, пищеварительной системы, а также наличие иммунодефицитных состояний, психиатрических, гематологических, онкологических и аутоиммунных заболеваний, которые имеют клиническое значение и по мнению исследователя могут повлиять на оценку иммунного статуса, а также общее состояние больного на фоне проводимой системной терапии (например, неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная и/или почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет, псориатический артрит, ревматоидный артрит, увеит, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный тиреоидит, депрессия);

2. Наличие повышенной чувствительности к УФ-излучению или установленного заболевания, относящегося к группе фотодерматозов;

3. Масса тела >100 кг;

4. Наличие сопутствующих заболеваний кожного покрова, затрудняющих оценку тяжести и выраженности основного заболевания, а также интерпретацию данных исследования;

5. Наличие клинически значимых отклонений в лабораторных или инструментальных исследованиях, проводимых на этапе скрининга;

6. Предшествующая терапия ингибиторами ФДЭ-4 (апремиласт) и генно- инженерными биологическими препаратами (ингибиторами TNF- α , IL-12/23, IL-17A и IL-23);

7. Наличие или подозрение на возможное лекарственное взаимодействие между жизненно необходимой терапией, получаемой пациентами на постоянной основе в связи с имеющимися сопутствующими заболеваниями (не относящимися к пункту 1 настоящего списка критериев невключения), с препаратами, применяемыми в рамках проводимого исследования;

8. Проведение физиотерапевтического лечения (фототерапии) за последние 4 недели до момента включения в исследование;

9. Применение «классических» иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, циклоспорин А) за последние 6 месяцев до момента включения в исследование;

10. Наличие на момент включения в исследование признаков бактериальных, грибковых или вирусных инфекций;

11. Наличие в анамнезе факта злоупотребления психоактивными препаратами/веществами за последний год до момента включения в исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Развитие тяжелых/серьезных нежелательных явлений (в том числе инфекционной природы) и значимых отклонений лабораторных показателей, требующих полную отмену применяемого в рамках исследования препарата;

2. Наступление беременности у лиц женского пола;

3. Невозможность соблюдения протокола исследования пациентом;

4. Установление во время проведения исследования диагноза, подходящего под пункт 1 списка настоящих критериев невключения;

5. Добровольное желание пациента завершить участие в исследовании;

6. Наличие затрудняющих интерпретацию данных исследования фактов длительного пребывания пациента на солнце или использования им солярия.

Перед процедурами скрининга пациенту разъяснились все возможные риски (исходя из данных, указанных в инструкциях исследуемых препаратов) и основные положения протокола проводимого исследования с предоставлением плана визитов. После чего заинтересованному лицу требовалось самостоятельно ознакомиться с документацией и задать дополнительные вопросы исследователю при их наличии. В случае положительного решения пациент давал письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Лицам женского пола сообщали о противопоказаниях по применению используемых в клиническом исследовании лекарственных агентов во время беременности, ими подписывалось

дополнительное информированное согласие на соблюдение правил двойного метода контрацепции (гормональная и барьерная) в течение всего исследования и 6 месяцев после его завершения.

Также в исследование проводился набор здоровых добровольцев от 18 до 45 лет, формирующих группу контроля, с целью сравнения изучаемых показателей иммунного статуса.

Критерии включения здоровых добровольцев в исследование:

1. Отсутствие в анамнезе (в том числе семейном) и медицинской документации системных (системная склеродермия, системная красная волчанка и другие) и кожных аутоиммунных заболеваний (псориаз, дискоидная красная волчанка, локализованная склеродермия и другие);
2. Отсутствие онкологических и других соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
3. Отсутствие активных и/или хронических инфекционных патологий;
4. Отрицательный тест на беременность у лиц женского пола;
5. Добровольное желание принимать участие в исследовании, подписание информированного согласия.

Критерии невключения здоровых добровольцев в исследование:

1. Выявление на этапе скрининга значимых отклонений лабораторных и/или инструментальных исследований;
2. Подозрение на наличие у добровольца соматической патологии, влияющей на показатели клеточного иммунитета.

2.2 Дизайн исследования

Было проведено открытое рандомизированное интервенционное проспективное исследование, дизайн которого представлен на Рисунке 2.1.

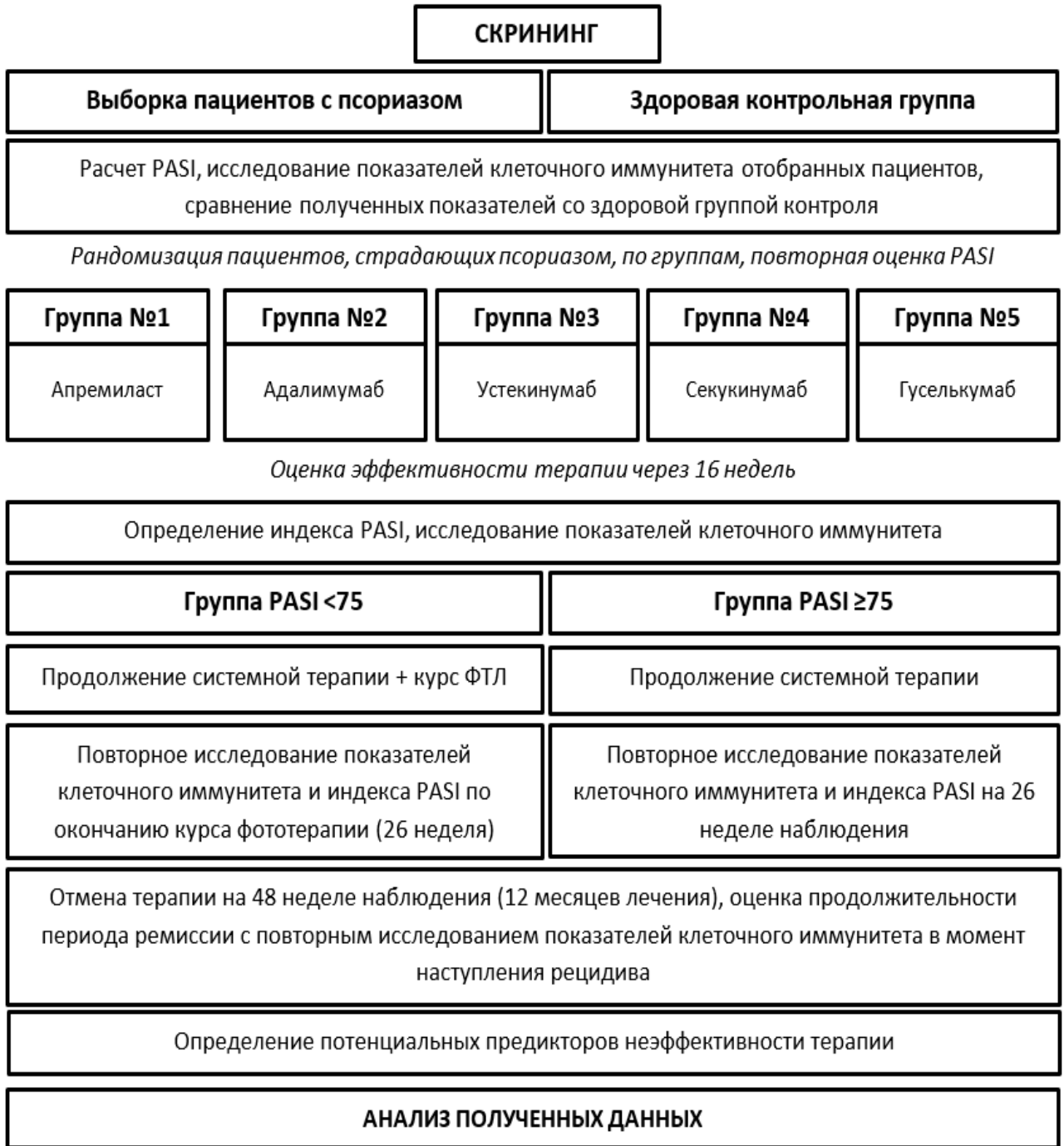


Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

2.3 Описание этапов работы, распределение пациентов на группы, характер проводимого вмешательства

Описанное в данной работе исследование проводилось в несколько взаимосвязанных этапов.

На **I этапе** исследования был проведен анализ электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с диагнозом вульгарный псориаз тяжелого течения. Подходящие по вышеуказанным критериям пациенты были уведомлены о возможности участия в исследовании и приглашены для детального ознакомления с протоколом исследования, подписания информированного согласия и выполнения процедур скрининга. В случае положительного решения заинтересованных лиц и окончательного одобрения от исследователя по включению пациентов в исследование после прохождения последними всех необходимых процедур скрининга происходило формирование общей выборки. Всем пациентам из полученной выборки проводилось исследование показателей клеточного иммунитета. Вместе с этим из здоровых добровольцев формировалась группа контроля, в которой также проводилось исследование показателей клеточного иммунитета после подписания информированного согласия и проведения дообследования в рамках процедур скрининга.

В рамках данного этапа осуществлялась клинико-статистическая характеристика общей выборки и группы контроля, также была выполнена сравнительная оценка показателей клеточного иммунитета указанных групп. С помощью полученных значений необходимых для исследования показателей иммунного статуса здоровых добровольцев из контрольной группы были определены их референсные интервалы, которые были сопоставлены с принятыми за норму референсными значениями из работы Топтыгиной А.П. и соавт. [10]. Таким образом, была проведена валидация внешних референсных интервалов. В общей выборке пациентов с псориазом тяжелого течения был произведен корреляционный анализ между такими параметрами, как

иммунологические показатели, индекс PASI, стаж болезни и отягощенный семейный анамнез.

II этапом было распределение пациентов из общей выборки по группам. В зависимости от получаемой терапии было сформировано 5 исследуемых групп:

1. Группа №1 получала системную терапию препаратом апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы-4);
2. Группа №2 использовала в лечении препарат адалимумаб (ингибитор TNF- α);
3. Группа №3 получала терапию с использованием препарата устекинумаб (ингибитор IL-12/23);
4. Группа №4 в лечении использовали секукинумаб (ингибитор IL-17A);
5. Группа №5 получала лечение препаратом гуселькумаб (ингибитор IL-23).

Распределение пациентов проводилось методом стандартной блоковой рандомизации с помощью специального программного обеспечения (размер блока случайный от 5 до 10) [327]. После процесса рандомизации у всех пациентов проводилась повторная оценка PASI перед началом терапии. Инициация и поддерживающая терапия с назначением необходимой дозировки препаратов проводились в соответствии с инструкцией и действующими клиническими рекомендациями, при этом все назначения были одинаковыми для пациентов внутри одной исследуемой группы.

Помимо детального описания основных характеристик исследуемых групп с проверкой их однородности, проводилась сравнительная оценка эффективности терапии с помощью расчета индекса PASI (в том числе его процентного снижения: PASI 75, PASI 90, PASI 100) и оценки иммунологических показателей в динамике (через 16 недель). Также с момента инициации терапии проводилась регистрация и описание нежелательных явлений, наблюдавшихся в течение 16 недель лечения.

Началом **III этапа** стало выделение 2 дополнительных подгрупп для каждой изучаемой группы лечения на основании эффективности проведенной в течение 16 недель системной терапии:

1. Подгруппа «PASI \geq 75» состояла из пациентов, которые достигли через 16 недель назначенной терапии улучшения индекса PASI в виде уменьшения его первоначального значения равного 75% или более, чем на 75%.

Пациенты данной группы продолжили применение назначенной терапии в прежнем режиме еще на 10 недель с последующей повторной оценкой исследуемых показателей (без добавления к схеме лечения фототерапии);

2. Подгруппа «PASI <75» состояла из пациентов, не достигших за 16 недель терапии уменьшения первоначального значения индекса PASI на 75%. Пациентам данной группы проводилась консультация врача- физиотерапевта с последующим назначением (в дополнение к имеющейся системной терапии) курса узкополосной UVB фототерапии (311нм) в режиме 3 процедуры в неделю, суммарное количество процедур за курс равнялось 30 – начальная доза 0,1-0,3 Дж/см² с пошаговым увеличением дозы на каждую последующую процедуру на 0,1 Дж/см² при условии отсутствия возникновения эритемы, в случае последней местно назначались увлажняющие средства в форме крема, а дозировка уменьшалась на 2 шага назад. Продолжительность курса в таком режиме в среднем составила 10 недель. По окончании курса фототерапии проводилась повторная оценка индекса PASI и показателей клеточного иммунитета (26 неделя). Повторный курс узкополосной UVB фототерапии (311нм) №24 в том же режиме проводился через 14 недель от последней процедуры, проведенной в рамках первого курса в случае наличия у пациента псориатических высыпаний.

В данный этап также входило описание характеристик сформированных подгрупп и проверка их однородности с оценкой статистической значимости. В обеих подгруппах («PASI <75» и «PASI \geq 75») было проведено определение статистически значимых различий индекса PASI и показателей клеточного иммунитета в динамике:

- до и после полного завершения курса фототерапии при анализе показателей подгруппы «PASI <75» (16 и 26 неделя наблюдения);
- между исследуемыми показателями на 16 и 26 неделе в случае анализа подгруппы «PASI ≥75».

Кроме того, был проведен сравнительный и корреляционный анализ вышеуказанных исследуемых показателей выделенных подгрупп, полученных в рамках указанного этапа исследования, между собой, с исходными данными (полученными в момент инициации системной терапии) и валидированными референсными значениями (контрольной группы). Также осуществлялось описание зарегистрированных за этот период времени нежелательных явлений.

IV этап включал в себя анализ и сравнительную оценку показателя продолжительности ремиссии (время до наступления рецидива болезни) после отмены терапии (через 48 недель/12 месяцев лечения с момента инициации системной терапии) для сформированных исследуемых групп в рамках III этапа с выделением подгрупп по используемому лекарственному средству. Дополнительно проводилось определение значимых факторов риска, влияющих на продолжительность ремиссии. При регистрации наступления обострения/рецидива заболевания проводилось повторное исследование показателей клеточного иммунитета и их сравнительная оценка с данными, полученными в ходе проведения предыдущих этапов исследования. Также был произведен анализ информации о развитии нежелательных явлений, произошедших в течение 22 недель наблюдения (с 26 до 48 недели) на фоне системной терапии, и оценка профиля безопасности используемых препаратов на основании данных, собранных за все 12 месяцев наблюдения, с помощью расчета показателя коэффициента отношения шансов репортирования – ROR (Reporting Odds Ratio).

V этап заключался в поиске потенциальных статистически значимых предикторов неэффективности терапии с определением точности прогноза, порогового уровня вероятности (нахождение оптимального порога отсечения, optimal cut-off value) и предсказательной способности разработанной модели на

основании данных предыдущих этапов исследования. В роли возможных предикторов рассматривались как количественные, так и качественные признаки. Также, согласно полученным результатам, проводилось составление и внедрение в клиническую практику формул для расчета вероятности неэффективности запланированной пациенту терапии.

Пациентам всех групп **на всех этапах исследования** в качестве средств наружной терапии разрешалось использовать только увлажняющие и уходовые средства, не содержащие активных лекарственных компонентов, таких как топические ингибиторы кальциневрина; топические глюкокортикостероиды; топические ретиноиды; препараты, содержащие пиритион цинка или синтетический аналог витамина D3.

2.4 Характеристика клинических методов обследования

У всех пациентов на этапе скрининга проводился сбор анамнеза, включающий в себя получение информации о дебюте, длительности, течении и предшествующем лечении вульгарного псориаза, наличии отягощенного семейного анамнеза по псориазу, сопутствующих и коморбидных заболеваний, а также о получаемой на постоянной основе лекарственной терапии, в том числе по сопутствующим заболеваниям. Каждому участнику задавались вопросы касательно основных жалоб, в том числе новых, появившихся недавно и беспокоящих в течение последнего месяца. Особое внимание и прицельный расспрос уделялись таким симптомам, как длительное нарушение стула, наличие периодических или постоянных болевых ощущений в области живота, скованность суставов утром после пробуждения, боль в суставах во время и после физической активности, прогрессирующее ухудшение зрения за короткий промежуток времени (4-6 месяцев). Всем участникам проводилось исключение увеита инфекционной и неинфекционной природы врачом-офтальмологом с помощью современного специализированного оборудования и стандартных офтальмологических методов обследования. Для исключения наличия

коморбидных и тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации или патологий, влияющих на изучаемые показатели, пациенты проходили физикальный осмотр у врача-терапевта, в ходе которого проводилось измерение артериального давления, пульса, температуры тела, а также осуществлялся осмотр видимых слизистых оболочек и кожного покрова, аускультация легких и сердца.

Также на этапе скрининга проводилось измерение массы тела, в исследование не включались пациенты с массой тела более 100 кг, поскольку в данной ситуации требовалась коррекция дозировки лекарственной терапии, что могло повлиять на однородность исследуемых групп. В ходе физикального осмотра проводилось исключение наличия дополнительных заболеваний кожи, которые могли бы повлиять на оценку основного заболевания или служить противопоказанием к назначению фототерапии. При подозрении на наличие коморбидных или сопутствующих заболеваний, имеющих по мнению исследователя влияние на изучаемые показатели иммунного ответа или искажающие интерпретацию данных и являющихся противопоказанием к назначению одного из запланированных протоколом исследования препаратов, кандидатура пациента на участие в исследовании отклонялась, а пациент получал рекомендации по дообследованию.

В исследование включались пациенты, имеющие диагноз «вульгарный псориаз тяжелого течения», установленный на основании типичной клинической картины и указанных в истории болезни данных: наличие диагностических феноменов (псориазная триада) и/или результаты патоморфологического исследования (при наличии). Тяжесть течения оценивалась по результатам расчета индекса PASI, а также наличия трех и более эпизодов обострения вульгарного псориаза в год (из данных анамнеза и медицинской документации). Каждому пациенту проводилось описание локального статуса кожного патологического процесса и определение индекса площади и тяжести псориазных поражений (PASI), который затем использовался для динамической оценки течения псориаза и эффективности проводимого лечения.

Индекс PASI рассчитывался с помощью следующей формулы: $PASI = 0,1 \times (\text{Эголова} + \text{Иголова} + \text{Шголова}) \times \text{Аголова} + 0,3 \times (\text{Этуловище} + \text{Итуловище} + \text{Штуловище}) \times \text{Атуловище} + 0,2 \times (\text{Эверхние конечности} + \text{Иверхние конечности} + \text{Шверхние конечности}) \times \text{Аверхние конечности} + 0,4 \times (\text{Энижние конечности} + \text{Шнижние конечности}) \times \text{Анижние конечности}$, где «Э» обозначает числовое значение выраженности эритемы, «И» – инфильтрации, «Ш» – шелушения, а «А» – площади поражения [178]. Данные признаки оценивались врачом визуально и пальпаторно для каждого больного. Так, степень выраженности псориазных изменений (эритемы, шелушения и инфильтрации) оценивалась от 0 до 4, где 0 – это отсутствие изменений, 1 – незначительно выраженные изменения, 2 – умеренно выраженные изменения, 3 – выраженные изменения, а 4 – очень выраженные изменения. Площадь поражения оценивалась по шкале от 0 до 6 для каждой из четырех областей отдельно: голова (лицо, волосистая часть головы и шея), туловище (спина, грудь, подмышечные и паховые складки), верхние (кисти, предплечья, плечи) и нижние (ягодицы, бедра, голени и стопы) конечности. При этом 0 обозначал отсутствие поражения кожи исследуемой анатомической области, 1 – поражение кожи от 1% до 9%, 2 – от 10% до 29%, 3 – от 30% до 49%; 4 – от 50% до 69%, 5 – от 70% до 89% и 6 – от 90% до 100%. Процентное определение площади пораженного кожного покрова осуществлялось по усмотрению исследователя с помощью правила «девятки» или правила «ладони». Правило «девятки» основано на том, что площадь кожного покрова отдельных анатомических областей у взрослого человека равна или кратна 9%: голова и шея, одна верхняя конечность, бедро, голень и стопа равняются 9% площади поверхности тела; передняя, задняя поверхность туловища, одна нижняя конечность – 18%; а промежность и наружные половые органы составляют 1% [189]. Правило «девятки» применялось при наличии распространенных обширных высыпаний, поражающих большую часть кожи. Правило «ладони» заключается в том, что площадь ладони человека равняется приблизительно 1% от общей поверхности кожного покрова, данный метод использовался в случае наличия у пациента ограниченных по площади очагов

[189]. Индекс PASI может принимать значение в диапазоне от 0 (нет проявлений болезни) до 72 (максимальная степень тяжести заболевания) баллов, при этом значение PASI <5 соответствует легкому течению псориаза; значение PASI ≥5, но ≤10 – средней степени тяжести; а значение PASI >10 – тяжелому течению [244, 288]. Оценка клинической эффективности лечения производилась с помощью определения снижения значения индекса PASI в динамике и рассчитывалась по следующей формуле: $[(\text{PASI}_{\text{до лечения}} - \text{PASI}_{\text{после лечения}}) / \text{PASI}_{\text{до лечения}}] \times 100\%$ [106]. При недостижении пациентом PASI 75 (уменьшение первоначального значения индекса PASI на 75%) в течение 16 недель применяемая терапия считалась неэффективной. В случае достижения PASI 75 и более через 16 недель – используемая терапия считалась эффективной. Рецидивом псориаза считался момент потери 50% улучшения, достигнутого на момент отмены терапии индекса PASI в случае его значения ≥1, тогда как при достижении пациентом индекса PASI=0 – рецидив (обострение) заболевания регистрировался в момент появления новых псориазных высыпаний, занимающих площадь поверхности тела >1%. Также факт обострения кожного патологического процесса дополнительно устанавливался путем оценки основных клинических признаков с помощью шкалы PGA (Physician Global Assessment, общая оценка состояния пациента врачом), в том случае, если значение индекса было ≥2 баллов. Шкала PGA представляла собой глобальную оценку всех поражений по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 соответствовал чистой коже (при этом может отмечаться поствоспалительная гиперпигментация), 1 – почти чистой коже (выраженность изменений между 0 и 2 баллами), 2 – легкой степени поражений (незначительная эритема, инфильтрация и шелушение), 3 – умеренной степени поражений (умеренная выраженность эритемы, инфильтрации и шелушения), 4 – тяжелым проявлениям (выраженная эритема, инфильтрация и шелушение) и 5 – очень тяжелым проявлениям заболевания (очень выраженная эритема, инфильтрация и шелушение) [258].

Для отслеживания возникновения рецидива и определения продолжительности ремиссии пациенты каждые 4 недели посещали

исследовательский центр, а также должны были незамедлительно связаться с исследователем при самостоятельном обнаружении ухудшения кожного патологического процесса. Продолжительность безрецидивного периода определяли, как период между последним введением исследуемого препарата на фоне значимого улучшения кожного патологического процесса или полного регресса псориатических высыпаний и моментом наступления рецидива. Таким образом, оценка индекса PASI проводилась:

- в рамках процедур скрининга;
- в момент начала (инициации) системной терапии;
- на 16 неделе терапии;
- на 26 неделе терапии;
- на 48 неделе терапии;
- каждые 4 недели от момента отмены системного лечения до наступления рецидива заболевания (или раньше при необходимости).

Оценка безопасности терапии проводилась на основании выявления и регистрации нежелательных явлений (НЯ), связанных, по мнению исследователя, с использованием определенного системного лекарственного средства, согласно перечню возможных побочных действий, перечисленных в инструкции. Регистрация НЯ проводилась на протяжении всего исследования (в течение 12 месяцев лечения), при подозрении на развитие НЯ или в случае возникновения жалоб пациенты незамедлительно должны были связаться с исследователем.

При наборе здоровых добровольцев в группу контроля для сравнения показателей клеточного иммунитета особое внимание уделялось отсутствию в личном и семейном анамнезе, а также во время физикального осмотра патологий, сопровождающихся изменением клеточного состава лимфоцитов крови (острые и хронические инфекции, аллергические, аутоиммунные, миело- и лимфопролиферативные заболевания). Помимо этого, у здоровых добровольцев исключалось наличие беременности, тяжелых соматических и кожных аутоиммунных заболеваний.

2.5 Лабораторные методы обследования пациентов

Всем лицам на этапе скрининга проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование с целью исключения сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний. Были проанализированы результаты клинического анализа мочи, клинического (с определением СОЭ и лейкоцитарной формулы) и биохимического анализа крови, в рамках которого оценивались следующие показатели: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, общий холестерин, триглицериды, глюкоза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, ревматоидный фактор, С-реактивный белок. У лиц женского пола оценивался уровень хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) крови для исключения беременности и злокачественных новообразований, продуцирующих ХГЧ. В случае выраженных (клинически значимых) отклонений показателей и признаках наличия воспалительного процесса по данным вышеперечисленных лабораторных исследований заинтересованное лицо исключалось из исследования с рекомендациями по дообследованию. Для мониторинга НЯ и безопасности проводимой терапии вышеуказанные лабораторные исследования планово проводились каждые 4 недели, а также внепланово при возникновении жалоб или подозрении на развитие у пациента НЯ.

Кроме того, у всех участников на этапе скрининга проводилось исследование уровня кальпротектина в кале для исключения наличия воспалительных заболеваний кишечника. Для исключения наличия активной или латентной туберкулезной инфекции всем лицам на этапе скрининга, 26 неделе терапии и через 6 месяцев после отмены терапии проводилась постановка туберкулиновой пробы (реакция Манту) и кожной пробы «Диаскинтест» одновременно в разные предплечья с последующей оценкой через 72 часа, в случае распространенных высыпаний основного заболевания (вульгарный псориаз) и наличия в анамнезе сведений о выраженной аллергической реакции на

пробу Манту проводился забор венозной крови для проведения квантиферонового теста.

Для иммунологического исследования (определение показателей иммунного статуса) производился забор венозной крови натощак из кубитальной вены в вакуумные пластиковые пробирки BD Vacutainer Plus с крышкой BD Hemogard, содержащей антикоагулянт К2ЭДТА (Becton Dickinson and Company Limited, Великобритания). Оценка основных показателей клеточного иммунитета проводилась методом проточной лазерной цитофлуориметрии с помощью проточного цитометра Novocyte (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител (МКАТ) фирм Beckman Coulter и Sony Biotechnology (США). При исследовании иммунного статуса с помощью гейтирования (выделения) популяции лимфоцитов определяли следующие основные в рамках проведенного исследования показатели (процентное и абсолютное количество клеток): $CD4^+CD127^{low}CD25^{high}$ (регуляторные Т-клетки; Treg) и $CD3^+CD4^+CD161^+$ (Th17-лимфоциты). Для анализа полученных в ходе исследования данных проводилось построение графиков и гистограмм с высоким разрешением. Референсные значения показателей клеточного иммунитета были взяты из работы Топтыгиной А.П. и соавт. (Таблица 2.1) [10].

Таблица 2.1 – Референсные интервалы показателей клеточного иммунитета у лиц старше 12 лет

Популяции лимфоцитов	Интервал	Нижняя граница	Верхняя граница
CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	66-77	66,00	77,00
CD3+CD4+ (Т-хелперы), абс	1400-2000	1400,00	2000,00
CD 127- (регуляторные Т клетки),% от CD4	6,6-8,8	6,60	8,80
CD 127- (регуляторные Т клетки), абс	53-82	53,00	82,00
CD161+ (Th17-лимфоциты),% от CD4	15,2-22	15,20	22,00
CD161+ (Th17-лимфоциты), абс	148-195	148,00	195,00

Показатели клеточного иммунитета оценивались однократно для контрольной группы (здоровые), а у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения и включенных в исследование, в следующие временные промежутки:

- на этапе скрининга;
- в момент начала (инициации) системной терапии;
- на 16 неделе терапии;
- на 26 неделе терапии;
- на 48 неделе терапии;
- при установлении факта рецидива болезни.

2.6 Инструментальные методы обследования

Всем лицам, подходящим под критерии исследования, в рамках скрининга, на 26 неделе терапии и через 6 месяцев после отмены терапии проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, органов малого таза (для лиц женского пола) и электрокардиографическое исследование для оценки общего статуса и мониторинга безопасности проводимой терапии. В эти же сроки для исключения наличия островоспалительных изменений легочной ткани и очагов туберкулезной инфекции проводилась компьютерная томография органов грудной клетки.

2.7 Сбор и статистическая обработка данных

Сбор первичных данных осуществлялся путем занесения и выкопировки необходимых сведений из историй болезни и индивидуальных карт динамического наблюдения за состоянием пациента, предусмотренных в рамках проведения исследования, в единую базу данных. Хранение, первичная сортировка и группировка информации в единую базу осуществлялись с использованием персонального компьютера и программы для работы с электронными таблицами

Microsoft Excel, входящего в состав офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США).

Анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США). Для проверки гипотезы нормальности распределения выборки использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения, поэтому были использованы непараметрические тесты. Описание количественных показателей проводилось с указанием медианы и интерквартильного размаха [нижнего и верхнего квартилей: 25-й; 75-й процентиля]. Описание качественных признаков представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа. Количественные признаки двух независимых групп сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение количественных признаков между тремя и более независимыми группами осуществлялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса: в том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое значение χ^2 , различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна (post-hoc тест множественного сравнения Данна). Для получения скорректированного значения р-критерия для попарных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Для определения различий между количественными признаками в зависимых группах на 2 этапах (оценка показателей в динамике – до и после

лечения) использовался непараметрический критерий Уилкоксона: если рассчитанное значение было меньше или равно критическому, делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок. При необходимости оценки изменений количественного показателя на 3 и более этапах применялся критерий Фридмана: если критическое значение превышало фактическое, принималась нулевая гипотеза, в обратном случае признавалась статистическая значимость различий сравниваемых совокупностей. В случае расчета критерия Фридмана при выявлении статистически значимых различий ($p < 0,05$) между показателями в зависимых группах дополнительно применялось попарное тестирование с помощью апостериорного теста Данна с целью определения конкретных статистически значимо отличающихся друг от друга временных этапов/точек. Тест Данна проводился с последующей поправкой Бонферрони при множественных сравнениях для получения скорректированного значения p -критерия.

Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона: если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. В случае анализа зависимых выборок использовался критерий χ^2 МакНемара. При анализе таблиц сопряженности 2×2 рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа.

Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных, а также определения взаимосвязи между числовой и категориальной (номинальной дихотомической) переменными выполнялся корреляционный анализ Спирмена. Результаты корреляционного анализа представлены в виде коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) и его 95%-го доверительного интервала (95% CI, 95% ДИ) в скобках. Интерпретация силы связи в зависимости от величины коэффициента Спирмена проводилась с помощью специальной шкалы, справедливой как для положительных, так и для отрицательных значений коэффициента (Таблица 2.2) [336].

Таблица 2.2 – Шкала для качественной оценки показателя тесноты связи

Диапазон значений rs	Качественная характеристика силы связи
0,00 – 0,19	Очень слабая, практически отсутствует
0,20 – 0,39	Слабая (незначительная)
0,40 – 0,59	Средняя (заметная)
0,60 – 0,79	Сильная (высокая)
0,80 – 1,0	Очень сильная, практически линейная зависимость

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных параметров использовался показатель относительного риска (Relative Risk) с вычислением границы 95% доверительного интервала: значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Анализ выживаемости Каплана–Мейера с построением таблиц выживаемости и кривых с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия (логарифмический ранговый тест, критерий Мантела-Кокса) были использованы для расчета показателей продолжительности периода ремиссии (времени до наступления события) после отмены лечения. Продолжительность безрецидивного периода указана при помощи среднего и медианы ожидаемого времени ремиссии с указанием стандартной ошибки (SE, Standart Error) и 95% доверительного интервала для значения среднего времени. Значимые факторы, предположительно влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива, определялись методом многофакторной регрессии Кокса с построением новых скорректированных кривых в зависимости от полученных значений отношения рисков (HR, Hazard Ratio), где HR=1 демонстрирует отсутствие влияния фактора на рост риска изучаемого события, <1 – риск снижается, >1 – риск увеличивается. Вероятность наступления события рассчитывалась по формуле: $p=HR/(1+HR)$.

При проведении анализа наличия связи между несколькими независимыми переменными (предикторами) и зависимой бинарной переменной с целью оценки вероятности наступления определенного события (исхода) для каждого конкретного испытуемого в общей выборке (определение факторов риска неэффективности терапии) использовалась бинарная логистическая регрессия с использованием логит-преобразования (логистическое преобразование) с помощью регрессионного уравнения: $p=1/(1+e^{-y})$, где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие; e – основание натуральных логарифмов или число Эйлера; y – стандартное уравнение регрессии ($y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n$). Кроме того, производился многофакторный ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением и оценкой ROC-кривых как для дополнительного определения клинических предикторов, так и с целью оценки диагностической значимости, установления точности прогноза, порогового уровня вероятности (точки/порога отсечения, cut-off value) и предсказательной способности модели (оценка качества полученной модели логистической регрессии: чувствительности и специфичности). Для нахождения оптимальной пороговой точки определялось место на ROC-кривой, ближайшее к координатам (0, 1), также дополнительно производился расчет индекса Юдена. Численный показатель площади под кривой – AUC (Area Under Curve) использовался для сравнительного анализа нескольких переменных, а также для суждения о качестве полученной прогностической модели (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Экспертная шкала для значений AUC для описания качества модели

Интервал AUC	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

Значения референсных интервалов были получены с помощью пакета статистических программ MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия) с учетом стандартов CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов, Clinical and Laboratory Standards Institute): использован непараметрический метод с исключением резко отклоняющихся результатов (статистических выбросов), выявленных методом Тьюки и визуальной оценкой характера распределения данных при помощи коробчатой диаграммы («box plot») [128]. Учитывая небольшую выборку референсных индивидов (<120), референсные интервалы также вычислялись альтернативным робастным (robust) методом с многократными итерациями алгоритма на основе последнего взвешенного ряда (bootstrapping). Валидация референсных интервалов проводилась за счет визуального сопоставления полученных и имеющихся внешних данных, а также путем проведения проверки на наличие статистических выбросов по установленному стандарту CLSI: интервал считается приемлемым, если число полученных результатов, находящихся вне референсного интервала внешнего источника, не превышает двух [10].

Для оценки профиля безопасности используемых в исследовании системных препаратов из базы данных была сформирована таблица обо всех значимых парах «лекарственное средство – нежелательное явление» («ЛС–НЯ»). На основании полученных данных проводился расчет коэффициента отношения шансов репортирования – ROR (Reporting Odds Ratio), позволяющего установить относительное увеличение доли отдельных случаев конкретного НЯ для конкретного ЛС ко всем другим случаям НЯ и ЛС в базе данных. Показатель ROR был рассчитан с 95% доверительным интервалом с помощью следующих уравнений:

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}, \quad (2.1)$$

$$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

где переменные a , b , c и d были определены в таблице сопряженности 2×2 следующим образом: a – число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС; b – число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС; c – число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования всех других ЛП; d – число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования всех других ЛП. Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании нижней границы 95% CI >1 показателя ROR, когда число зафиксированных случаев НЯ было ≥ 3 , а также при абсолютном среднем значении ROR >2 [83].

Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях, при этом приведены фактические величины статистической значимости для использованных в анализе статистических критериев, где это является допустимым. Полученные статистические данные представлены в виде таблиц, а также сопровождаются наглядными графиками и диаграммами. Таким образом, можно утверждать, что результаты статистического анализа и выводы, сделанные в работе, а также положения, выносимые на защиту, базируются на разносторонних и адекватных математико-статистических методах и получены с помощью современного программного обеспечения [8, 64, 81].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ СО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

3.1 Формирование общей выборки пациентов и группы контроля

Всего в исследование было включено 168 пациентов с вульгарным псориазом, отобранных из 984 возможных участников по внутренней базе данных, электронных медицинских карт и историй болезни с диагнозом «вульгарный псориаз, шифр МКБ-10 L40.0» за период с 2017 по 2022 год. На Рисунке 3.1 продемонстрирована блок-схема процесса отбора пациентов.

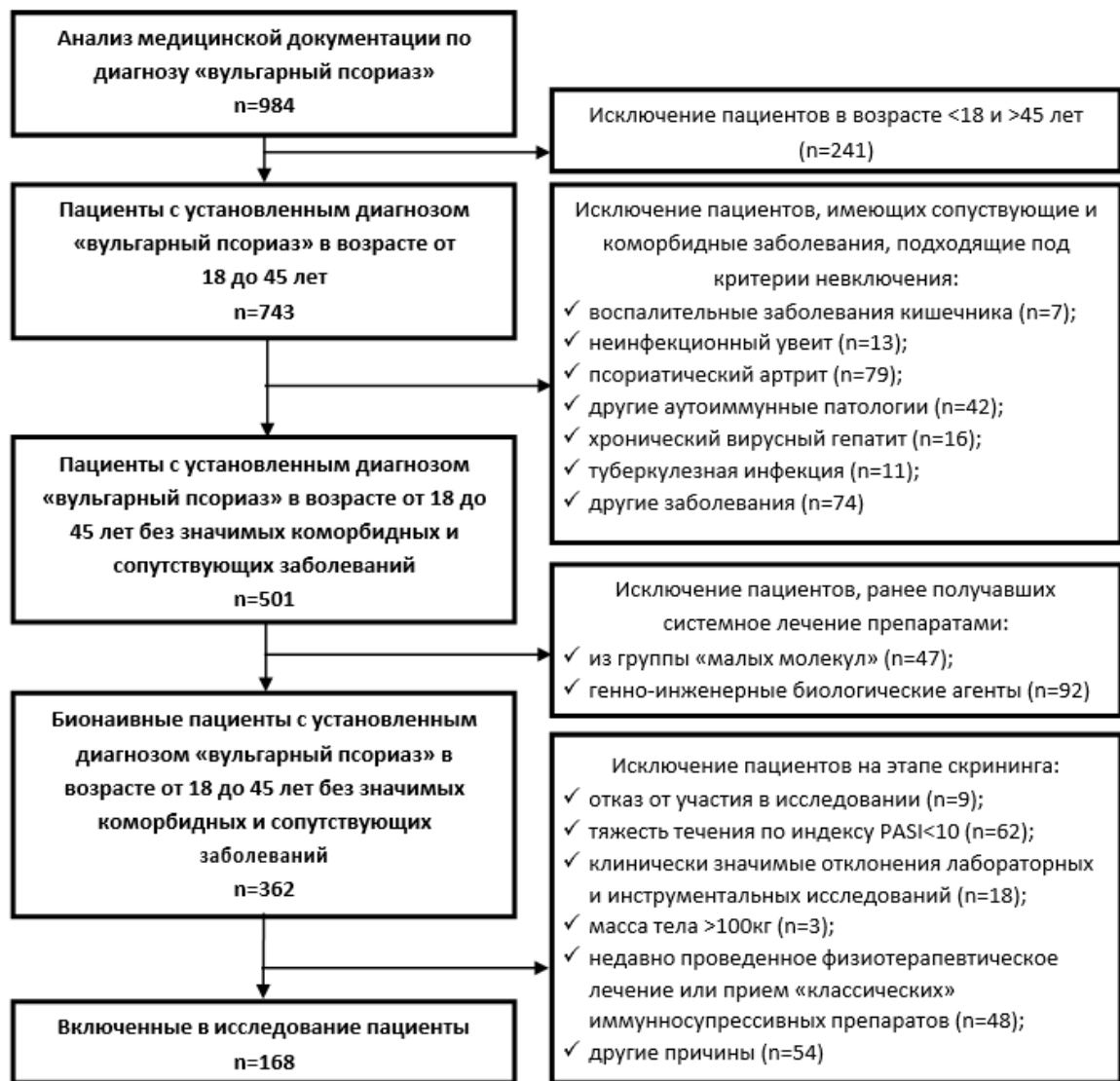


Рисунок 3.1 – Блок-схема формирования общей выборки пациентов

По итогу из 168 включенных пациентов, прошедших процедуру рандомизации, 162 полностью завершили исследование, данные 6 пациентов, исключенных в результате причин, указанных в Таблице 3.1, не были задействованы при проведении статистического анализа и не могли повлиять на окончательные результаты исследования.

Таблица 3.1 – Причины исключения пациентов и их данных из исследования и статистического анализа

Причина исключения	Примечание
Установление диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения	Потребовало отмены назначенной системной терапии, а также могло повлиять на показатели клеточного иммунитета
Появление жалоб на боль в голеностопных и коленных суставах, по результатам дополнительных инструментальных исследований (КТ и МРТ) обнаружены признаки синовита. Установлен диагноз «псориатический артрит»	Коморбидное заболевание могло повлиять на показатели клеточного иммунитета, требовалась отмена терапии с назначением более подходящего системного агента
Использование пациентом наружных средств с активными лекарственными компонентами	Невозможность правильной оценки и интерпретации результатов эффективности системной терапии
Низкий комплаенс пациента, несоблюдение пациентом временных рамок плановых визитов, установленных исследователем, пропуск визитов	Невозможность правильно отследить исходы лечения, неполнота необходимой информации
Несоблюдение режима приема исследуемого препарата (неоднократный пропуск, не связан с развитием НЯ – низкий комплаенс)	Невозможность правильной оценки и интерпретации результатов эффективности системной терапии

Из 37 здоровых добровольцев, пожелавших войти в контрольную группу, только 30 соответствовали всем критериям после прохождения процедур скрининга: у двоих человек были выявлены клинически значимые отклонения в результатах лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе повышение маркеров воспаления (увеличение СОЭ, СРБ), у одного добровольца был отягощенный семейный анамнез по ревматоидному артриту, еще у одного – отягощенный семейный анамнез по аутоиммунному тиреоидиту,

трое кандидатов в течение последних 4 месяцев от проведения процедур скрининга перенесли новую коронавирусную инфекцию.

3.2 Клинико-статистическая характеристика общей выборки

Общая выборка, состоящая из 162 человек, представляла собой пациентов, страдающих вульгарным псориазом тяжелого течения в возрасте от 18 до 45 лет. Все 162 субъекта были бионаивными: ранее не получали терапию препаратами из группы «малых молекул» и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Количество пациентов мужского пола составило 84, женского – 78 (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Круговая диаграмма распределения выборки по полу

Медиана возраста пациентов общей выборки составила 30,0 [24,0; 36,0] лет, при этом статистической значимой разницы по возрасту между мужчинами и женщинами выявлено не было ($U=3365,5$; $p=0,764$). У мужчин медиана возраста составила 29,5 [24,0; 36,5] с разбросом от 18 до 45 лет, тогда как у женщин – 30,5 [25,0; 36,0] с разбросом от 20 до 45 лет (Рисунок 3.3).

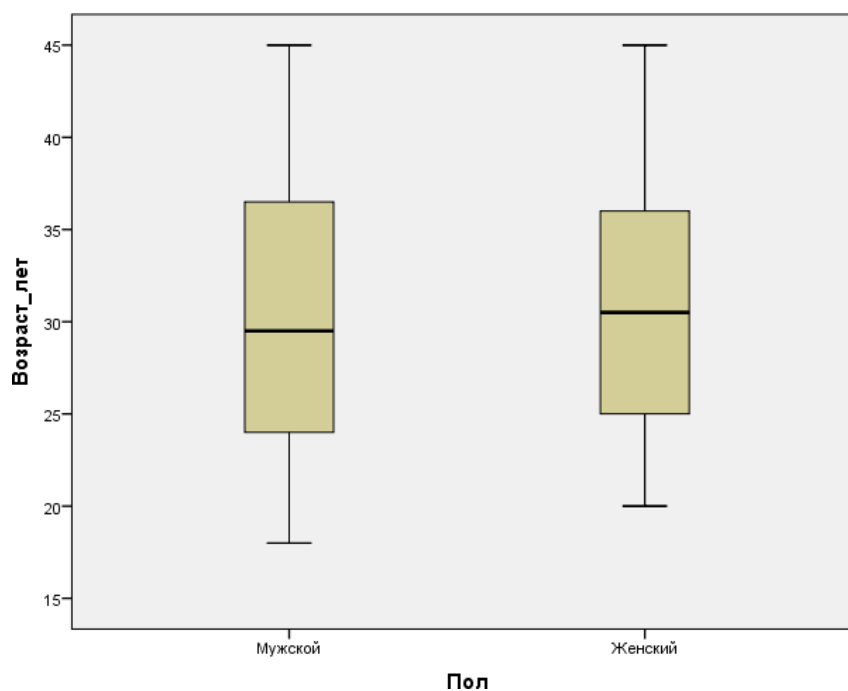


Рисунок 3.3 – Возрастная характеристика общей выборки в зависимости от пола

Возраст начала заболевания вульгарным псориазом в общей выборке варьировал от 11 до 36 лет, медиана и межквартильный размах составили – 22,7 [18,0; 27,0] лет. При анализе данного параметра в зависимости от пола статистической значимой разницы также не было выявлено ($U=2799,5$; $p=0,110$): 21,5 [17,0; 27,0] лет с разбросом от 11 до 35 лет и 24,0 [18,0; 28,0] лет с разбросом от 12 до 36 лет.

Стаж болезни вульгарным псориазом в общей выборке составил 6,0 [3,0; 9,0] лет с разбросом от 1,1 года до 28 лет. Значимой разницы между мужчинами и женщинами по стажу болезни выявлено не было ($U=2922,0$; $p=0,234$): 6,0 [3,5; 12,0] лет с разбросом от 1,5 до 27 лет и 5,5 [3,0; 8,0] лет с разбросом от 1,1 года до 28 лет соответственно (Рисунок 3.4).

Отягощенный семейный анамнез был установлен у 56 (34,6%) из 162 пациентов в общей выборке. Из этих 56 человек 35 (62,5%) были мужского пола и 21 (37,5%) – женского. Значимой связи между полом и наличием отягощенного семейного анамнеза выявлено не было ($\chi^2=3,262$; $p=0,07$).

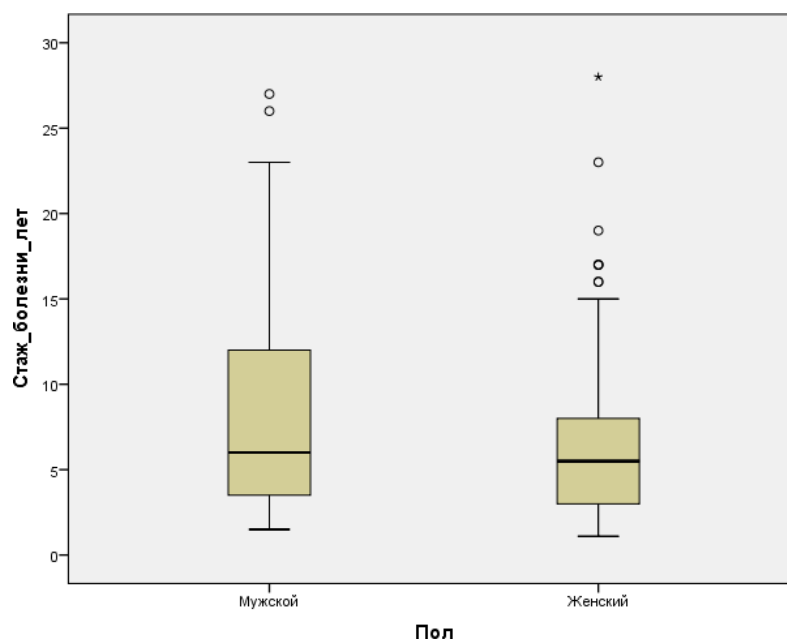


Рисунок 3.4 – Стаж болезни в общей выборке в зависимости от пола

Однако была выявлена статистически значимая заметная положительная корреляция средней силы между отягощенным семейным анамнезом и стажем болезни $r_s=0,565$ (95% ДИ 0,435 – 0,667); $p<0,001$, как и обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция средней силы между наличием отягощенного анамнеза и возрастом начала заболевания $r_s= -0,590$ (95% ДИ – 0,691 – $-0,475$); $p<0,001$. Из чего следует, что пациенты с отягощенным анамнезом имеют более длительный стаж болезни, которая проявляется у них в более молодом возрасте (Рисунок 3.5).

Это наблюдение дополнительно подтверждается при анализе боксовых диаграмм и значений стажа и возраста начала болезни общей выборки, выраженных в виде медианы с межквартильным размахом, в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза. Так, медиана стажа болезни в случае отягощенного анамнеза составляет 12,0 [7,0; 16,5] лет с разбросом от 1,5 до 28 лет, что статистически значимо ($U=938,5$; $p<0,001$) отличается от значений медианы стажа болезни при неотягощенном анамнезе – 5,0 [3,0; 6,0] лет с разбросом данных от 1,1 года до 14 лет (Рисунок 3.6).

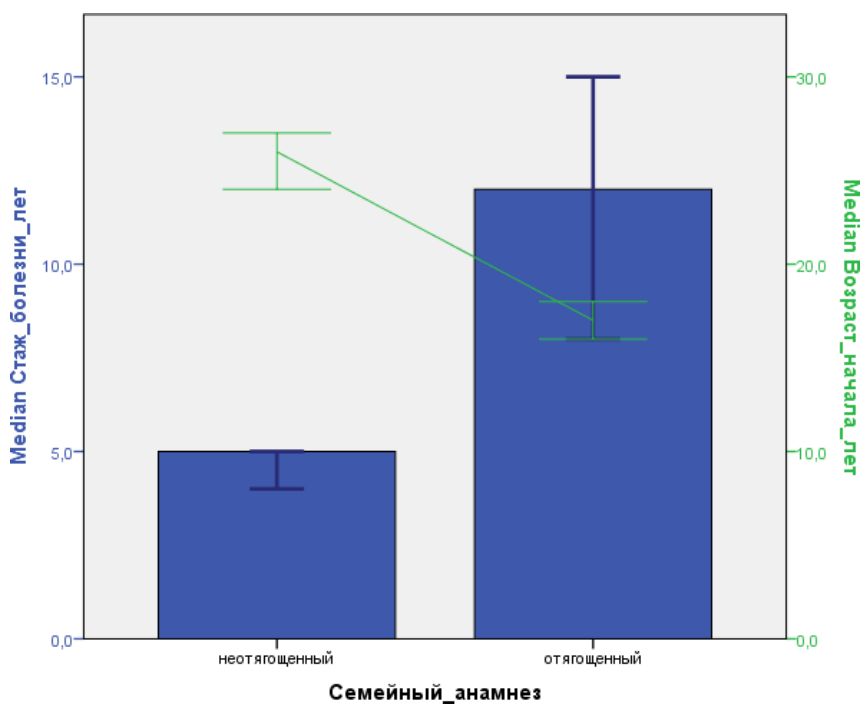


Рисунок 3.5 – Диаграмма с двумя осями Y, демонстрирующая взаимосвязь семейного анамнеза с медианой стажа и возрастом начала болезни (с указанием 95% доверительного интервала)

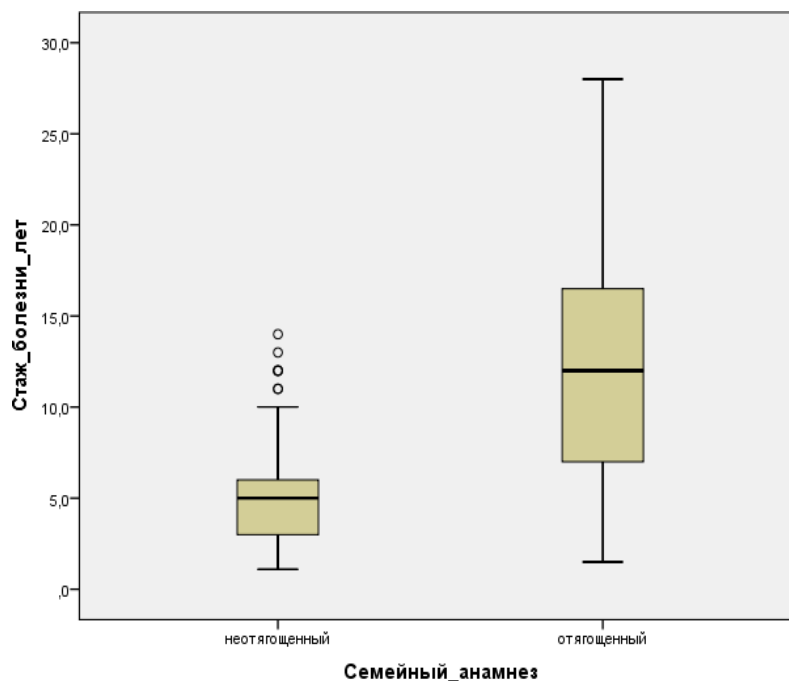


Рисунок 3.6 – Стаж болезни общей выборки в зависимости от наличия семейного анамнеза вульгарного псориаза

Статистически значимые ($U=844,0$; $p<0,001$) различия наблюдались также при сравнении возраста начала болезни в зависимости от наличия отягощенного

семейного анамнеза по псориазу. В случае отсутствия семейной истории псориаза медиана возраста начала болезни составила 26,0 [22,0; 29,0] лет, при этом минимальное значение равнялось 13 годам, а максимальное – 36 годам. Тогда как при наличии отягощенного семейного анамнеза значение медианы возраста начала заболевания составила 17,0 [15,0; 21,0] лет с минимальным возрастом начала болезни раным 11 годам и максимальным – 32 годам, что наглядно было представлено с помощью боксовых диаграмм на Рисунке 3.7.

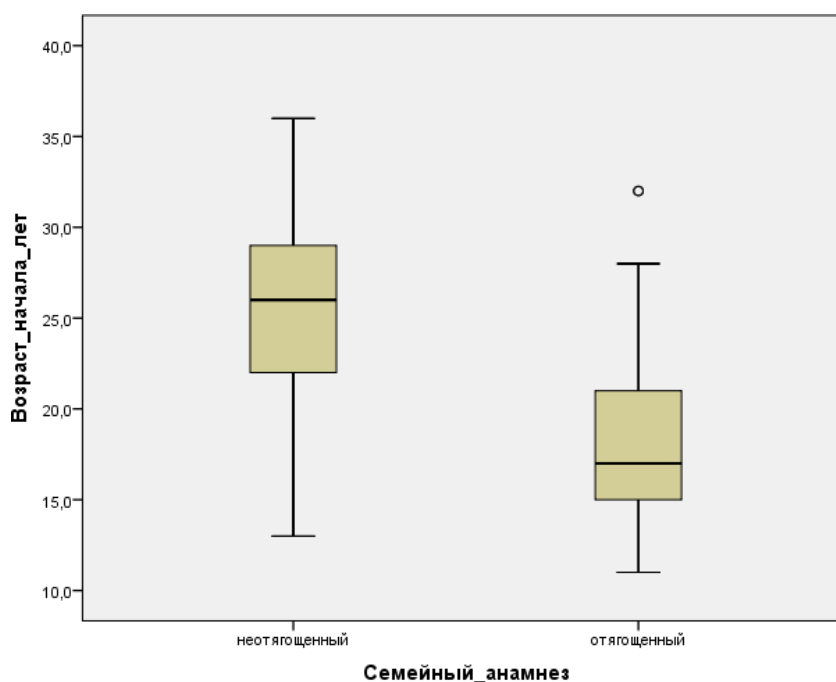


Рисунок 3.7 – Возраст начала заболевания в зависимости от наличия семейного анамнеза по псориазу

Значения индекса PASI, рассчитанного на момент начала системной терапии, в общей выборке варьировали от 11,3 до 26,4, показатель медианы составил 16,2 [14,7; 20,3]. При сравнении показателей индекса PASI у лиц мужского и женского пола в рамках общей выборки было установлено статистически значимое различие ($U=2597,0$; $p=0,022$). Так, медиана и межквартильный размах индекса PASI у лиц мужского пола в общей выборке составили 17,9 [14,5; 21,8] с разбросом значений индекса от 12,6 до 26,4. В то время как у лиц женского пола эти показатели составили 16,3 [14,1; 19,5] с

разбросом значений индекса от 11,3 до 24,1. Что в целом указывает на более тяжелое течение псориаза у мужчин по сравнению с женщинами в исследуемой выборке (Рисунок 3.8).

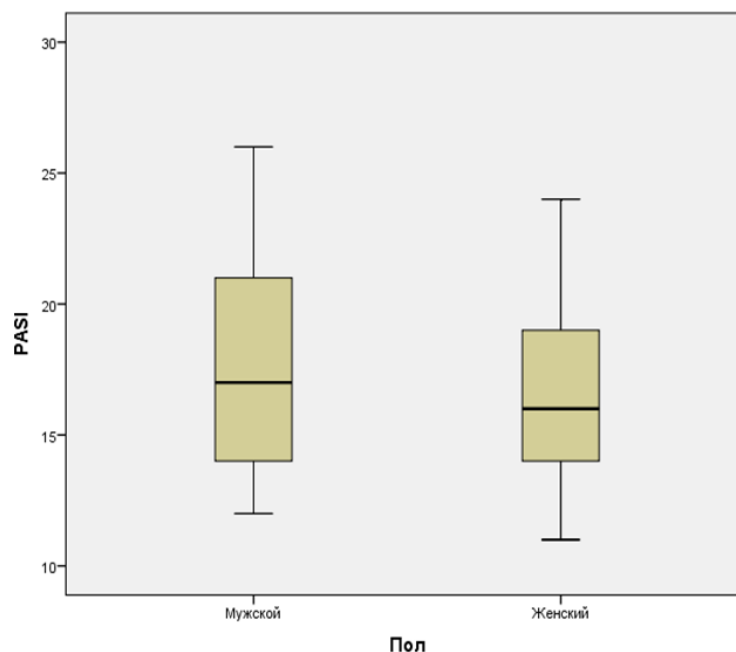


Рисунок 3.8 – Значения индекса PASI в зависимости от половой принадлежности

При последующем анализе собранных данных была обнаружена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь между значением PASI и возрастом начала вульгарного псориаза $r_s = -0,243$ (95% ДИ

$-0,376 - -0,092$), $p=0,002$. Кроме того, была выявлена статистически значимая слабая положительная корреляционная связь между значением PASI и возрастом ($r_s=0,287$ (95% ДИ $0,139 - 0,438$), $p<0,001$), заметная (средняя) положительная корреляционная связь между значением PASI и наличием отягощенного семейного анамнеза ($r_s=0,516$ (95% ДИ $0,376 - 0,632$), $p<0,001$), а также сильная положительная корреляционная связь между индексом PASI и стажем болезни ($r_s=0,656$ (95% ДИ $0,547 - 0,749$), $p<0,001$), последняя отражена на соответствующем точечном графике ниже (Рисунок 3.9).

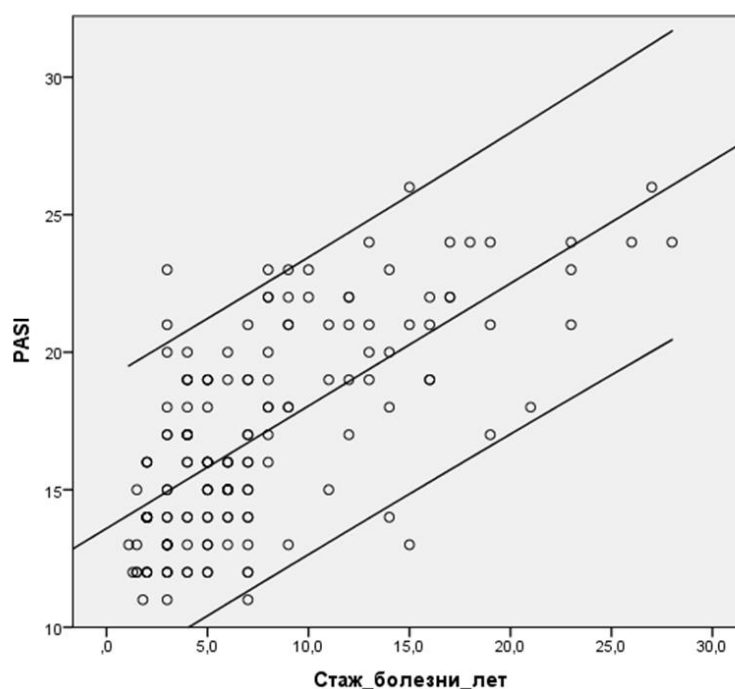


Рисунок 3.9 – Графическое отображение наличия положительной корреляционной связи между значениями индекса PASI и стажем болезни с обозначением 95% доверительного интервала

Помимо этого, статистически значимая разница ($U=1115,5$; $p<0,001$) была получена при сравнении индекса PASI общей выборки в зависимости от наличия/отсутствия отягощенного семейного анамнеза по вульгарному псориазу. Так, значение медианы PASI в случае неотягощенного анамнеза составило 15,1 [13,6; 17,4] с минимальным значением 11,3 и максимальным – 23,2, тогда как при отягощенном семейном анамнезе показатель медианы был значительно выше и составил 20,7 [17,8; 22,5] с минимальным значением 12,9 и максимальным – 26,4 (Рисунок 3.10).

Вышеизложенные наблюдения позволяют утверждать, что наиболее высокие значения индекса PASI, а значит и более тяжелое течение вульгарного псориаза, в исследуемой общей выборке характерно для пациентов мужского пола, имеющих отягощенный семейный анамнез и длительный стаж заболевания с его ранней манифестацией в молодом возрасте. Что наглядно отражено на следующей диаграмме с двумя осями Y, демонстрирующей взаимосвязь семейного анамнеза с срединными значениями стажа болезни и индекса PASI с 95% доверительным интервалом (Рисунок 3.11).

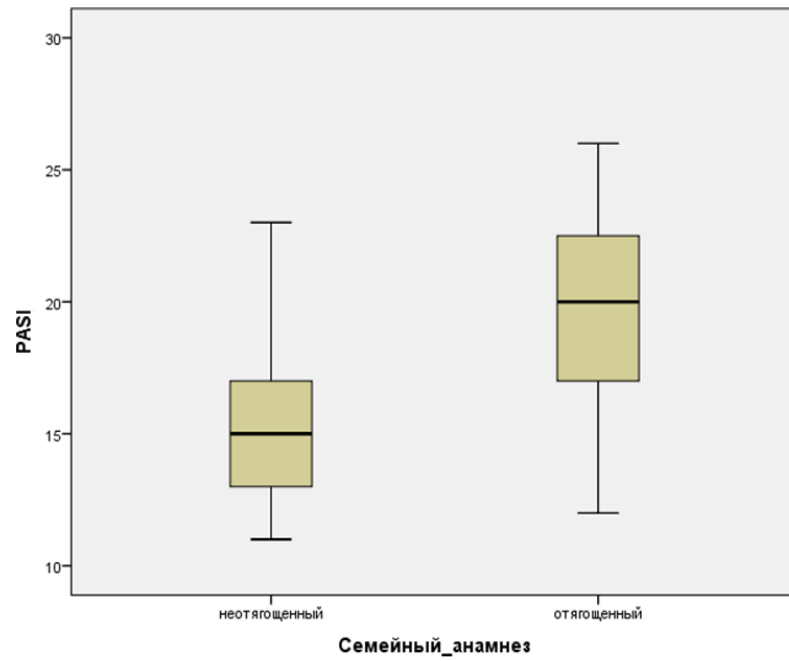


Рисунок 3.10 – Коробчатая диаграмма, отражающая значения индекса PASI общей выборки в зависимости от семейного анамнеза

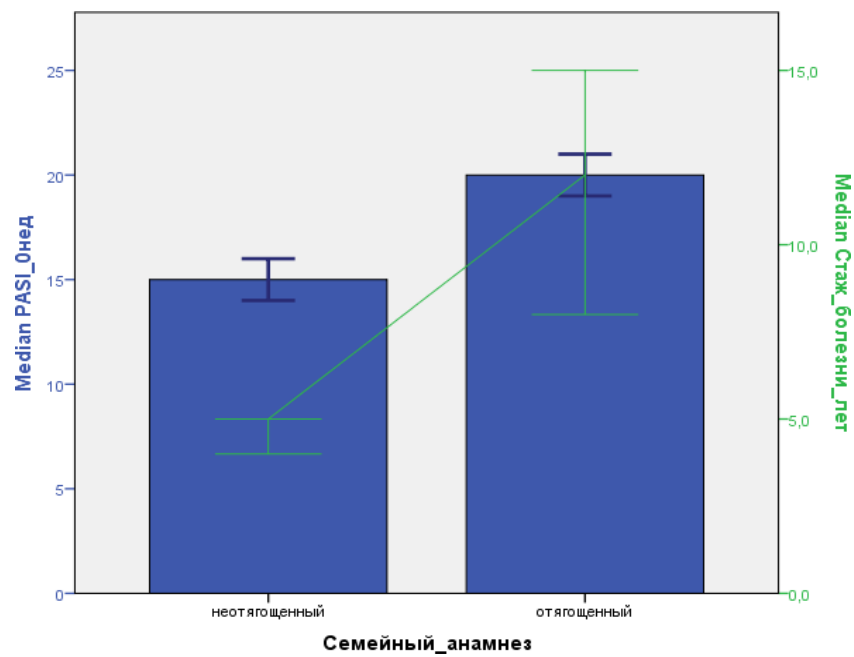


Рисунок 3.11 – Диаграмма, демонстрирующая взаимосвязь семейного анамнеза с медианой стажа болезни и индекса PASI

3.3 Клинико-статистическая характеристика контрольной группы, определение референсных интервалов показателей клеточного иммунитета и их валидация

В группу контроля после прохождения всех процедур скрининга было включено 30 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 45 лет, при этом медиана и межквартильный размах возраста составили 32,5 [26,0; 38,0] лет. Из этих 30 человек 17 были лицами мужского пола, а оставшиеся 13 – женского (Рисунок 3.12).

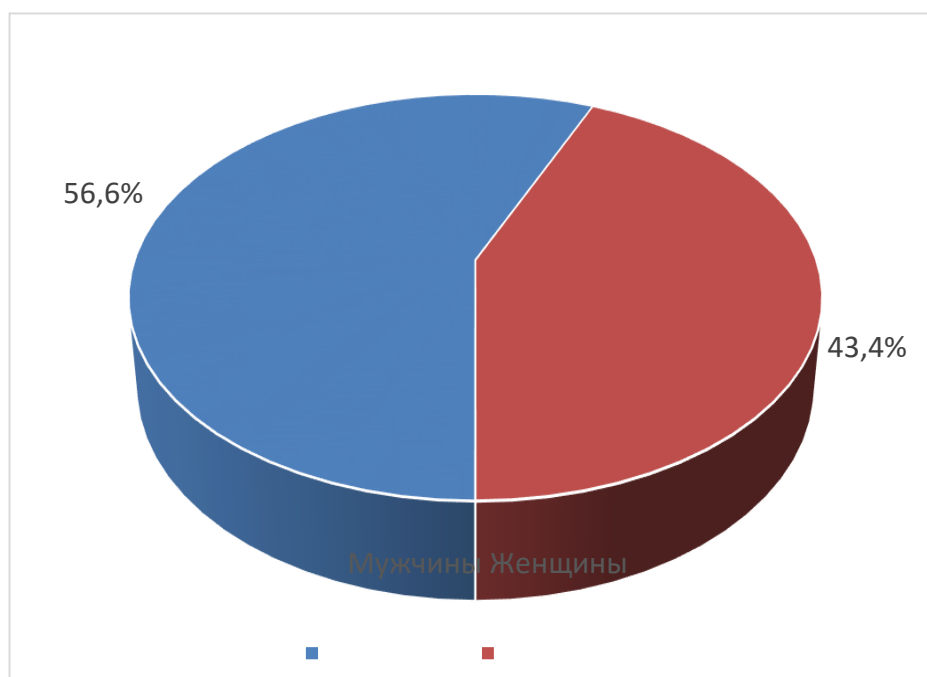


Рисунок 3.12 – Круговая диаграмма распределения группы контроля по полу

Статистической значимой разницы между мужчинами и женщинами по возрастному критерию выявлено не было ($U=99,5$; $p=0,645$). У мужчин медиана возраста составила 33,0 [27,0; 36,0] с разбросом от 21 года до 44 лет, тогда как у женщин – 32,0 [23,0; 38,0] с разбросом от 19 до 45 лет (Рисунок 3.13).

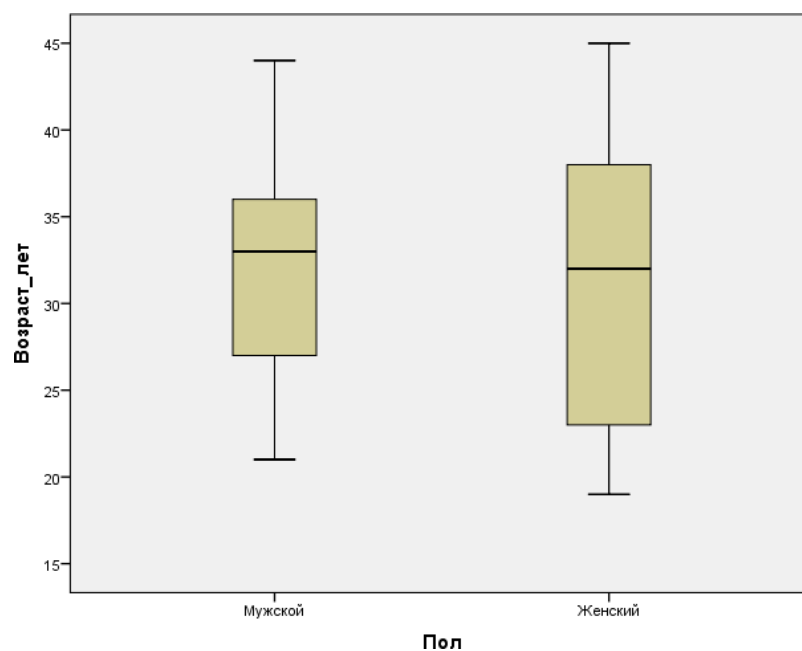


Рисунок 3.13 – Возрастная характеристика общей выборки в зависимости от пола в группе контроля

Значения медианы, межквартильного размаха, а также минимального и максимального значений для исследуемых показателей клеточного иммунитета у участников контрольной группы приведены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Описание основных исследуемых параметров клеточного иммунитета контрольной группы

Исследуемый параметр	Медиана и квартили Me [Q1; Q3]	Минимальное значение Min	Максимальное значение Max
CD 127- (Treg), % от CD4	7,6 [6,9; 8,3]	6,4	9,1
CD 127- (Treg), абс	72,5 [59,0; 79,0]	51	84
CD161+ (Th17), % от CD4	17,5 [15,9; 20,1]	14,9	22,3
CD161+ (Th17), абс	173 [157,0; 186,0]	143	193

Пример визуализации измеренных данных иммунного статуса у здоровых добровольцев из контрольной группы методом проточной цитофлуориметрии представлен на Рисунке 3.14.

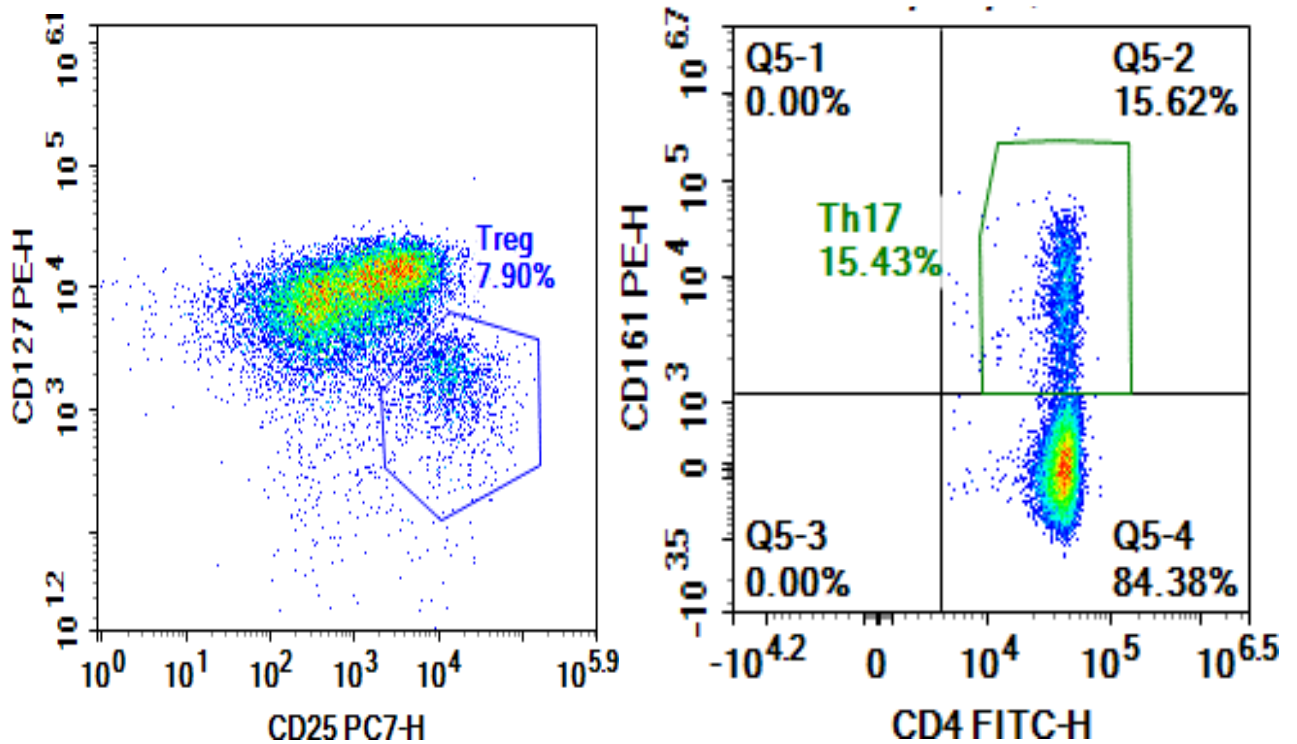


Рисунок 3.14 – Графики, полученные с помощью проточного цитометра у участника группы контроля

Для анализа наличия резко отклоняющихся значений были построены коробчатые диаграммы (Рисунок 3.15).

При расчете референсного интервала исключены резко отклоняющиеся результаты (статистический выброс), которые отвечают критериям статистического метода Тьюки. Определены значения референсных интервалов для исследуемых показателей клеточного иммунитета, полученные результаты представлены в Таблице 3.3, а также наглядно отображены графически на Рисунке 3.16.

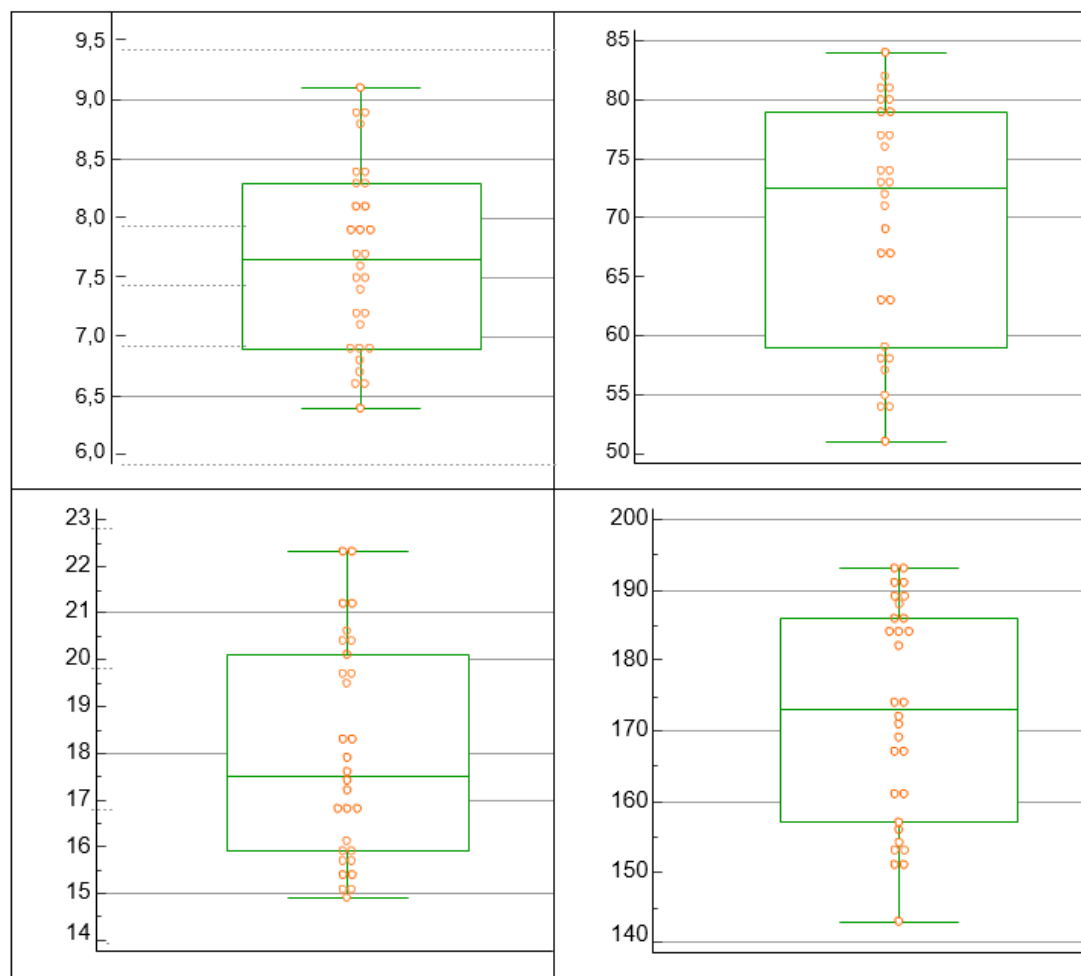
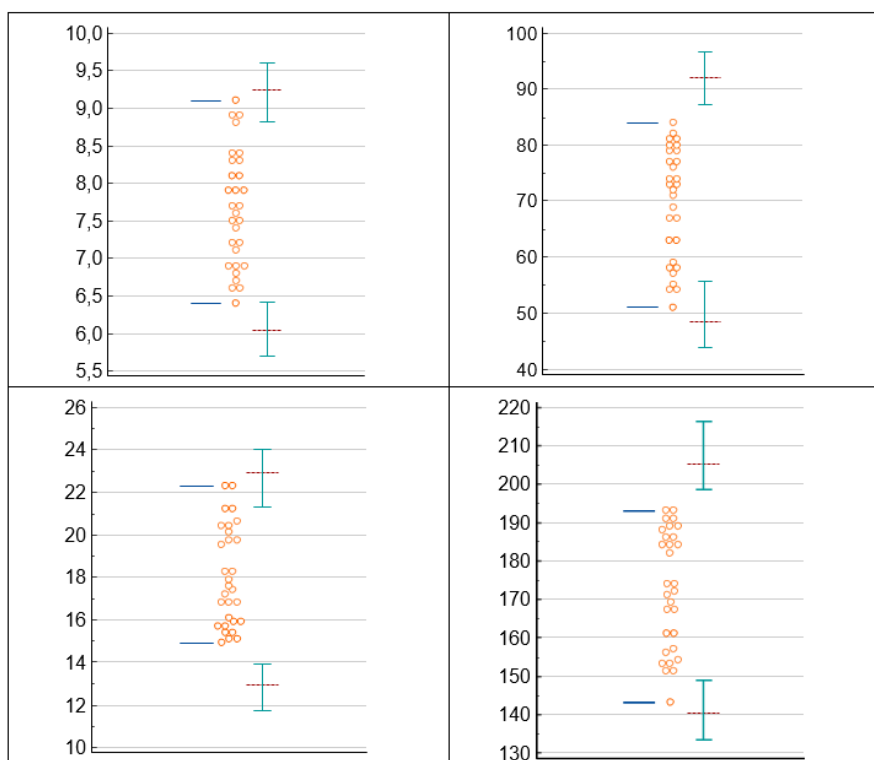


Рисунок 3.15 – Блочные диаграммы изучаемых показателей клеточного иммунитета с ограничителями выбросов

Таблица 3.3 – Референсные значения исследуемых иммунологических показателей

Исследуемый параметр	Референсный интервал		
	Непараметрический метод	Робастный метод (90% ДИ)	Внешний интервал*
CD 127- (Treg), % от CD4	6,4-9,1	6,1(5,7-6,4)–9,2(8,8-9,6)	6,6-8,8
CD 127- (Treg), абс	51-84	48,3(43,8-55,7)–91,9(87,2-96,5)	53-82
CD161+ (Th17), % от CD4	14,9-22,3	12,9(11,7-13,9)–22,8(21,2-24,0)	15,2-22
CD161+ (Th17), абс	143-193	140,4(133,3-148,8)–205,1(198,6-216,3)	148-195

Примечание: 90% ДИ – доверительный интервал с указанием нижней и верхней границы,
* внешние интервалы взяты из источника [40].



Оранжевые круги – точечное отображение полученных показателей каждого участника контрольной группы, синим – непараметрический метод, красным – робастный метод (зеленым – 90% доверительный интервал робастного метода)

Рисунок 3.16 – Графики референсных значений иммунологических показателей

В ходе выполнения корреляционного анализа не было обнаружено какой-либо статистически значимой зависимости показателей клеточного иммунитета от возраста (у индивидов старше 18 лет) или половой принадлежности участников группы контроля, что подтверждает данные внешнего источника [40] (Таблица 3.4).

Визуальное сопоставление референсных значений исследуемых показателей клеточного иммунитета участников контрольной группы с внешними референсными интервалами из указанного источника [40], наряду с проведенной валидацией путем проверки на наличие статистических выбросов по установленному стандарту CLSI показали, что полученные на контрольной группе интервалы считаются приемлемыми (число результатов, находящихся вне референсного интервала, не превышает двух), а значит соответствуют установленным на большой выборке пациентов внешним нормативным значениям, пределы которых считаются нормой для здорового человека.

Таблица 3.4 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи иммунологических показателей с возрастом и полом

Показатель параметра иммунного статуса \ Зависимость от	Возраст	Половая принадлежность
CD 127- (Treg), % от CD4	rs= -0,081; p=0,671	rs= -0,008; p=0,967
CD 127- (Treg), абс	rs= -0,120; p=0,527	rs= -0,074; p=0,698
CD161+ (Th17), % от CD4	rs=0,196; p=0,299	rs= -0,047; p=0,806
CD161+ (Th17), абс	rs= 0,201; p=0,289	rs= 0,023; p=0,903

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Это, в свою очередь, позволяет использовать контрольную группу в качестве «эталоны» для проведения достоверной сравнительной оценки показателей клеточного иммунитета с исследуемой выборкой пациентов, страдающих псориазом, с целью установления закономерностей изменений, происходящих при патологическом процессе и в ходе лечения. Кроме того, обе группы (группа контроля и исследуемая выборка пациентов с псориазом) статистически однородны по полу ($\chi^2=0,081$; $p=0,774$) и возрасту ($U=2140,5$; $p=0,301$), что обеспечивает научно обоснованные выводы (Рисунок 3.17).

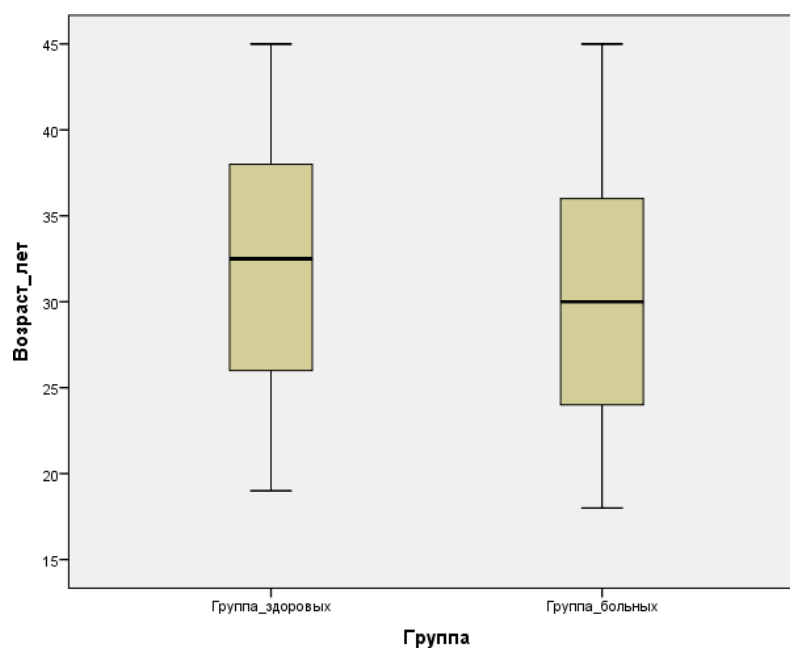


Рисунок 3.17 – Возрастная характеристика выборки пациентов с псориазом и здоровыми добровольцами из группы контроля

3.4 Характеристика иммунного статуса пациентов с псориазом, сравнительная оценка с контрольной группой, определение зависимости показателей клеточного иммунитета от других переменных

После анализа исследуемых показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом были получены их значения медианы, межквартильного размаха, а также минимального и максимального значений каждого из интересующих параметров (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Описание основных исследуемых параметров клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом

Исследуемый параметр	Медиана и квартили Me [Q1; Q3]	Минимальное значение Min	Максимальное значение Max
CD 127- (Treg), % от CD4	6,9 [5,9; 8,3]	2,6	12,3
CD 127- (Treg), абс	57,5 [48,0; 77,0]	17	118
CD161+ (Th17), % от CD4	24,6 [22,7; 27,1]	18,4	41,5
CD161+ (Th17), абс	231 [201,0; 283,0]	167	442

Ниже представлены показатели клеточного иммунитета одного из пациентов, визуализированных в виде графиков с помощью проточного цитометра (Рисунок 3.18).

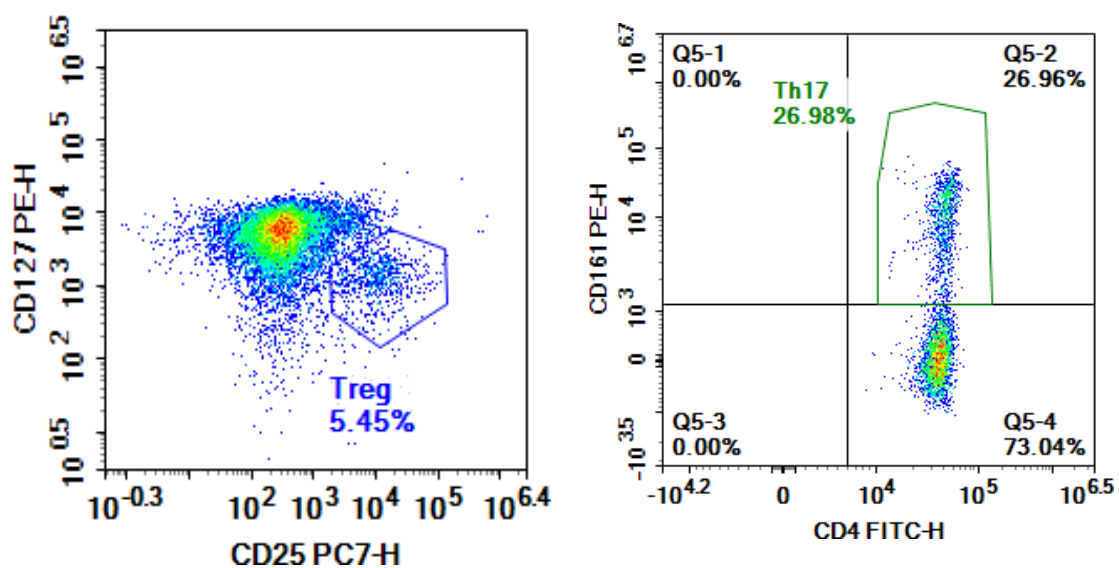


Рисунок 3.18 – Графики, полученные с помощью проточного цитометра у пациента с псориазом

При сравнительном анализе полученных данных иммунного статуса пациентов, страдающих псориазом, со здоровой контрольной группой было обнаружено статистически значимое различие всех исследуемых параметров (процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток), отраженное в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Сравнительный анализ исследуемых параметров клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом, и группой контроля

Исследуемый параметр	Пациенты с псориазом Me [Q1; Q3]	Контрольная группа Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна-Уитни; р-критерий
CD 127- (Treg), % от CD4	6,9 [5,9; 8,3]	7,6 [6,9; 8,3]	U=1748,5; p=0,015
CD 127- (Treg), абс	57,5 [48,0; 77,0]	72,5 [59,0; 79,0]	U=1684,5; p=0,008
CD161+ (Th17), % от CD4	24,6 [22,7; 27,1]	17,5 [15,9; 20,1]	U=152,5; p<0,001
CD161+ (Th17), абс	231 [201,0; 283,0]	173 [157,0; 186,0]	U=120,0; p<0,001

При этом более достоверное различие (согласно U-критерию Манна- Уитни) установлено в отношении Th17-клеток, абсолютное и процентное количество которых статистически значимо выше у пациентов с псориазом по сравнению со здоровой контрольной группой. Тогда как абсолютное и процентное количество регуляторных T-клеток, как правило, было несколько (статистически значимо) ниже в группе пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с группой контроля (Рисунок 3.19).

Последующий корреляционный анализ полученных показателей иммунного статуса с различными параметрами у пациентов с псориазом продемонстрировал их определенную взаимозависимость, приведенную в Таблице 3.7.

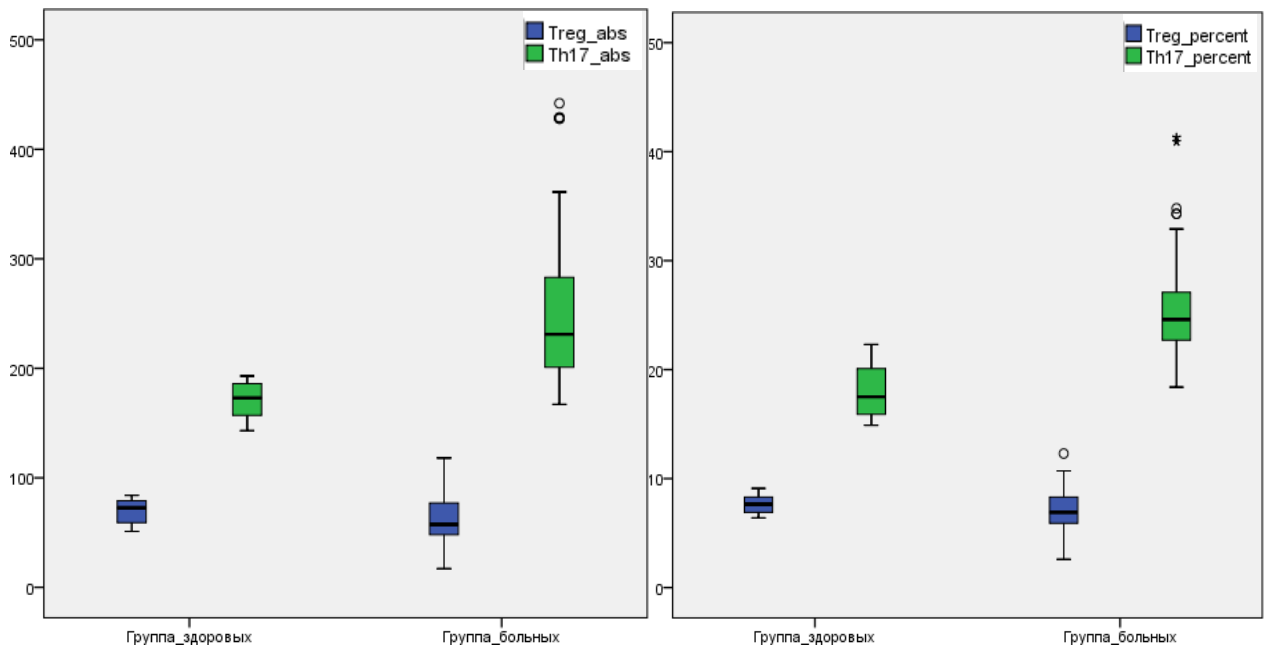


Рисунок 3.19 – Диаграммы, отражающие разницу показателей клеточного иммунитета (абсолютного и процентного количества клеток) в исследуемых группах

Таблица 3.7 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей иммунного статуса с другими параметрами у пациентов с псориазом

Показатель иммунного статуса \ Зависимость от параметра	Индекс PASI	Отягощенный анамнез	Стаж болезни
CD 127- (Treg), % от CD4	rs= -0,103; p=0,192	rs= -0,133; p=0,090	rs= -0,150; p=0,056
CD 127- (Treg), абс	rs= -0,155; p=0,049	rs= -0,232; p=0,003	rs= -0,169; p=0,032
CD161+ (Th17), % от CD4	rs=0,798; p<0,001	rs= 0,504; p<0,001	rs= 0,644; p<0,001
CD161+ (Th17), абс	rs=0,766; p<0,001	rs= 0,438; p<0,001	rs= 0,611; p<0,001

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Отмечается высокая (сильная) статистически значимая положительная связь индекса PASI и уровня Th17-лимфоцитов, при чем это правомерно как для процентного, так и абсолютного количества клеток (Рисунок 3.20).

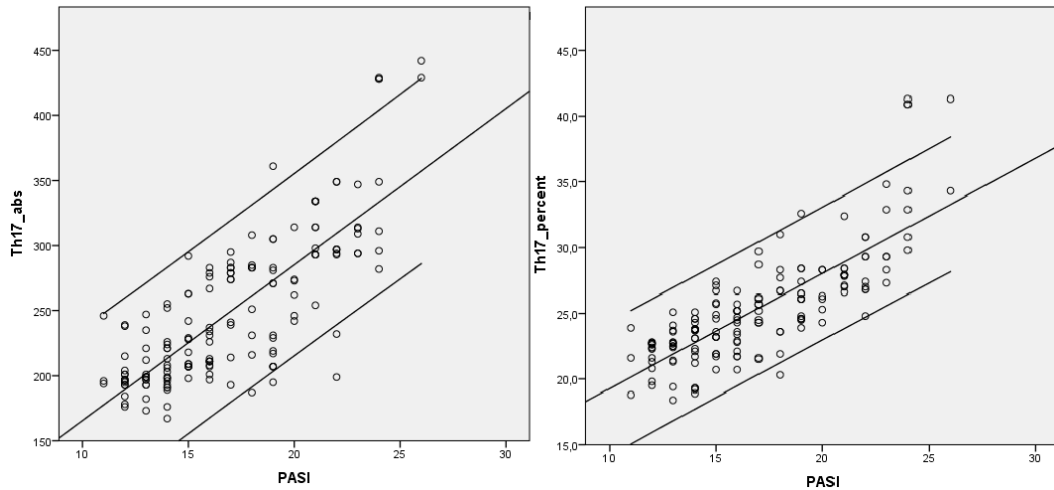


Рисунок 3.20 – Линейная положительная корреляционная связь между значением индекса PASI и количеством (процентным и абсолютным) Th17-клеток с обозначением 95% доверительного интервала

Кроме того, наблюдается статистически значимая средняя положительная корреляционная связь процентного и абсолютного количества Th17-клеток (увеличение уровня) с наличием отягощенного семейного анамнеза, а также статистически значимая высокая положительная корреляционная связь увеличения уровня данной субпопуляции лимфоцитов с длительным стажем заболевания (Рисунок 3.21).

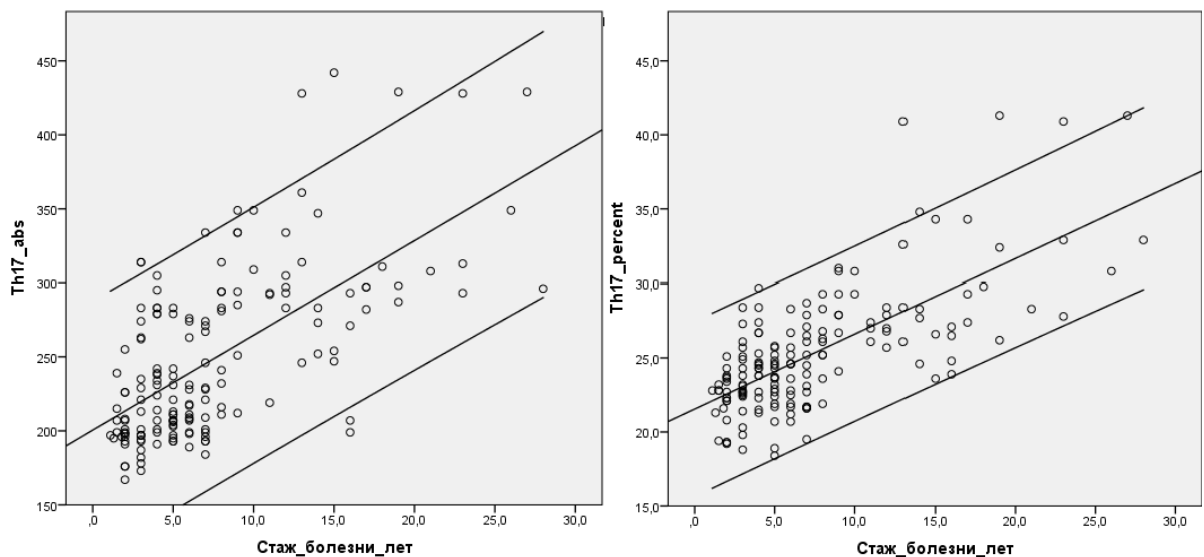


Рисунок 3.21 – Линейная положительная корреляционная связь между количеством (процентным и абсолютным) Th17-клеток и стажем болезни с обозначением 95% доверительного интервала

В случае процентного содержания регуляторных Т-лимфоцитов не было обнаружено статистически значимой корреляционной связи с изучаемыми параметрами (PASI, отягощенный анамнез, стаж болезни), тогда как при анализе абсолютного количества регуляторных Т-клеток, напротив, была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция с исследуемыми параметрами пациентов, страдающих псориазом. Однако, уровень этой связи во всех случаях был охарактеризован как слабый. Статистически значимой взаимосвязи между изменениями абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток) также не было получено.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА

4.1 Клинико-статистическая характеристика сформированных после рандомизации исследуемых групп

С помощью стандартной блоковой рандомизации со случайным размером блока от 5 до 10 общая выборка пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, была распределена на 5 групп, отличающихся между собой по назначаемому системному лекарственному средству. Численная характеристика групп в зависимости от половой принадлежности визуально представлена на Рисунке 4.1.

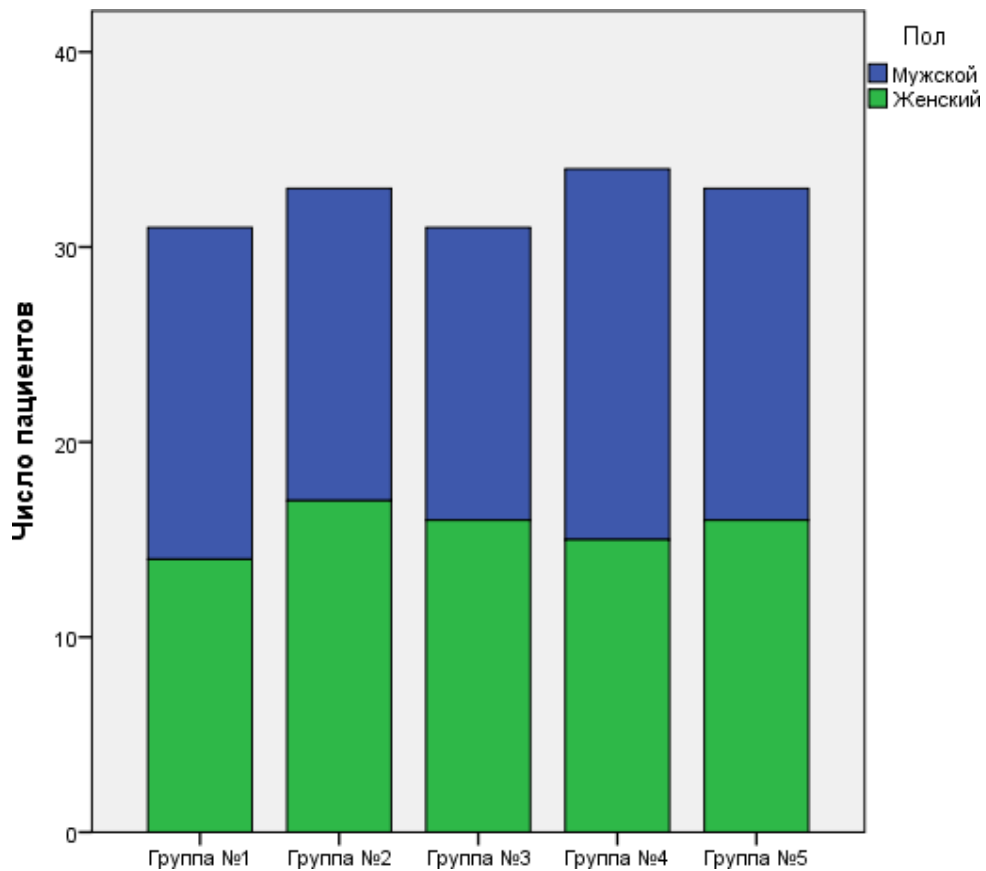


Рисунок 4.1 – Стековая столбчатая диаграмма численного распределения пациентов по исследуемым группам в зависимости от пола

Группа №1 (апремиласт) состояла из 31 пациента, среди которых было 17 мужчин (54,8%) и 14 женщин (45,2%). В исследуемую группу №2 (адалимумаб) вошло 33 пациента, из которых 16 (48,5%) исследуемых были мужского пола, а 17 (51,5%) – женского. В группу №3 (устекинумаб) был включен 31 пациент, при этом 15 (48,4%) из них были мужчинами, а 16 (51,6%) – женщинами. Из 34 пациентов, находящихся в группе №4 (секукинумаб), 19 (55,9%) были мужского пола, а 15 (44,1%) – женского. 33 пациента вошли в группу №5 (гуселькумаб), 17 (51,5%) из них были мужчинами, а оставшиеся 16 (48,5%) – женщинами.

В группе №1 медиана и межквартильный размах возраста составили 30,0 [24,0; 36,0] с разбросом значений от 20 до 44 лет, во второй группе – 30,0 [23,0; 35,0] с разбросом от 18 до 45 лет, в группе №3 – 31,0 [24,0; 36,0] с разбросом от 20 до 43 лет, в группе №4 – 29,5 [25,0; 36,0] с разбросом от 19 до 45 лет, в пятой исследуемой группе – 31,0 [25,0; 36,0] с разбросом от 20 до 43 лет (Рисунок 4.2).

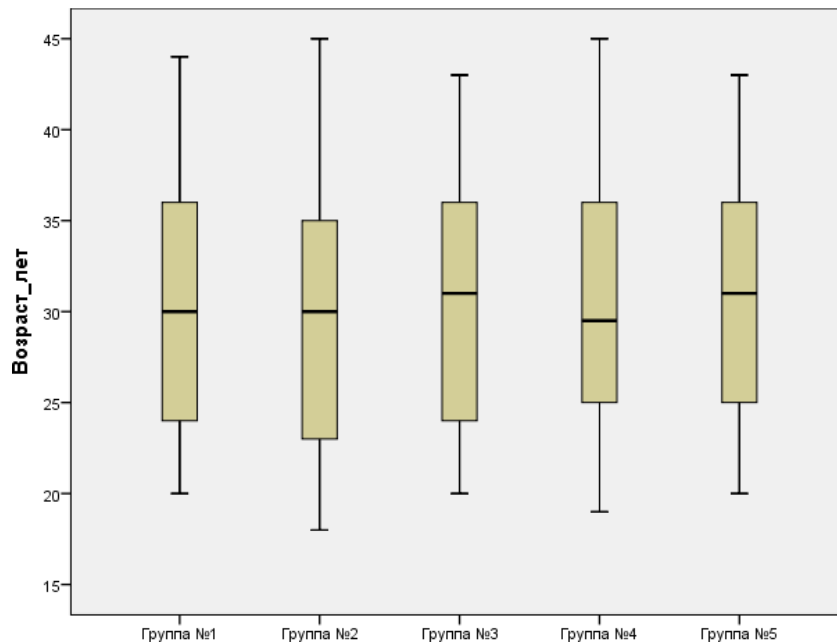


Рисунок 4.2 – Возрастная характеристика исследуемых групп пациентов с псориазом тяжелого течения

Значения медианы и межквартильного диапазона для индекса PASI в группе №1 равнялись 16,4 [14,5; 19,7] с минимальным значением 12,6 и максимальным – 24,9, в группе №2 – 17,6 [14,9; 19,3] с минимальным значением 11,8 и

максимальным – 26,2, в третьей группе – 16,8 [13,1; 19,4] с минимальным значением 11,4 и максимальным – 24,7, в группе №4 – 16,5 [14,2; 20,3] с минимальным значением 12,3 и максимальным – 24,5. В пятой группе значения индекса PASI варьировали от 11,6 до 26,7, а медиана и межквартильный размах составили 16,3 [14,6; 20,1] (Рисунок 4.3).

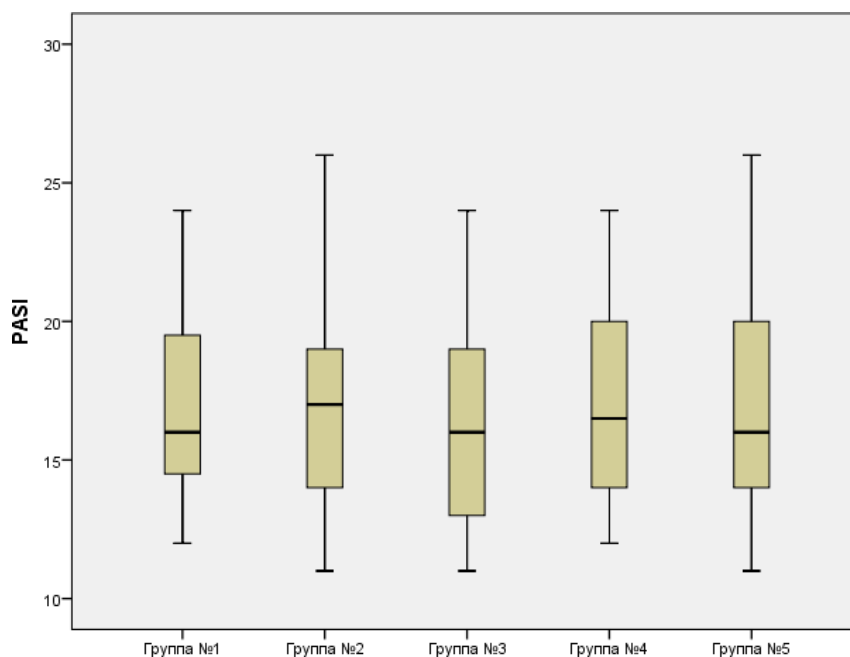


Рисунок 4.3 – Характеристика исследуемых групп пациентов с псориазом тяжелого течения по значению индекса PASI

Медиана и межквартильный размах стажа болезни в первой группе составили 7,0 [4,0; 13,0] с разбросом значений от 2 до 23 лет, во второй группе – 5,0 [3,0; 8,0], при этом значения варьировали от 1,8 до 26 лет. В третьей группе медиана и межквартильный интервал равнялись 5,0 [3,0; 8,5] с разбросом значений от 1,5 до 23 лет, в группе №4 – 5,5 [4,0; 9,0] с минимальным значением в 1,1 год, а максимальным – 28 лет. В группе №5 медиана и межквартильный размах составили 6,0 [4,0; 9,0] с разбросом значений от минимального в 1,3 года до максимального – 27 лет (Рисунок 4.4).

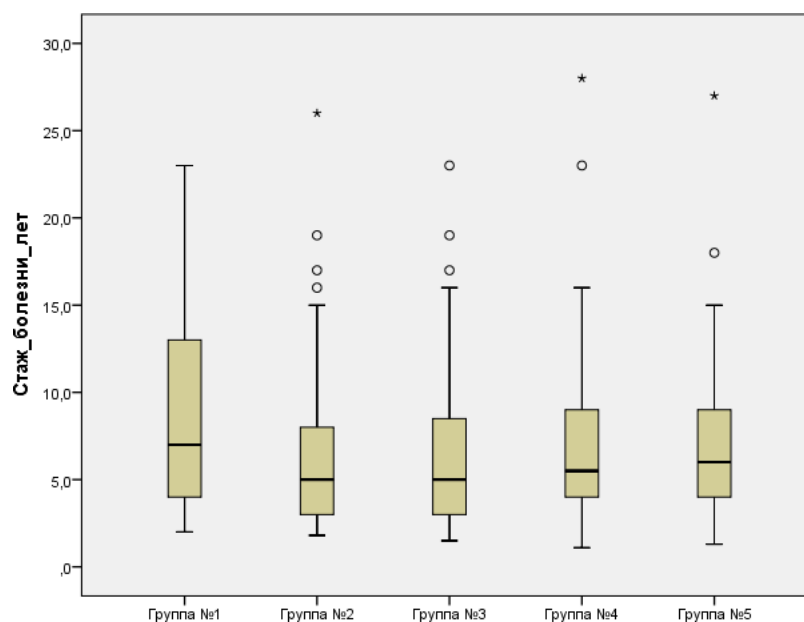


Рисунок 4.4 – Характеристика исследуемых групп пациентов с псориазом тяжелого течения по стажу болезни

Сравнительный анализ сформированных исследуемых групп продемонстрировал их статистическую однородность по основным изучаемым характеристикам, данные отражены в Таблице 4.1 для наглядности.

Таблица 4.1 – Анализ однородности исследуемых групп пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, по основным параметрам

Группа	Группа №1 (n=31)	Группа №2 (n=33)	Группа №3 (n=31)	Группа №4 (n=34)	Группа №5 (n=33)	Критерии
Индекс PASI Me [Q1; Q3]	16,4 [14,5; 19,7]	17,6 [14,9; 19,3]	16,8 [13,1; 19,4]	16,5 [14,2; 20,3]	16,3 [14,6; 20,1]	$\chi^2 = 1,813$; $p=0,770$
Возраст, лет Me [Q1; Q3]	30,0 [24,0; 36,0]	30,0 [23,0; 35,0]	31,0 [24,0; 36,0]	29,5 [25,0; 36,0]	31,0 [25,0; 36,0]	$\chi^2 = 0,585$; $p=0,965$
Стаж болезни Me [Q1; Q3]	7,0 [4,0; 13,0]	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,5]	5,5 [4,0; 9,0]	6,0 [4,0; 9,0]	$\chi^2 = 3,133$; $p=0,536$
Отяг. Анамнез, абс. (%)	12 (38,7)	13 (39,4)	12 (38,7)	9 (26,5)	10 (30,3)	$\chi^2 = 2,061$; $p=0,724$
Пол (м/ж), абс.	17/14	16/17	15/16	19/15	17/16	$\chi^2 = 0,632$; $p=0,959$

Кроме того, исследуемые группы были однородны по показателям клеточного иммунитета, распределенных в них пациентов с псориазом тяжелого течения (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Анализ однородности исследуемых групп пациентов по показателям иммунного статуса

Параметр Me [Q1; Q3]	Группа №1 (n=31)	Группа №2 (n=33)	Группа №3 (n=31)	Группа №4 (n=34)	Группа №5 (n=33)	Критерии
CD127-(Treg), % от CD4	6,4 [5,7; 7,9]	7,3 [6,1; 8,4]	6,8 [6,0; 8,0]	6,9 [6,1; 8,2]	6,9 [5,8; 8,6]	$\chi^2 = 1,405$; p=0,843
CD127-(Treg), abc	53,0 [48,0; 71,0]	62,0 [49,0; 76,0]	56,0 [45,5; 72,5]	56,5 [49,0; 78,0]	61,0 [46,0; 81,0]	$\chi^2 = 1,065$; p=0,900
CD161+(Th17), % от CD4	25,3 [23,6; 27,6]	24,3 [21,9; 26,7]	23,9 [22,3; 26,4]	24,0 [22,1; 26,7]	25,2 [23,6; 27,3]	$\chi^2 = 5,848$; p=0,211
CD161+(Th17), abc	255,0 [226,5; 284,0]	231,0 [199,0; 315,0]	228,0 [203,0; 275,0]	213,5 [199,0; 283,0]	239,0 [208,0; 283,0]	$\chi^2 = 4,377$; p=0,357

Полученные данные были визуализированы в виде коробчатых диаграмм для наглядной оценки однородности распределения показателей клеточного иммунитета (Рисунок 4.5).

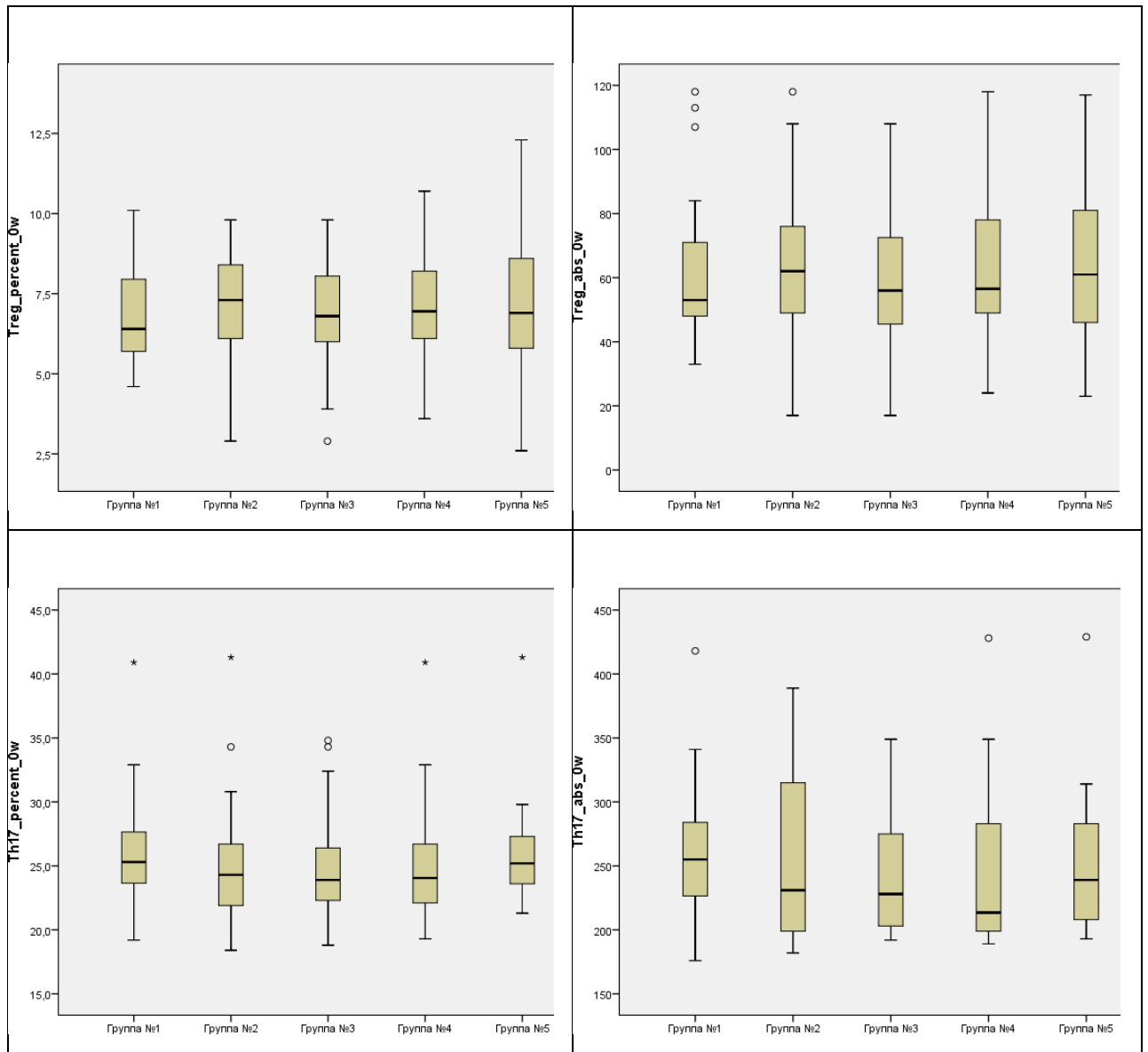


Рисунок 4.5 – Характеристика исследуемых групп пациентов с псориазом по показателям иммунного статуса

4.2 Сравнительный анализ эффективности биологической терапии у пациентов с псориазом тяжелого течения

При повторной оценке индекса PASI и показателей клеточного иммунитета у 5 исследуемых групп через 16 недель лечения были получены следующие результаты.

Индекс PASI в группе №1, получавшей апремиласт, составил 10,4 [3,8; 14,5] с минимальным значением 1,9 и максимальным – 19,7, у пациентов второй

исследуемой группы, получавшей терапию препаратом адалимумаб, индекс PASI равнялся 3,6 [2,1; 7,3], а значения индекса варьировали от 0 до 11,8. В третьей группе лечения препаратом устекинумаб значения индекса приняли разброс от 0 до 8,1, а медиана и межквартильный интервал составляли 1,3 [0; 2,5]. Значения индекса PASI для группы №4, получавшей системную терапию препаратом секукинумаб, варьировали от 0 до 9,4, а медиана равнялась 1,1 [0; 2,3]. В группе №5, получавшей препарат гуселькумаб, минимальное значение индекса PASI составило 0, а максимальное достигало 9,1, при этом медиана равнялась 0 [0; 2,1] (Рисунок 4.6).

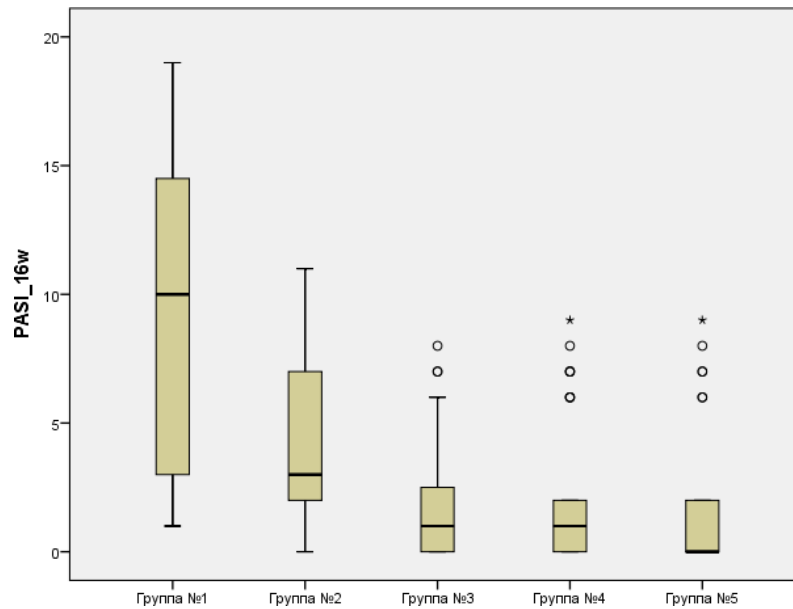


Рисунок 4.6 – Характеристика индекса PASI исследуемых групп пациентов с псориазом тяжелого течения через 16 недель лечения

В Таблице 4.3 приведены данные показателей клеточного иммунитета, а также представлена сравнительная оценка основных изучаемых параметров в группах, сформированных в зависимости от получаемой системной терапии. Визуальная оценка однородности иммунологических показателей исследуемых групп представлена на Рисунке 4.7.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ параметров исследуемых групп пациентов с псориазом тяжелого течения через 16 недель лечения

Параметр Me [Q1; Q3]	Группа №1 (n=31)	Группа №2 (n=33)	Группа №3 (n=31)	Группа №4 (n=34)	Группа №5 (n=33)	Критерии
Индекс PASI	10,4 [3,8; 14,5]	3,6 [2,1; 7,3]	1,3 [0; 2,5]	1,1 [0; 2,3]	0 [0; 2,1]	$\chi^2 = 53,516$; $p < 0,001$
CD127-(Treg), % от CD4	7,3 [6,7; 7,8]	7,4 [6,8; 8,3]	6,9 [6,7; 7,7]	7,0 [6,6; 7,6]	7,2 [6,7; 7,9]	$\chi^2 = 3,328$; $p = 0,504$
CD127-(Treg), абс	63,0 [59,0; 73,5]	68,0 [59,0; 74,0]	61,0 [55,5; 75,0]	62,5 [56,0; 73,0]	65,0 [56,0; 74,0]	$\chi^2 = 2,508$; $p = 0,643$
CD161+(Th17), % от CD4	22,7 [21,0; 25,8]	20,8 [18,7; 24,1]	19,3 [17,5; 21,8]	18,4 [17,1; 21,8]	19,1 [17,4; 22,5]	$\chi^2 = 20,578$; $p < 0,001$
CD161+(Th17), абс	219,0 [194,0; 270,0]	178,0 [168,0; 243,0]	179,0 [166,5; 189,5]	182,0 [171,0; 206,0]	181,0 [167,0; 205,0]	$\chi^2 = 20,780$; $p < 0,001$

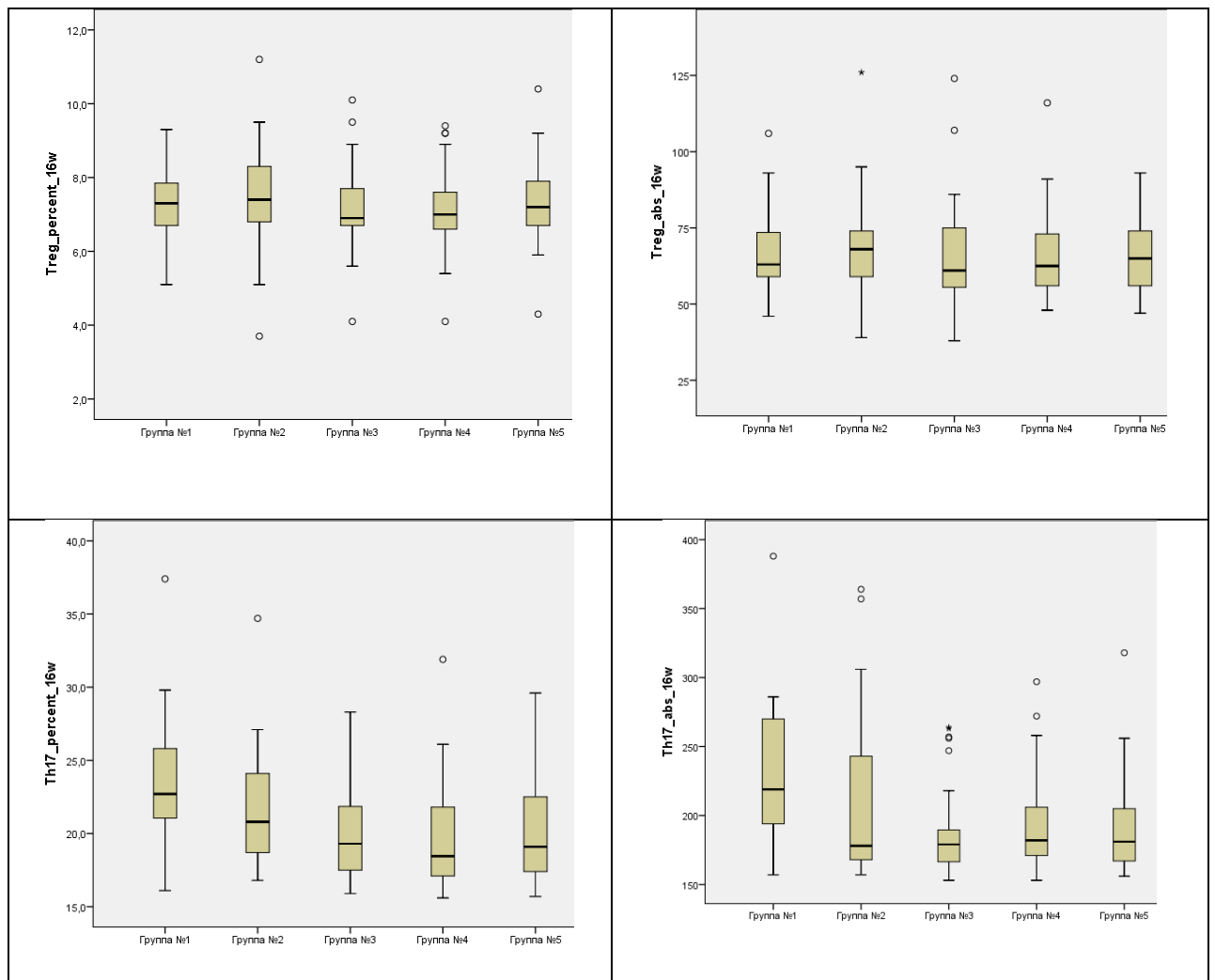


Рисунок 4.7 – Характеристика исследуемых групп пациентов по показателям иммунного статуса через 16 недель терапии

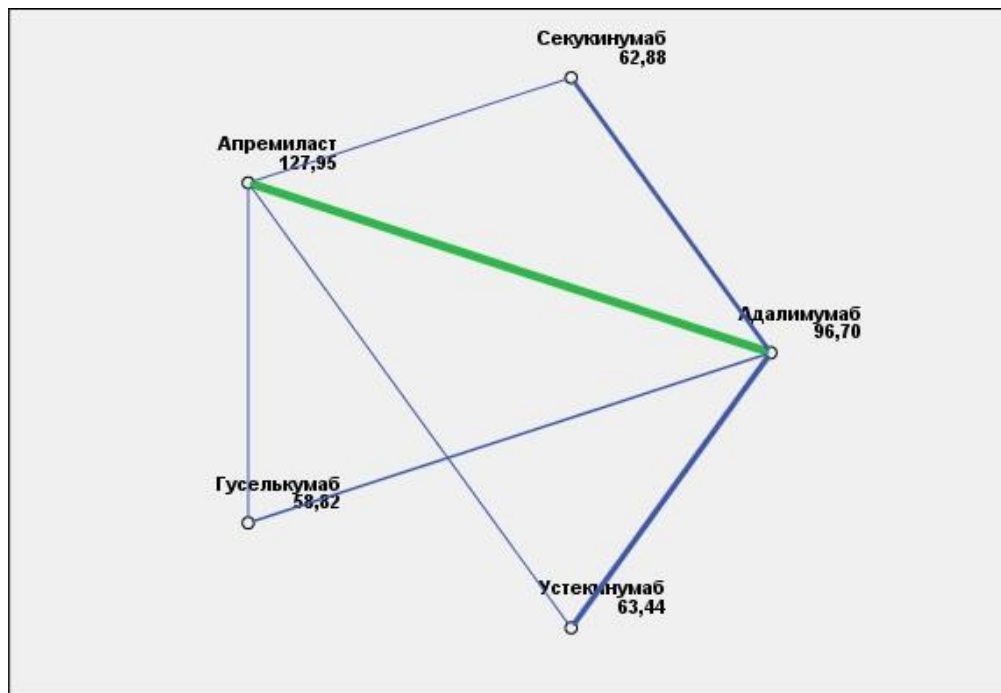
Через 16 недель лечения исследуемые группы статистически значимо не отличались между собой по значениям процентного и абсолютного количества Treg-клеток. Тогда как статистически значимое различие между группами было обнаружено в ходе сравнительного анализа индекса PASI, а также процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов. Для последних было выполнено попарное сравнение с определением уровня значимости, результаты которого представлены в Таблице 4.4

Таблица 4.4 – Попарное сравнение параметров исследуемых групп пациентов после 16 недель терапии с указанием уровня значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,066	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	0,039	0,026	0,008
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
	Апремиласт	-----	0,711	0,013	0,001	0,004
CD161+ (Th17), %	Адалимумаб		-----	1,000	0,329	0,785
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
от CD4	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	-----	0,033	0,001	0,007	0,003
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.						

Исходя из полученных данных попарного сравнения, было установлено, что значения индекса PASI статистически значимо отличаются в случае сравнения группы №1, получавшей апремиласт, с группами №3 (устекинумаб), 4 (секукинумаб) и 5 (гуселькумаб), для которых характерны более низкие значения индекса через 16 недель терапии, тогда как при сравнении с группой №2 (адалимумаб) статистически значимой разницы обнаружено не было. При сравнении группы №2, получавшей препарат адалимумаб, с группами №3, 4 и 5

также была обнаружена статистически значимая разница показателей PASI, более низкие значения которых наблюдались в группах №3, 4 и 5. В случае сравнения групп, в лечении которых использовались препараты устекинумаб (№3), секукинумаб (№4) и гуселькумаб (№5) статистически значимой разницы в показателях PASI на 16 неделе терапии получено не было (Рисунок 4.8).



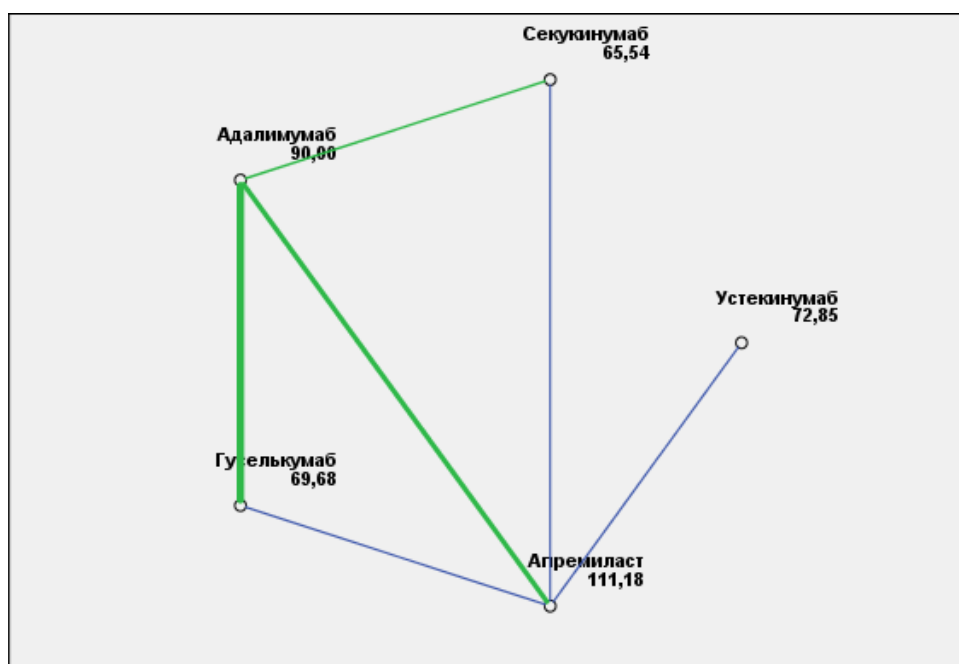
Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 4.8 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемых групп через 16 недель терапии

При анализе парного сравнения показателей процентного количества Th17-клеток между исследуемыми группами пациентов через 16 недель лечения было обнаружено, что статистически значимая разница отсутствует при сравнении первой (апремиласт) и второй (адалимумаб) групп, при сравнении второй группы с группами №3 (устекинумаб), 4 (секукинумаб) и 5 (гуселькумаб), а также при сравнении между собой групп №3, 4 и 5.

Статистически значимая разница показателей процентного количества Th17-клеток между исследуемыми группами пациентов была получена при

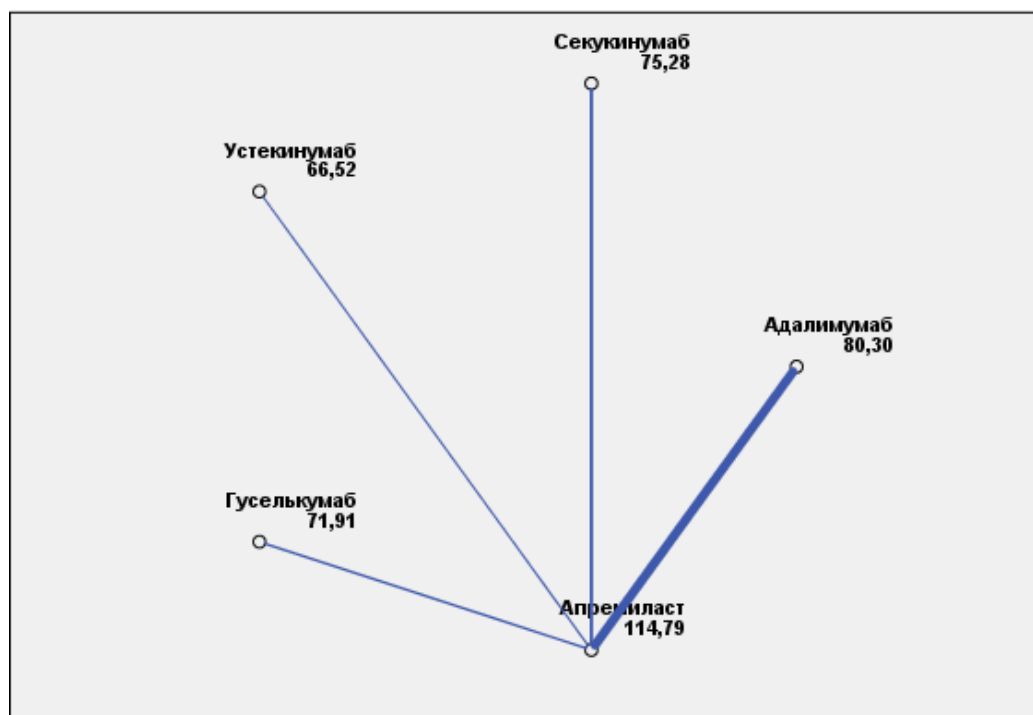
сравнении группы №1 (апремиласт) с группами №3, 4 и 5, значения у которых были более низкими (Рисунок 4.9).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии; синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 4.9 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений процентного количества Th17-клеток исследуемых групп через 16 недель терапии

Также после оценки уровней значимости, полученных в ходе парного сравнения показателей абсолютного количества Th17-клеток исследуемых групп через 16 недель лечения, была продемонстрирована их статистически значимая разница при сравнении группы №1, получавшей апремиласт, с остальными группами (№2, 3, 4 и 5), в которых значение изучаемого показателя было более низким. Статистически незначимая разница была получена в процессе сравнения второй (адалимумаб), третьей (устекинумаб), четвертой (секукинумаб) и пятой (гуселькумаб) исследуемых групп между собой (Рисунок 4.10).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 4.10 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений абсолютного количества Th17-клеток исследуемых групп через 16 недель терапии

Сравнительный анализ показателей индекса PASI и клеточного иммунитета исследуемых групп, полученных через 16 недель лечения, с первоначальными значениями, зафиксированными в момент инициации терапии (0 неделя), приведен в Таблице 4.5. Статистически значимое снижение индекса PASI в динамике на фоне проводимой терапии в течение 16 недель наблюдалось во всех исследуемых группах, данное утверждение также справедливо в отношении значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток. При оценке результатов сравнительного анализа регуляторных Т-клеток было выявлено статистически значимое изменение их абсолютного и процентного количества в группах применения препаратов апремиласт (группа №1) и адалимумаб (группа №2).

Таблица 4.5 – Сравнение основных параметров исследуемых групп в динамике

Параметр	Группа №	Препарат	Значение до (0 нед)	Значение после (16 нед)	р-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	16,4 [14,5; 19,7]	10,4 [3,8; 14,5]	<0,001
	2	Адалимумаб	17,6 [14,9; 19,3]	3,6 [2,1; 7,3]	<0,001
	3	Устекинумаб	16,8 [13,1; 19,4]	1,3 [0; 2,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	16,5 [14,2; 20,3]	1,1 [0; 2,3]	<0,001
	5	Гуселькумаб	16,3 [14,6; 20,1]	0 [0; 2,1]	<0,001
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	6,4 [5,7; 7,9]	7,3 [6,7; 7,8]	0,021
	2	Адалимумаб	7,3 [6,1; 8,4]	7,4 [6,8; 8,3]	0,007
	3	Устекинумаб	6,8 [6,0; 8,0]	6,9 [6,7; 7,7]	0,158
	4	Секукинумаб	6,9 [6,1; 8,2]	7,0 [6,6; 7,6]	0,382
	5	Гуселькумаб	6,9 [5,8; 8,6]	7,2 [6,7; 7,9]	0,317
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	53,0 [48,0; 71,0]	63,0 [59,0; 73,5]	0,012
	2	Адалимумаб	62,0 [49,0; 76,0]	68,0 [59,0; 74,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	56,0 [45,5; 72,5]	61,0 [55,5; 75,0]	0,007
	4	Секукинумаб	56,5 [49,0; 78,0]	62,5 [56,0; 73,0]	0,052
	5	Гуселькумаб	61,0 [46,0; 81,0]	65,0 [56,0; 74,0]	0,376
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	25,3 [23,6; 27,6]	22,7 [21,0; 25,8]	<0,001
	2	Адалимумаб	24,3 [21,9; 26,7]	20,8 [18,7; 24,1]	<0,001
	3	Устекинумаб	23,9 [22,3; 26,4]	19,3 [17,5; 21,8]	<0,001
	4	Секукинумаб	24,0 [22,1; 26,7]	18,4 [17,1; 21,8]	<0,001
	5	Гуселькумаб	25,2 [23,6; 27,3]	19,1 [17,4; 22,5]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	255,0 [226,5; 284,0]	219,0 [194,0; 270,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	231,0 [199,0; 315,0]	178,0 [168,0; 243,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	228,0 [203,0; 275,0]	179,0 [166,5; 189,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	213,5 [199,0; 283,0]	182,0 [171,0; 206,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	239,0 [208,0; 283,0]	181,0 [167,0; 205,0]	<0,001

Кроме того, статистически значимое увеличение абсолютного количества Treg-клеток в динамике наблюдалось в группе №3, получавшей устекинумаб, однако статистически значимой разницы относительно процентного количества данной субпопуляции лимфоцитов для этой группы пациентов в динамике получено не было. Также отсутствовало статистически значимое изменение в динамике показателей абсолютного и процентного количества Treg-лимфоцитов в группах №4 (секукинумаб) и 5 (гуселькумаб), однако, в группе терапии

секукинумабом прослеживается определенная тенденция к увеличению абсолютного количества регуляторных Т-клеток ($p=0,052$) (Рисунок 4.11).

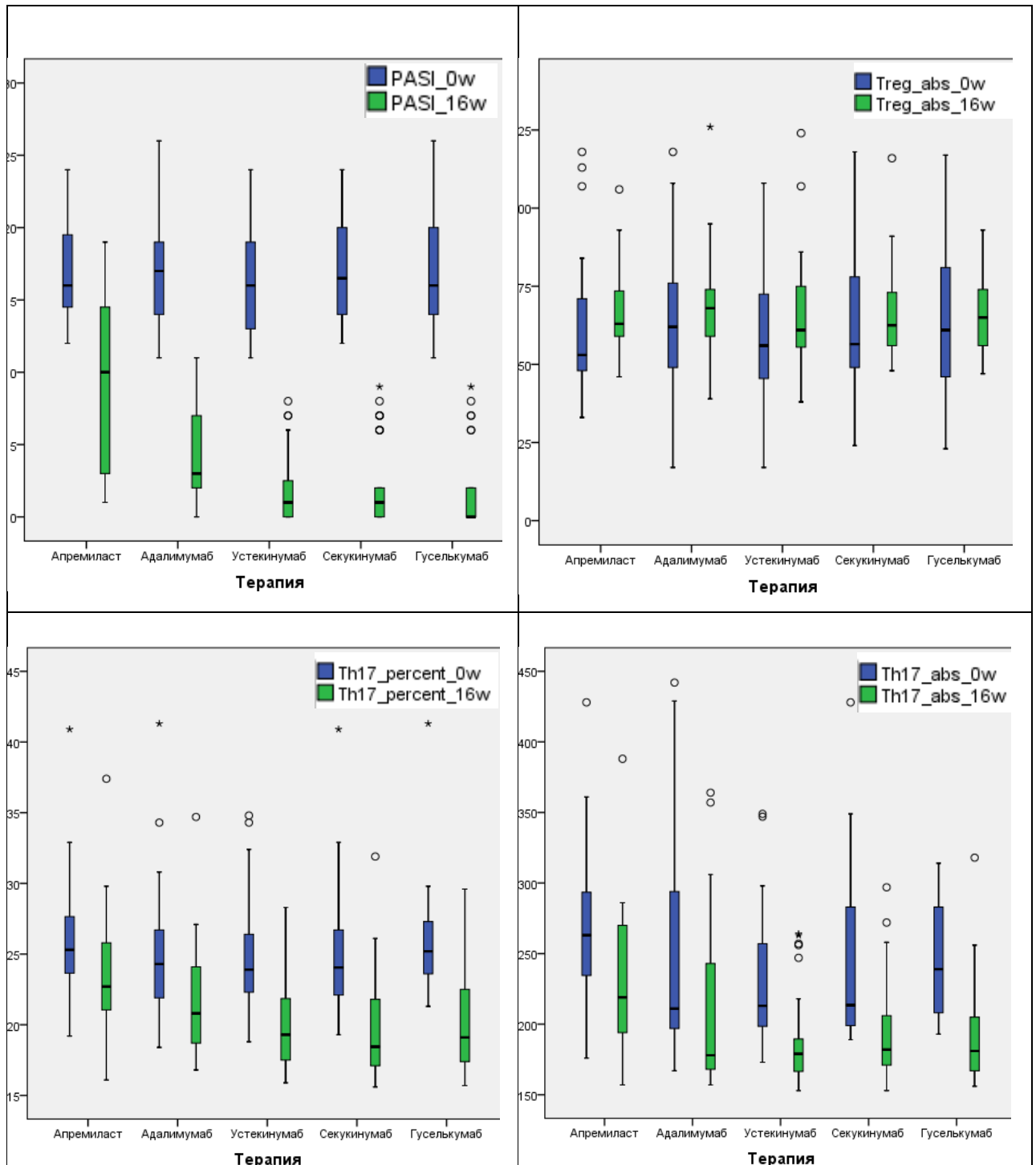


Рисунок 4.11 – Кластеризованные боксовые диаграммы, отражающие распределение исследуемых показателей в динамике (на 0 и 16 неделе)

Дополнительно была изучена сила и направленность корреляционной связи между применяемой терапией и исследуемыми показателями: исходными данными и полученными в динамике (через 16 недель лечения) (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исследуемых показателей от применяемой терапии (16 неделя наблюдения)

Группа №	Препарат	CD127- (Treg), % от CD4	CD127- (Treg), абс	CD161+ (Th17), % от CD4	CD161+ (Th17), абс	Индекс PASI
1	Апремиласт	rs=0,229; p=0,073	rs=0,267; p=0,036	rs= -0,327; p=0,009	rs= -0,288; p=0,023	rs= -0,598; p<0,001
2	Адалимумаб	rs=0,112; p=0,370	rs=0,154; p=0,218	rs= -0,434; p<0,001	rs= -0,426; p<0,001	rs= -0,866; p<0,001
3	Устекинумаб	rs=0,106; p=0,410	rs=0,166; p=0,197	rs= -0,538; p<0,001	rs= -0,628; p<0,001	rs= -0,872; p<0,001
4	Секукинумаб	rs=0,087; p=0,481	rs=0,151; p=0,220	rs= -0,588; p<0,001	rs= -0,567; p<0,001	rs= -0,873; p<0,001
5	Гуселькумаб	rs=0,088; p=0,481	rs=0,094; p=0,453	rs= -0,703; p<0,001	rs= -0,620; p<0,001	rs= -0,874; p<0,001
Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости.						

Для большинства назначенных препаратов была выявлена статистически незначимая очень слабая положительная корреляционная связь с изменением процентного и абсолютного количества регуляторных Т-клеток, исключение составила группа №1, в которой была выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь слабой силы между приемом препарата апремиласт и абсолютным количеством Treg- клеток. Во всех анализируемых группах была продемонстрирована статистически значимая отрицательная корреляционная связь различной силы между используемыми в исследовании системными препаратами и количеством (абсолютным и процентным) Th17-лимфоцитов: в случае получения пациентами апремиласта сила корреляционной связи была слабой, адалимумаба и секукинумаба – средней, тогда как при получении пациентами таких системных препаратов, как устекинумаб и

гуселькумаб – высокой. Также была установлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь рассматриваемых в рамках исследования препаратов со значением индекса PASI (наблюдается снижение индекса в зависимости от применяемого препарата), при этом в группе №1 (апремиласт) отмечалась средняя сила корреляционной связи, а в группах №2 (адалимумаб), 3 (устекинумаб), 4 (секукинумаб) и 5 (гуселькумаб) – очень высокая.

4.3 Статистический анализ достигнутого за 16 недель лечения значения индекса PASI в исследуемых группах, оценка относительного риска

После проведенного анализа исследуемых групп было установлено, что через 16 недель системной терапии уменьшение значения индекса PASI на 75% и более в группе №1, получавшей апремиласт, достигло только 13 (42%) пациентов. В группе №2 (адалимумаб) процент пациентов, достигших за 16 недель терапии индекса PASI ≥ 75 , составил 63,6% (21 человек). В третьей исследуемой группе, получавшей терапию препаратом устекинумаб, 24 (77,4%) пациента достигли индекса PASI ≥ 75 . В группе №4 (секукинумаб) индекс PASI ≥ 75 наблюдался у 26 (76,4%) пациентов. В пятой исследуемой группе, получавшей гуселькумаб, индекс PASI ≥ 75 отмечался у 27 (81,8%) пациентов. Более детальная характеристика исследуемых групп в соответствии с изменением индекса PASI за 16 недель терапии была представлена в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Характеристика исследуемых групп по значению достигнутой за 16 недель лечения положительной динамики индекса PASI

Группа PASI, абс. (%)	Группа №1 (апремиласт, n=31)	Группа №2 (адалимумаб, n=33)	Группа №3 (устекинумаб, n=31)	Группа №4 (секукинумаб, n=34)	Группа №5 (гуселькумаб, n=33)
PASI <75	18 (58,1)	12 (36,4)	7 (22,6)	8 (23,6)	6 (18,2)
PASI ≥ 75	13 (41,9)	21 (63,6)	24 (77,4)	26 (76,4)	27 (81,8)
PASI ≥ 90	1 (3,2)	8 (24,2)	19 (61,3)	23 (67,6)	25 (75,7)
PASI 100	0 (0)	4 (12,1)	14 (45,1)	16 (47,0)	17 (51,5)

На основании полученных данных было рассчитано отношение рисков (RR) для определения вероятности достижения пациентом показателя индекса PASI ≥ 75 в зависимости от получаемой терапии (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Значения относительного риска (с 95% доверительным интервалом) достижения индекса PASI ≥ 75 для каждого из препаратов

Группа (препарат)	Группа №1 (апремиласт)	Группа №2 (адалимумаб)	Группа №3 (устекинумаб)	Группа №4 (секукинумаб)	Группа №5 (гуселькумаб)
Группа №1* (апремиласт)	1,0	1,517 (0,931-2,472)	1,846** (1,170-2,912)	1,823** (1,157-2,872)	1,951** (1,251-3,042)
Группа №2* (адалимумаб)	0,659 (0,404-1,073)	1,0	1,216 (0,883-1,676)	1,201 (0,874-1,652)	1,285 (0,948-1,742)
Группа №3* (устекинумаб)	0,541** (0,343-0,854)	0,822 (0,596-1,132)	1,0	0,987 (0,756-1,289)	1,056 (0,823-1,355)
Группа №4* (секукинумаб)	0,548** (0,348-0,863)	0,832 (0,605-1,144)	1,012 (0,775-1,321)	1,0	1,069 (0,836-1,368)
Группа №5* (гуселькумаб)	0,512** (0,328-0,799)	0,777 (0,573-1,054)	0,946 (0,737-1,213)	0,934 (0,730-1,195)	1,0

Примечание: * группа, используемая в качестве контрольной; ** $p < 0,05$.

Так, у пациентов, получавших адалимумаб (группа №2), вероятность достижения уменьшения первоначального значения индекса PASI на 75% и более в 1,5 раза выше по сравнению с субъектами, получавшими апремиласт (группа №1), однако значение рассчитанного относительного риска в данном случае было статистически не значимо ($p=0,093$). Тогда как статистически значимые значения относительного риска были получены при оценке вероятности достижения показателя PASI ≥ 75 в группах №3 (устекинумаб), 4 (секукинумаб) и 5 (гуселькумаб) по отношению к группе №1: во всех трех случаях вероятность указанного исхода была практически в 2 раза выше. Статистически значимых значений относительного риска также не было обнаружено при оценке вероятности достижения показателя PASI ≥ 75 в группе №2 по отношению к остальным исследуемым группам (№1, 3, 4 и 5).

Соответствующие расчеты отношения рисков также были проведены для определения вероятности достижения пациентами показателя индекса PASI ≥ 90 (Таблица 4.9) и PASI 100 (Таблица 4.10) в зависимости от получаемой им терапии.

Таблица 4.9 – Значения относительного риска (с 95% доверительным интервалом) достижения индекса PASI ≥ 90 для каждого из препаратов

Группа (препарат)	Группа №1 (апремиласт)	Группа №2 (адалимумаб)	Группа №3 (устекинумаб)	Группа №4 (секукинумаб)	Группа №5 (гуселькумаб)
Группа №1* (апремиласт)	1,0	7,515 (0,996-56,666)	19,000** (2,70-133,32)	20,970** (3,00-146,23)	23,484** (3,38-163,06)
Группа №2* (адалимумаб)	0,133 (0,017-1,003)	1,0	2,528** (1,300-4,915)	2,790** (1,462-5,326)	3,125** (1,658-5,886)
Группа №3* (устекинумаб)	0,052 (0,007-0,369)	0,395** (0,203-0,769)	1,0	1,103 (0,767-1,587)	1,236 (0,879-1,736)
Группа №4* (секукинумаб)	0,047** (0,006-0,332)	0,358** (0,187-0,684)	0,906 (0,629-1,303)	1,0	1,119 (0,827-1,514)
Группа №5* (гуселькумаб)	0,042** (0,006-0,295)	0,320** (0,169-0,602)	0,809 (0,575-1,136)	0,892 (0,660-1,207)	1,0
Примечание: * группа, используемая в качестве контрольной; ** $p < 0,05$.					

При оценке относительного риска (статистически значимые значения RR) достижения индекса PASI ≥ 90 было продемонстрировано, что вероятность изучаемого исхода в 19 раз выше в группе лечения препаратом устекинумаб (группа №3), в 21 раз выше в случае лечения секукинумабом (группа №4) и в 23 раза выше при назначенной терапии гуселькумабом, чем у пациентов группы №1, получавшей апремиласт. Приближенное к статистически значимому ($p=0,0504$) значение относительного риска вероятности достижения индекса PASI ≥ 90 наблюдалось при анализе группы №2 (адалимумаб) по отношению к группе №1 (апремиласт): вероятность исхода в группе №2 была в 7,5 раз выше. Кроме того, было установлено, что вероятность достижения индекса PASI ≥ 90 была в 2,5 раза выше в группе №3 (устекинумаб), в 2,7 раз выше в группе №4 (секукинумаб) и в 3,1 раз выше в группе №5 (гуселькумаб) по сравнению с группой №2, получавшей адалимумаб.

Таблица 4.10 – Значения относительного риска (с 95% доверительным интервалом) достижения индекса PASI 100 для каждого из препаратов

Группа (препарат)	Группа №1 (апремилласт)	Группа №2 (адалимумаб)	Группа №3 (устекинумаб)	Группа №4 (секукинумаб)	Группа №5 (гуселькумаб)
Группа №1* (апремилласт)	1,0	8,470 (0,47-151,14)	29,000** (1,80-465,74)	30,171** (1,88-482,65)	32,941** (2,06-525,39)
Группа №2* (адалимумаб)	0,118 (0,006-2,106)	1,0	3,725** (1,374-10,099)	3,882** (1,449-10,400)	4,250** (1,600-11,284)
Группа №3* (устекинумаб)	0,034** (0,002-0,553)	0,268** (0,099-0,727)	1,0	1,042 (0,615-1,764)	1,140 (0,685-1,899)
Группа №4* (секукинумаб)	0,033** (0,002-0,530)	0,257** (0,096-0,690)	0,9597 (0,566-1,625)	1,0	1,094 (0,673-1,780)
Группа №5* (гуселькумаб)	0,030** (0,001-0,484)	0,235** (0,088-0,624)	0,876 (0,526-1,459)	0,913 (0,561-1,485)	1,0

Примечание: * группа, используемая в качестве контрольной; ** p<0,05.

После анализа статистически значимых значений относительного риска достижения индекса PASI 100 у исследуемых групп, было установлено, что вероятность данного исхода в 29 раз выше в группе лечения устекинумабом (группа №3), в 30 раз выше при назначении секукинумаба (группа №4) и приблизительно в 33 раза выше в группе терапии гуселькумабом (группа №5), чем в случае назначения препарата апремилласт (группа №1). Вместе с тем вероятность достижения индекса PASI 100 по отношению к группе №2 (адалимумаб) была в 3,7 раз, 3,8 раз и 4,2 раза выше в группах №3, 4 и 5 соответственно.

4.4 Сравнительный анализ полученных к 16 неделе иммунологических показателей со здоровой группой контроля

С целью определения степени нормализации показателей клеточного иммунитета к 16 неделе наблюдения в зависимости от используемого системного агента был выполнен сравнительный анализ значений, полученных на фоне лечения, с теми, что были определены у здоровой группы контроля (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Сравнение иммунологических параметров исследуемых выборок в зависимости от получаемой терапии с контрольной группой

Параметр	Группа №	Препарат	16 неделя	Контрольная группа	p-критерий
CD127- Treg), % от CD4	1	Апремиласт	7,3 [6,7; 7,8]	7,6 [6,9; 8,3]	0,151
	2	Адалимумаб	7,4 [6,8; 8,3]		0,731
	3	Устекинумаб	6,9 [6,7; 7,7]		0,041
	4	Секукинумаб	7,0 [6,6; 7,6]		0,026
	5	Гуселькумаб	7,2 [6,7; 7,9]		0,181
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	63,0 [59,0; 73,5]	72,5 [59,0; 79,0]	0,194
	2	Адалимумаб	68,0 [59,0; 74,0]		0,540
	3	Устекинумаб	61,0 [55,5; 75,0]		0,068
	4	Секукинумаб	62,5 [56,0; 73,0]		0,086
	5	Гуселькумаб	65,0 [56,0; 74,0]		0,215
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	22,7 [21,0; 25,8]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	2	Адалимумаб	20,8 [18,7; 24,1]		<0,001
	3	Устекинумаб	19,3 [17,5; 21,8]		0,011
	4	Секукинумаб	18,4 [17,1; 21,8]		0,039
	5	Гуселькумаб	19,1 [17,4; 22,5]		0,010
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	219,0 [194,0; 270,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	178,0 [168,0; 243,0]		0,010
	3	Устекинумаб	179,0 [166,5; 189,5]		0,189
	4	Секукинумаб	182,0 [171,0; 206,0]		0,023
	5	Гуселькумаб	181,0 [167,0; 205,0]		0,017

Определенно, лучшей эффективностью в снижении содержания эффекторных клеток обладают устекинумаб, гуселькумаб и адалимумаб, тогда как нормализация регуляторных клеток более выражено проявляется при использовании адалимумаба, гуселькумаба и апремиласта по сравнению с остальными системными агентами. Из этого следует вывод, что лучшим препаратом для нормализации баланса Th17-/Treg-клеток выступает гуселькумаб.

Регистрация нежелательных явлений, анализ профиля безопасности через 16 недель лечения (с момента инициации терапии).

В течение 16 недель наблюдения на фоне применяемой терапии были зарегистрированы следующие нежелательные явления, перечисленные в Таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Зарегистрированные за 16 недель лечения нежелательные явления

Нежелательное явление, абс. (%)	Группа №1 (апремиласт, n=31)	Группа №2 (адалимумаб, n=33)	Группа №3 (устекинумаб, n=31)	Группа №4 (секукинумаб, n=34)	Группа №5 (гуселькумаб, n=33)
Диарея	11 (35,4)	1 (3,0)	-	1 (2,9)	-
Тошнота	7 (25,3)	1 (3,0)	1 (3,2)	2 (5,8)	1 (3,0)
Боль в области живота	6 (19,3)	1 (3,0)	1 (3,2)	1 (2,9)	-
Головная боль	4 (12,9)	2 (6,0)	2 (6,4)	1 (2,9)	2 (6,0)
ИВДП	2 (6,4)	3 (9,0)	1 (3,2)	2 (5,8)	3 (9,0)
Бактериальная инфекция кожи	-	-	-	1 (2,9)	-
Герпетическая инфекция	1 (3,2)	-	-	1 (2,9)	-
Реакция в месте инъекции препарата	-	2 (6,0)	-	-	1 (3,0)

Примечание: ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей (в том числе назофарингит).

Указанные нежелательные явления не требовали отмены терапии или снижения дозировки используемых препаратов, а также самостоятельно регрессировали без развития осложнений и нежелательных последствий. Исключение составляли бактериальные (фолликулит) и вирусные (герпетическая: обострение простого герпеса в группе №4 и опоясывающего лишая в группе №1) инфекции кожи, в случае которых назначались топические антибактериальные препараты или противовирусные средства с противогерпетической активностью для системного (перорального) применения соответственно. В случае развития инфекций верхних дыхательных путей использовалась симптоматическая терапия, назначенный системный препарат временно отменялся до полного разрешения симптомов респираторной инфекции, на что приблизительно требовалось 6 [5; 8] дней.

Стоит отметить, что диарея, тошнота, головная боль, а также наличие болевых ощущений в абдоминальной области являлись одними из наиболее

частых нежелательных явлений, развитие которых наблюдалось преимущественно в случае применения препарата апремиласт (группа №1). При тошноте, головной боли и боли в области живота иногда также назначалась симптоматическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и спазмолитиками, использование которых не противоречило протоколу проводимого исследования, поскольку не влияло на тяжесть течения заболевания и не влекло за собой изменение иммунологических показателей.

В данный временной промежуток (16 недель с момента инициации терапии) было выявлено 2 случая развития серьезных нежелательных явлений в виде установления пациентам диагноза новой коронавирусной инфекции тяжелого течения. Оба случая требовали отмену назначенного препарата и исключение из исследования: данные пациентов не были использованы в окончательном статистическом анализе, поскольку имелось подозрение, что коронавирусная инфекция могла значительно повлиять на показатели клеточного иммунитета. Случаи были зарегистрированы в группе №1 (апремиласт) и группе №2 (адалимумаб), однако, их связь с непосредственным получением лекарственного агента маловероятна, поскольку данные серьезные нежелательные явления возникли на ранних этапах лечения: на 1 и 2 неделе приема препарата соответственно.

Полученные данные были сопоставимы с имеющимися результатами мировой научной литературы, представляющей собой метаанализ профиля безопасности применяемых в рамках данной работы лекарственных агентов системного действия. В целом за 16 недель терапии у всех препаратов наблюдался благоприятный профиль безопасности и переносимости.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ НА МОНОТЕРАПИЮ СИСТЕМНЫМИ ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

5.1 Клинико-статистическая характеристика подгрупп, выделенных на основании улучшения индекса PASI, из общей выборки пациентов

На основании факта достижения снижения первоначальных значений индекса PASI на 75% за 16 недель терапии пациенты всех 5 исследуемых групп были разделены на 2 дополнительные соответствующие подгруппы, общая характеристика которых отражена в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Общая клинико-статистическая характеристика пациентов выделенных подгрупп по учетным признакам

Параметр \ Группа	PASI <75 (n=51)	PASI ≥75 (n=111)	Критерии
Возраст, лет Me [Q1; Q3]	35,0 [28,5; 39,0]	28,0 [23,5; 34,0]	U=1798,5; p<0,001
Стаж болезни, лет Me [Q1; Q3]	12,0 [8,5; 17,0]	5,0 [3,0; 6,0]	U=669,5; p<0,001
Возраст начала болезни, лет Me [Q1; Q3]	19,0 [16,0; 26,0]	23,0 [19,0; 28,0]	U=1974,0; p=0,002
Отяг. анамнез, абс. (%)	31 (60,8)	25 (22,5)	$\chi^2 = 22,617$; p<0,001
Пол (м/ж), абс. (%)	31/20 (60,8/39,2)	53/58 (47,7/52,3)	$\chi^2 = 2,378$; p=0,122

Сформированные из общей выборки пациентов группы в зависимости от достижения индикаторного показателя PASI были однородны по половой принадлежности, однако статистически значимо отличались по таким учетным критериям, как возраст, наличие отягощенного анамнеза, возраст начала заболевания и стаж болезни. Доля пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения и имевших отягощенный семейный анамнез, выше в группе не достигших

показателя индекса PASI >75 . Возраст пациентов в группе «PASI <75 » статистически значимо выше по сравнению с группой «PASI ≥ 75 », данное утверждение справедливо и в отношении стажа болезни (Рисунок 5.1).

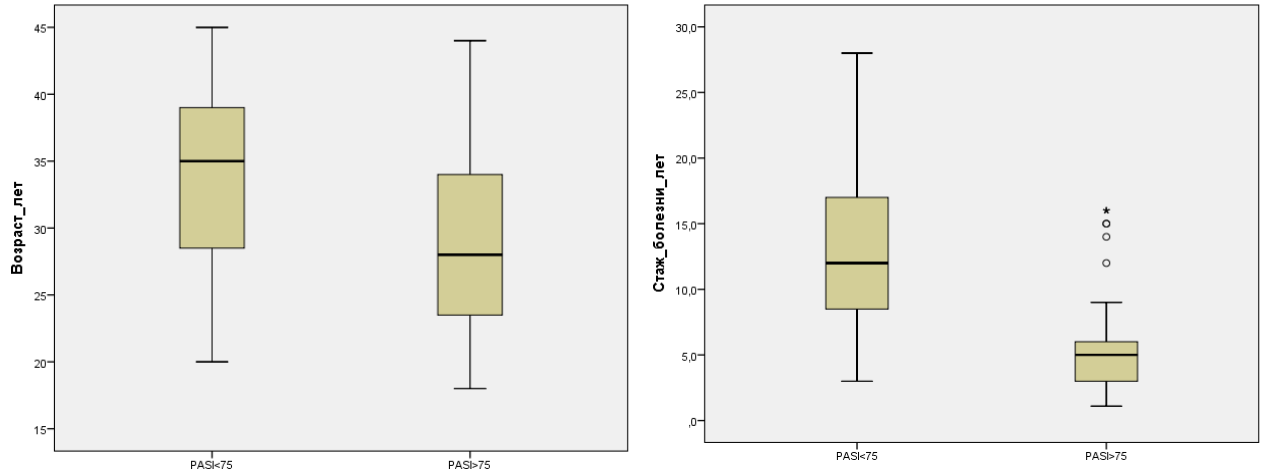


Рисунок 5.1 – Характеристика сформированных на основании улучшения индекса PASI групп пациентов по возрасту и стажу болезни

Более молодой возраст начала заболевания наблюдался в группе «PASI <75 » по сравнению с пациентами, достигшими снижения значений первоначального индекса PASI на 75% и более за 16 недель лечения (Рисунок 5.2).

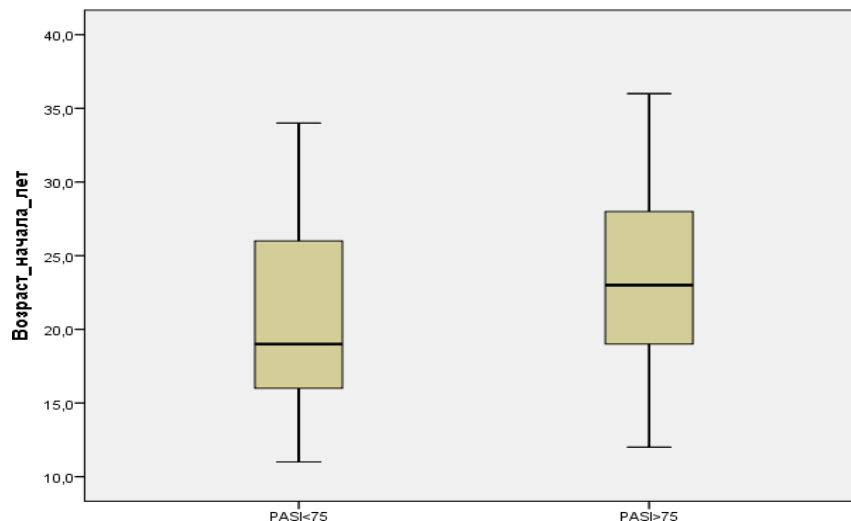


Рисунок 5.2 – Характеристика сформированных на основании показателя индекса PASI групп пациентов по возрасту манифестации заболевания

С целью определения предполагаемых предикторов недостаточной эффективности терапии, а также закономерностей в последующих изменениях субпопуляций Т-лимфоцитов осуществлялось сравнение значений исследуемых показателей, зарегистрированных на 0 неделе (момент инициации системной терапии), между сформированными подгруппами «PASI <75» и «PASI ≥75», результаты которого представлены в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Клинико-статистическая характеристика пациентов выделенных подгрупп по исследуемым показателям на 0 неделе наблюдения

Параметр \ Подгруппа	PASI <75 (n=51)	PASI ≥75 (n=111)	Критерии
Индекс PASI Me [Q1; Q3]	21,6 [19,3; 23,1]	15,7 [13,6; 17,9]	U=427,0; p<0,001
CD127-(Treg), % от CD4 Me [Q1; Q3]	7,2 [5,5; 8,7]	6,8 [6,1; 8,2]	U=2771,5; p=0,831
CD127-(Treg), абс Me [Q1; Q3]	56,0 [45,5; 75,0]	61,0 [48,0; 77,5]	U=2659,5; p=0,537
CD161+ (Th17), % от CD4 Me [Q1; Q3]	28,3 [26,9; 30,8]	23,6 [22,1; 24,7]	U=371,5; p<0,001
CD161+ (Th17), абс Me [Q1; Q3]	308,0 [281,5; 334,0]	213,0 [199,0; 241,0]	U=422,5; p<0,001

Так, в подгруппе пациентов, не достигших снижения индекса PASI на 75% или более от первоначальных значений к 16 неделе наблюдения, отмечались статистически значимо более высокие значения показателя тяжести псориаза (индекса PASI), а также процентного и абсолютного количества Th17-клеток по сравнению с подгруппой «PASI ≥75». В то время как при сравнении показателей процентного и абсолютного количества регуляторных Т-лимфоцитов статистически значимых отличий в зарегистрированных при инициации системной терапии значений между рассматриваемыми подгруппами выявлено не было.

Наглядная характеристика описываемых подгрупп «PASI <75» и «PASI ≥75» с визуализацией распределения вышеуказанных значений основных

исследуемых показателей в момент инициации системной терапии (0 неделя) была отражена с помощью боксовых диаграмм и изображена на Рисунке 5.3.

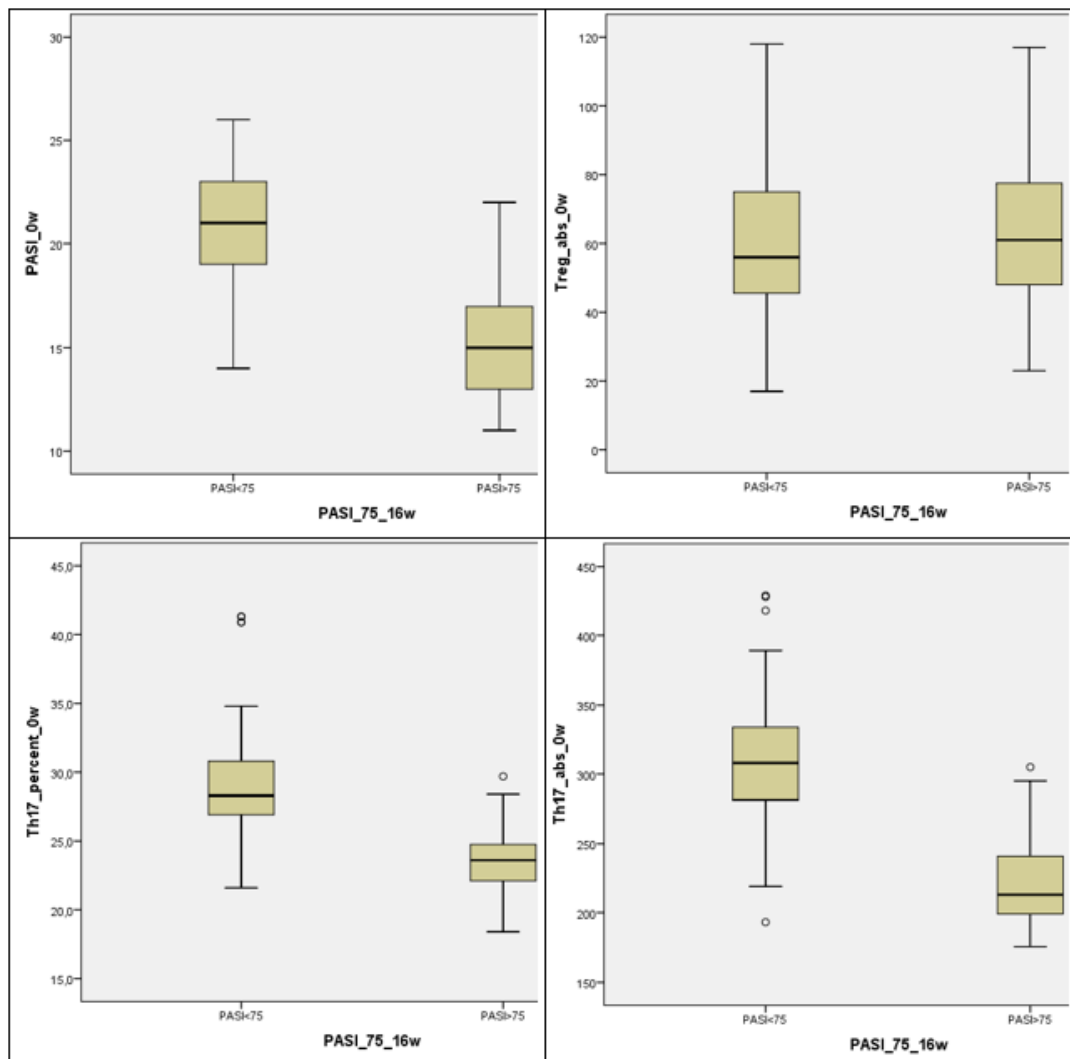


Рисунок 5.3 – Распределение исследуемых показателей, сформированных на основании индикаторного показателя индекса PASI подгрупп, в момент инициации системной терапии (0 неделя наблюдения)

Эти наблюдения дополнительно указывают как на возможную взаимосвязь тяжести течения псориаза и уровня Th17-клеток, так и на влияние данных показателей на эффективность проводимой терапии.

Также был проведен сравнительный анализ исследуемых показателей тяжести заболевания и клеточного иммунитета сформированных групп в зависимости от показателя индекса PASI на 16 неделе терапии (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Клинико-статистическая характеристика пациентов выделенных подгрупп по исследуемым показателям на 16 неделе наблюдения

Параметр \ Подгруппа	PASI <75 (n=51)	PASI ≥75 (n=111)	Критерии
Индекс PASI Me [Q1; Q3]	8,4 [7,5; 11,2]	1,6 [0; 2,3]	U<0,001; p<0,001
CD127-(Treg), % от CD4 Me [Q1; Q3]	7,3 [6,3; 8,4]	7,1 [6,7; 7,9]	U=2765,0; p=0,813
CD127-(Treg), абс Me [Q1; Q3]	62,0 [52,5; 75,5]	64,0 [58,0; 74,0]	U=2472,5; p=0,196
CD161+ (Th17), % от CD4 Me [Q1; Q3]	25,2 [23,7; 26,4]	18,5 [17,2; 20,8]	U=60,0; p<0,001
CD161+ (Th17), абс Me [Q1; Q3]	257,0 [242,5; 274,5]	175,0 [165,5; 187,0]	U=59,5; p<0,001

Группы «PASI <75» и «PASI ≥75» из общей выборки пациентов были статистически однородны при сравнении показателей абсолютного и процентного количества регуляторных Т-лимфоцитов (Рисунок 5.4).

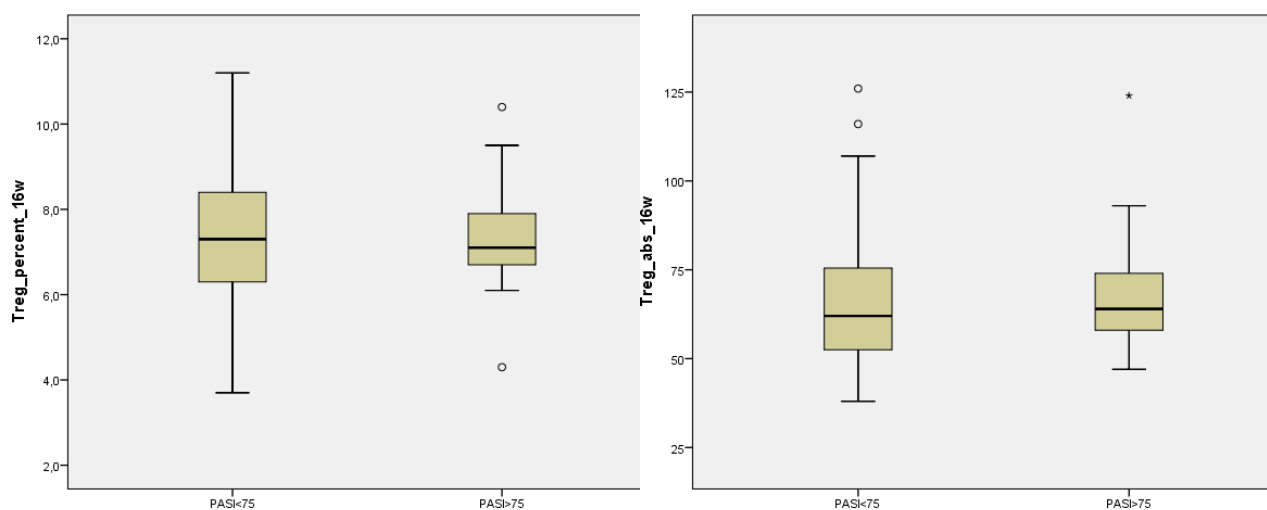


Рисунок 5.4 – Характеристика сформированных на основании улучшения индекса PASI групп пациентов в зависимости от значений Treg-клеток

Тогда как в случае сравнения показателей абсолютного и процентного количества Th17-клеток более низкие статистически значимые значения наблюдались в группе «PASI ≥75» (Рисунок 5.5).

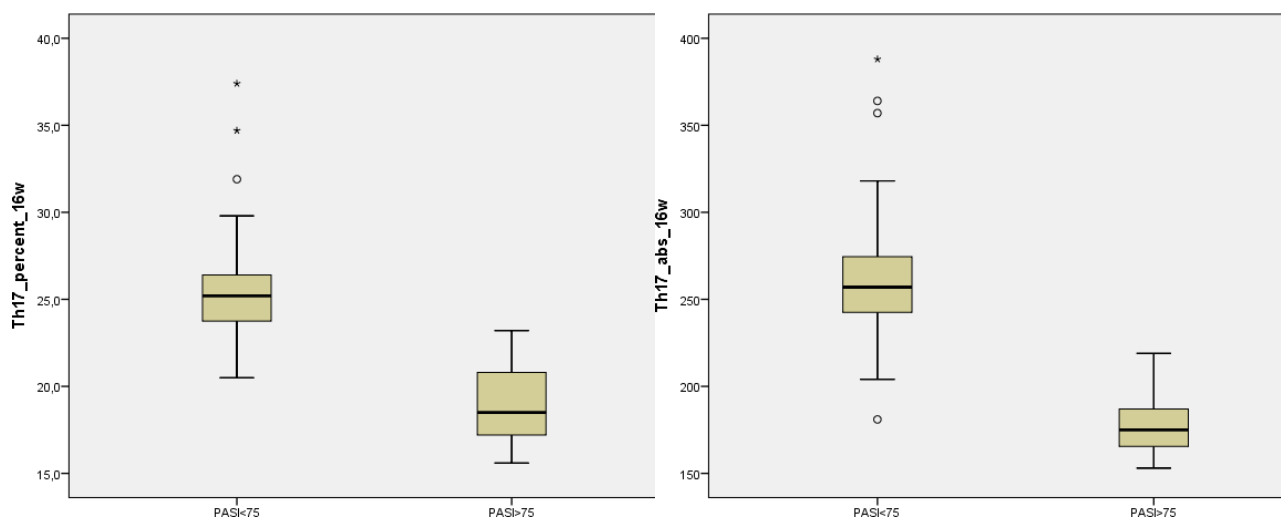


Рисунок 5.5 – Характеристика сформированных на основании улучшения индекса PASI групп пациентов в зависимости от значений Th17-клеток

Статистически значимая разница между значениями индекса PASI сравниваемых групп визуально продемонстрирована на Рисунке 5.6

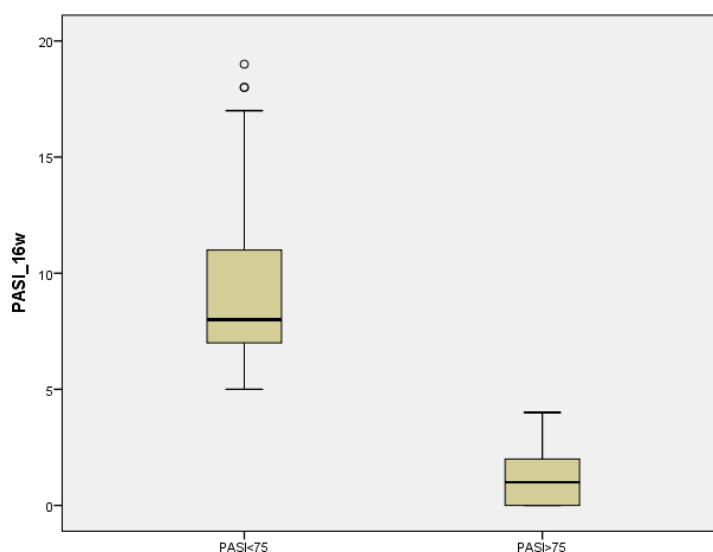


Рисунок 5.6 – Характеристика сформированных на основании улучшения индекса PASI групп пациентов в зависимости от тяжести псориаза

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую отрицательную связь высокой силы между значениями абсолютного ($r_s = -0,788$ (95% ДИ $-0,835 - -0,720$), $p < 0,001$) и процентного ($r_s = -0,787$ (95% ДИ $-0,834 - -0,720$), $p < 0,001$) количества Th17-лимфоцитов на 16 неделе наблюдения и фактом достижения пациентами индекса PASI 75 к 16 неделе лечения. Статистически

значимая отрицательная связь высокой силы была обнаружена между значениями абсолютного ($r_s = -0,685$, $p < 0,001$) и процентного ($r_s = -0,699$, $p < 0,001$) количества Th17-лимфоцитов, а также значениями индекса PASI ($r_s = -0,686$, $p < 0,001$), зафиксированных на 0 неделе наблюдения, и фактом достижения пациентами индекса PASI 75 к 16 неделе лечения. Кроме того, было выявлено наличие статистически значимой отрицательной связи высокой силы между показателем стажа болезни ($r_s = -0,616$ (95% ДИ $-0,710 - -0,492$), $p < 0,001$) и достижением пациентами показателя индекса PASI 75. Также были установлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи слабой силы, как между значениями возраста пациентов ($r_s = -0,294$ (95% ДИ $-0,438 - -0,143$), $p < 0,001$) и снижением значений индекса PASI на 75% и более от изначального показателя, так и в отношении наличия у пациента отягощенного анамнеза ($r_s = -0,374$ (95% ДИ $-0,516 - -0,220$), $p < 0,001$) и достижением индекса PASI 75. Наблюдалась статистически значимая положительная слабая взаимосвязь между значениями возраста манифестации заболевания ($r_s = 0,244$ (95% ДИ $0,090 - 0,391$), $p = 0,002$) и улучшением индекса PASI на 75% и более на фоне проводимого системного лечения в течение 16 недель. В случае абсолютного ($r_s = 0,102$, $p = 0,197$) и процентного ($r_s = 0,019$, $p = 0,814$) количества регуляторных Т-клеток, а также половой принадлежности пациента ($r_s = 0,121$, $p = 0,125$) какой-либо статистически значимой тесной взаимосвязи с достижением индикаторного показателя PASI 75 выявлено не было.

5.2 Клинико-статистическая характеристика подгрупп, выделенных на основании улучшения индекса PASI, в зависимости от терапии

Первоначально был проведен сравнительный анализ исследуемых показателей, полученных в момент инициации системной терапии (0 неделя) между сформированными подгруппами «PASI <75» и «PASI ≥75» с учетом назначенного системного агента для выявления статистически значимой разницы параметров, которые могли бы играть роль предикторов недостаточной

эффективности проводимой терапии для каждого конкретного препарата (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Сравнительная характеристика выделенных подгрупп по исследуемым показателям на 0 неделе наблюдения с учетом лечения

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	p-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	19,3 [17,6; 22,8]	14,8 [13,4; 16,7]	<0,001
	2	Адалимумаб	21,5 [19,2; 23,4]	14,2 [13,5; 16,4]	<0,001
	3	Устекинумаб	21,2 [20,5; 22,6]	14,6 [12,5; 16,9]	<0,001
	4	Секукинумаб	21,7 [21,1; 23,5]	15,1 [14,8; 17,3]	<0,001
	5	Гуселькумаб	23,4 [22,7; 24,2]	16,2 [13,6; 17,5]	<0,001
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	6,9 [5,8; 8,6]	6,1 [5,6; 7,1]	0,242
	2	Адалимумаб	7,3 [5,4; 9,0]	6,9 [6,3; 8,2]	0,868
	3	Устекинумаб	6,4 [4,8; 7,4]	6,8 [6,1; 8,2]	0,295
	4	Секукинумаб	7,2 [5,8; 9,4]	6,9 [6,1; 7,4]	0,618
	5	Гуселькумаб	7,5 [5,3; 8,4]	6,9 [5,8; 8,6]	0,982
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	58,5 [49,0; 76,0]	51,0 [47,0; 67,0]	0,417
	2	Адалимумаб	54,0 [38,5; 81,5]	63,0 [51,0; 76,0]	0,494
	3	Устекинумаб	39,0 [27,0; 55,0]	57,5 [51,0; 74,5]	0,043
	4	Секукинумаб	63,5 [49,0; 103,5]	56,5 [47,0; 74,0]	0,436
	5	Гуселькумаб	57,5 [49,0; 74,0]	61,0 [46,0; 81,0]	0,803
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	27,4 [26,1; 28,7]	23,6 [22,8; 24,7]	<0,001
	2	Адалимумаб	28,4 [26,5; 30,0]	22,7 [20,8; 24,3]	<0,001
	3	Устекинумаб	30,8 [27,2; 33,3]	22,7 [21,8; 24,9]	<0,001
	4	Секукинумаб	28,8 [27,9; 31,8]	22,9 [21,7; 24,5]	<0,001
	5	Гуселькумаб	28,9 [27,3; 29,8]	24,5 [23,4; 26,3]	<0,001
CD161+ (Th17), Абс.	1	Апремиласт	282,5 [271,0; 308,0]	229,0 [216,0; 238,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	330,0 [299,0; 351,5]	207,0 [193,0; 231,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	293,0 [279,0; 344,5]	213,5 [200,0; 243,0]	<0,001
	4	Секукинумаб	321,5 [294,5; 341,5]	207,0 [199,0; 228,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	312,5 [294,0; 314,0]	226,0 [207,5; 269,0]	<0,001

Как и в случае проведенного ранее анализа общих значений исследуемых показателей (без учета получаемой системной терапии) выделенных подгрупп, у пациентов подгруппы «PASI <75» были обнаружены статистически значимо более высокие значения базового индекса PASI, зарегистрированного на 0 неделе наблюдения, не зависимо от получаемой в дальнейшем терапии (Рисунок 5.7).

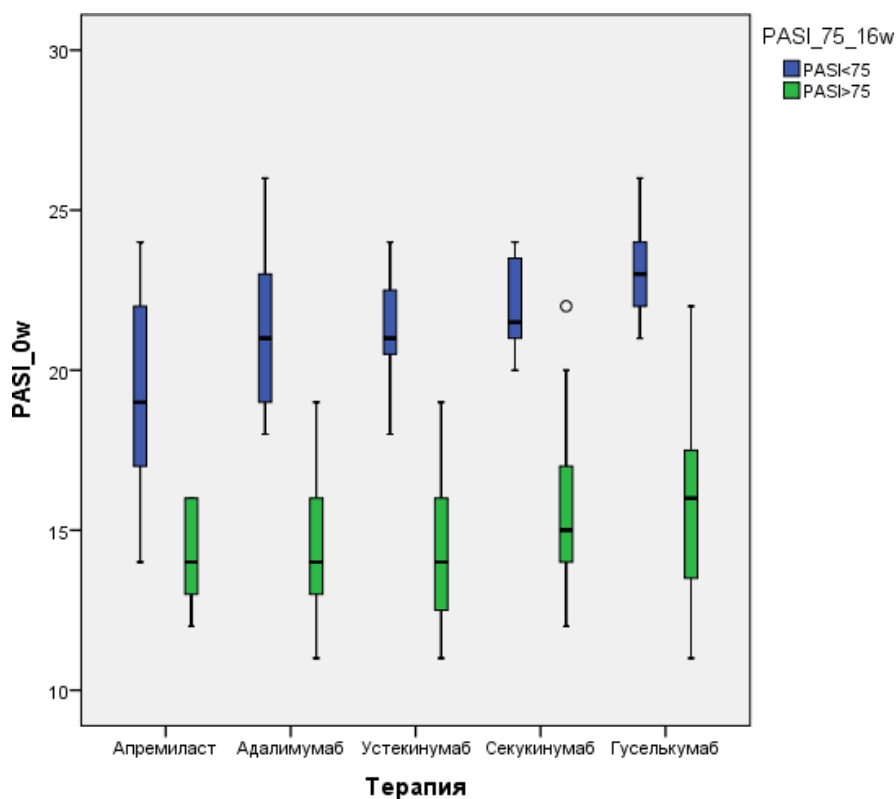


Рисунок 5.7 – Распределение значений индекса PASI у сформированных подгрупп в момент инициации системной терапии (0 неделя)

Разница значений процентного и абсолютного количества Treg- лимфоцитов между сформированными подгруппами «PASI < 75» и «PASI \geq 75» была также статистически незначимой в большинстве случаев назначаемой системной терапии, исключение составили лишь пациенты, которые впоследствии получали устекинумаб. В последнем случае наблюдалось статистически значимое отличие в значениях абсолютного количества Treg-клеток в сравниваемых подгруппах, при этом более высокое содержание клеток было обнаружено в подгруппе «PASI \geq 75». Кроме того, значения процентного и абсолютного количества Th17-клеток были статистически значимо более высокими в подгруппе пациентов, не достигших снижения базового индекса PASI на 75% или более за 16 недель лечения, по сравнению со второй («PASI \geq 75») подгруппой (Рисунок 5.8).

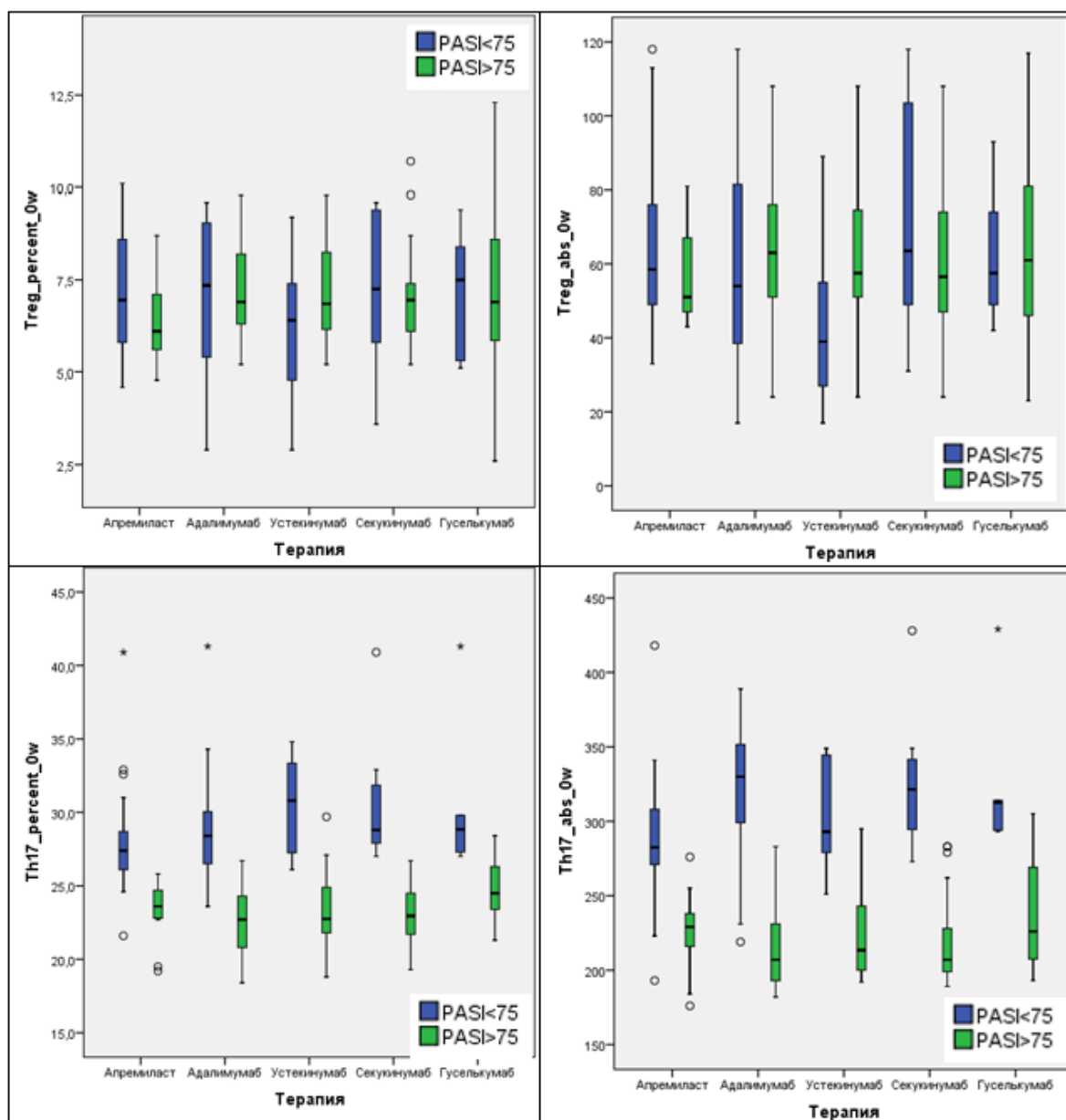


Рисунок 5.8 – Распределение значений процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток у выделенных подгрупп на 0 неделе наблюдения

Детальная клиничко-статистическая характеристика и сравнительный анализ основных исследуемых показателей на 16 неделе лечения у сформированных подгрупп с учетом назначенного ранее системного агента представлена в Таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Сравнительный анализ исследуемых показателей выделенных подгрупп с учетом получаемой системной терапии на 16 неделе

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	p-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	13,5 [11,2; 17,8]	3,6 [2,4; 3,9]	<0,001
	2	Адалимумаб	8,1 [7,4; 9,6]	2,7 [1,8; 3,2]	<0,001
	3	Устекинумаб	6,8 [6,1; 7,3]	0 [0; 1,7]	<0,001
	4	Секукинумаб	7,2 [6,4; 7,5]	0 [0; 1,5]	<0,001
	5	Гуселькумаб	7,1 [6,2; 8,3]	0 [0; 1,6]	<0,001
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	7,3 [6,6; 8,1]	7,3 [6,8; 7,8]	1,000
	2	Адалимумаб	7,8 [6,3; 9,0]	7,3 [6,8; 8,2]	0,671
	3	Устекинумаб	6,7 [5,7; 7,1]	7,0 [6,7; 8,0]	0,182
	4	Секукинумаб	7,2 [6,0; 8,8]	6,9 [6,7; 7,5]	0,827
	5	Гуселькумаб	7,2 [5,9; 7,8]	7,2 [6,7; 8,0]	0,699
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	63,0 [57,0; 79,0]	62,0 [59,0; 73,0]	0,859
	2	Адалимумаб	65,0 [51,5; 79,5]	68,0 [62,0; 74,0]	0,427
	3	Устекинумаб	47,0 [43,5; 58,0]	62,5 [57,5; 76,5]	0,022
	4	Секукинумаб	64,0 [52,0; 87,5]	62,5 [57,0; 73,0]	0,921
	5	Гуселькумаб	62,0 [52,0; 71,0]	65,0 [57,0; 75,0]	0,451
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	25,6 [24,6; 26,9]	20,9 [18,9; 21,6]	<0,001
	2	Адалимумаб	24,4 [23,9; 26,2]	19,2 [18,2; 20,6]	<0,001
	3	Устекинумаб	26,1 [24,5; 26,9]	18,3 [17,0; 20,2]	<0,001
	4	Секукинумаб	24,5 [23,7; 25,8]	17,6 [16,8; 18,9]	<0,001
	5	Гуселькумаб	24,1 [23,8; 24,7]	18,1 [17,0; 21,2]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	266,0 [247,0; 280,0]	192,0 [186,0; 201,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	264,0 [239,0; 299,5]	172,0 [163,0; 178,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	256,0 [232,5; 260,0]	173,0 [163,5; 182,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	248,5 [242,5; 265,0]	176,5 [168,0; 185,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	252,0 [232,0; 256,0]	175,0 [165,0; 196,0]	<0,001

Исследуемые подгруппы («PASI <75» и «PASI ≥75») для каждого системного препарата статистически значимо отличались друг от друга не только по значениям индекса PASI, но и по значениям процентного и абсолютного количества Th17-клеток, что визуально прослеживалось при построении боксовых диаграмм (Рисунок 5.9).

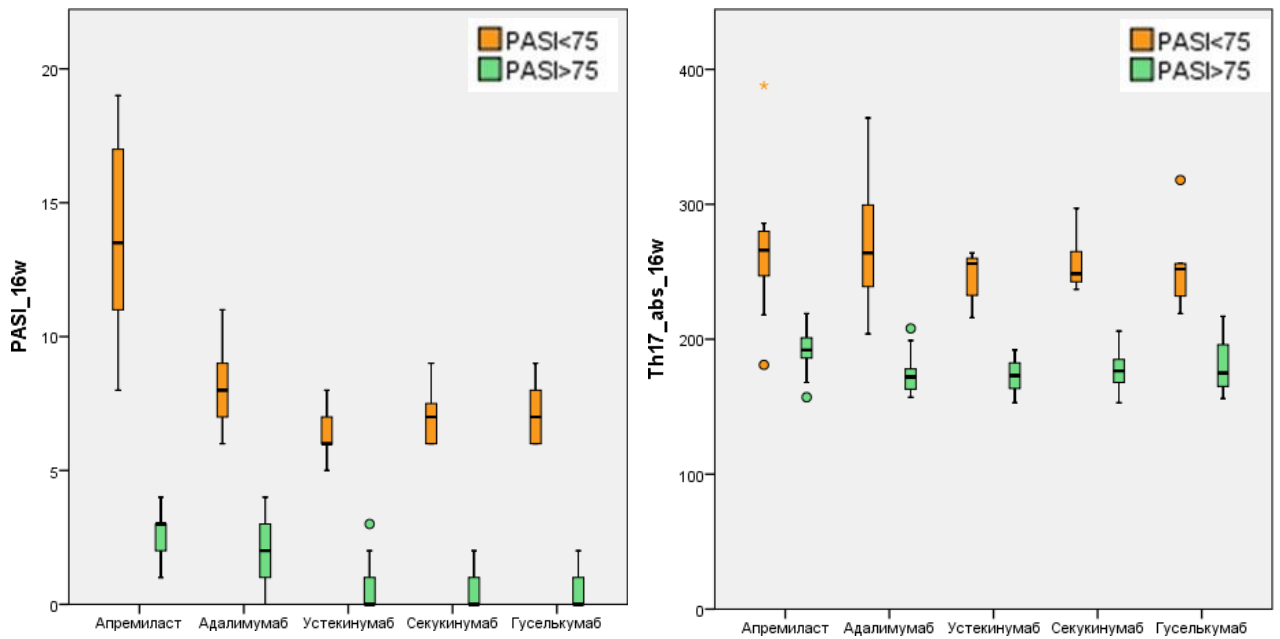


Рисунок 5.9 – Боксовые диаграммы, наглядно отражающие статистически значимые различия между исследуемыми показателями (индекс PASI и абсолютное количество Th17-клеток) у сформированных подгрупп

Во всех трех вышеупомянутых случаях статистически значимые более низкие значения показателей были характерны для пациентов, достигших за 16 недель терапии снижения первоначальных значений индекса PASI на 75% или более, вне зависимости от получаемого ими системного препарата.

При сравнении показателей абсолютного и процентного количества регуляторных Т-клеток между сформированными подгруппами с учетом получаемой пациентами системной терапии – в преобладающем большинстве случаев статистически значимых различий выявлено не было, за исключением группы №3, получавшей устекинумаб. Последняя имела статистически значимый более высокий показатель абсолютного количества Treg-клеток в подгруппе «PASI \geq 75» по сравнению с подгруппой пациентов, не достигших улучшения индекса PASI на 75% и более («PASI < 75»), что наглядно отражено на Рисунке 5.10 с помощью боксовых диаграмм.

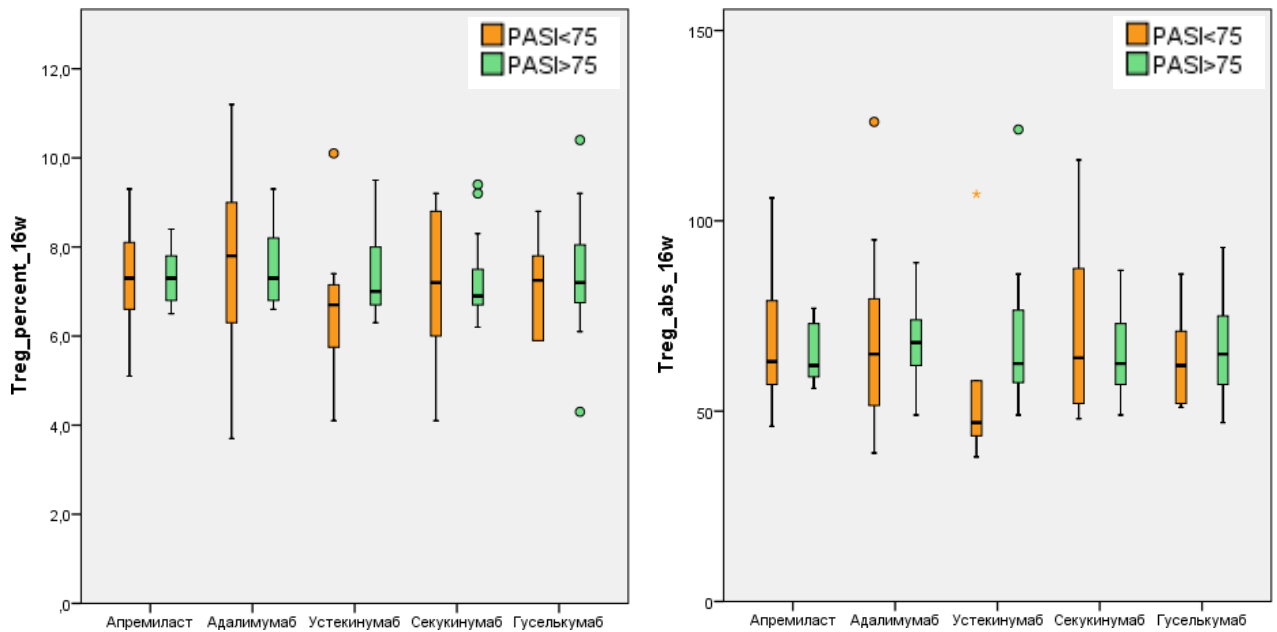


Рисунок 5.10 – Сравнительный анализ процентного и абсолютного количества Трег-клеток между выделенными подгруппами с учетом терапии

5.3 Сравнительный анализ основных показателей в зависимости от получаемой системной терапии в подгруппе «PASI <75»

Результаты проведенной сравнительной оценки полученных на 16 неделе лечения значений тяжести течения псориаза и показателей клеточного иммунитета с учетом получаемого системного агента отражены в Таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Сравнительный анализ исследуемых параметров на 16 неделе лечения в подгруппе пациентов «PASI <75» в зависимости от системной терапии

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=18)	Адалимумаб (n=12)	Устекинумаб (n=7)	Секукинумаб (n=8)	Гуселькумаб (n=6)	Критерии
Индекс PASI	13,5 [11,2; 17,8]	8,1 [7,4; 9,6]	6,8 [6,1; 7,3]	7,2 [6,4; 7,5]	7,1 [6,2; 8,3]	$\chi^2 = 32,883$; $p < 0,001$
CD127-(Treg), % от CD4	7,3 [6,6; 8,1]	7,8 [6,3; 9,0]	6,7 [5,7; 7,1]	7,2 [6,0; 8,8]	7,2 [5,9; 7,8]	$\chi^2 = 2,068$; $p = 0,723$
CD127-(Treg), абс	63,0 [57,0; 79,0]	65,0 [51,5; 79,5]	47,0 [43,5; 58,0]	64,0 [52,0; 87,5]	62,0 [52,0; 71,0]	$\chi^2 = 4,519$; $p = 0,340$
CD161+(Th17), % от CD4	25,6 [24,6; 26,9]	24,4 [23,9; 26,2]	26,1 [24,5; 26,9]	24,5 [23,7; 25,8]	24,1 [23,8; 24,7]	$\chi^2 = 2,612$; $p = 0,625$
CD161+(Th17), абс	266,0 [247,0; 280,0]	264,0 [239,0; 299,5]	256,0 [232,5; 260,0]	248,5 [242,5; 265,0]	252,0 [232,0; 256,0]	$\chi^2 = 3,007$; $p = 0,557$

После проведения сравнительного анализа 5 выборок пациентов с псориазом, сформированных из подгруппы «PASI <75» и отличающихся между собой по получаемой системной терапии, было продемонстрировано наличие статистически значимой разницы значений индекса PASI между ними. Наглядное сравнение значений медианы с межквартильным размахом показателя индекса PASI в зависимости от получаемой системной терапии отражено на Рисунке 5.11.

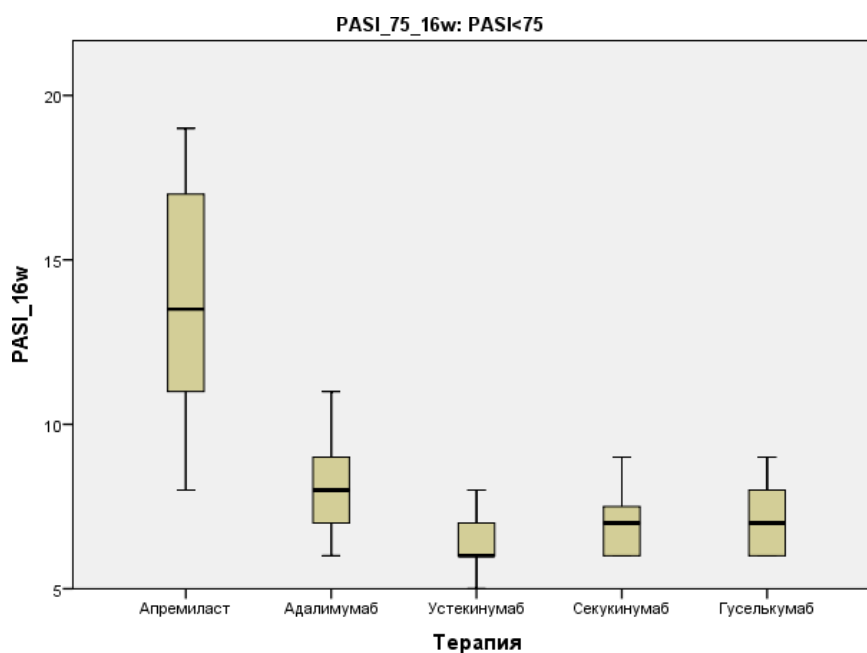


Рисунок 5.11 – Боксовые диаграммы, отражающие статистически значимые различия между значениями индекса PASI соответственно получаемой терапии в подгруппе «PASI <75»

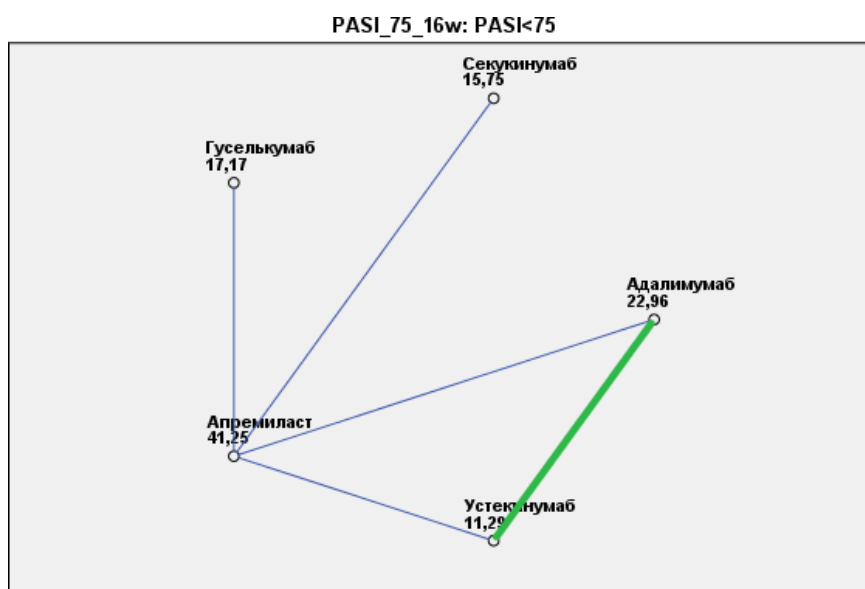
Последующее попарное сравнение выборок показало отсутствие статистически значимой разницы показателей индекса PASI между выборками пациентов, получавших такие системные препараты, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб (Таблица 5.7).

Тогда как статистически значимые отличия были продемонстрированы при сравнении значений индекса PASI выборки пациентов, которым был назначен апремиласт, с пациентами, получавшими другие, применяемые в рамках исследования системные агенты: адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб (Рисунок 5.12).

Таблица 5.7 – Парное сравнение индекса PASI исследуемой подгруппы пациентов в зависимости от получаемого лечения с указанием уровня значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,009	<0.001	<0.001	0,005
	Адалимумаб		-----	0.954	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----

Примечание: * скорректированные значения p, превышающие 1,0, отсекаются до 1,0.



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.12 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемой подгруппы с учетом получаемой терапии

Тогда как при сравнительном анализе иммунологических показателей между 5 выборками пациентов в зависимости от получаемой ими терапии статистически значимой разницы выявлено не было. Визуальное распределение сравниваемых показателей клеточного иммунитета с учетом получаемого лечения было представлено на Рисунке 5.13.

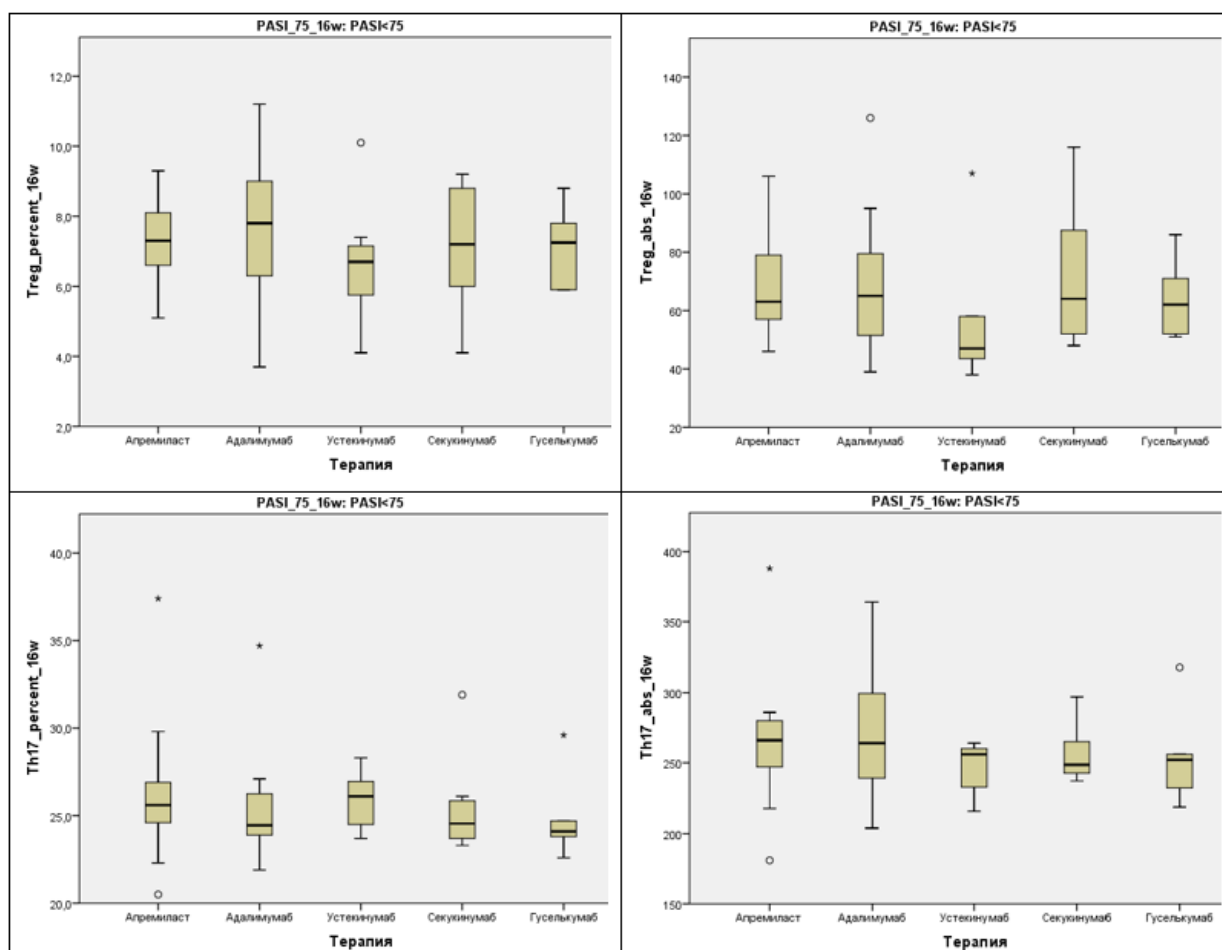


Рисунок 5.13 – Характеристика иммунологических показателей исследуемой подгруппы пациентов (PASI <75) в зависимости от получаемой терапии в течение 16 недель

5.4 Сравнительный анализ основных показателей в зависимости от получаемой системной терапии в подгруппе «PASI \geq 75»

Результаты сравнительной оценки с указанием уровня статистической значимости основных исследуемых показателей на 16 неделе терапии, учитывая получаемое лечение, в подгруппе пациентов, достигших улучшения индекса PASI на 75%, было приведено в Таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Сравнительный анализ исследуемых параметров на 16 неделе лечения в подгруппе пациентов «PASI ≥ 75 » в зависимости от получаемого лечения

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=13)	Адалимумаб (n=21)	Устекинумаб (n=24)	Секукинумаб (n=26)	Гуселькумаб (n=27)	Критерии
Индекс PASI	3,6 [2,4; 3,9]	2,7 [1,8; 3,2]	0 [0; 1,7]	0 [0; 1,5]	0 [0; 1,6]	$\chi^2 = 41,132$; p<0,001
CD127-(Treg), % от CD4	7,3 [6,8; 7,8]	7,3 [6,8; 8,2]	7,0 [6,7; 8,0]	6,9 [6,7; 7,5]	7,2 [6,7; 8,0]	$\chi^2 = 3,186$; p=0,527
CD127-(Treg), абс	62,0 [59,0; 73,0]	68,0 [62,0; 74,0]	62,5 [57,5; 76,5]	62,5 [57,0; 73,0]	65,0 [57,0; 75,0]	$\chi^2 = 3,036$; p=0,552
CD161+(Th17), % от CD4	20,9 [18,9; 21,6]	19,2 [18,2; 20,6]	18,3 [17,0; 20,2]	17,6 [16,8; 18,9]	18,1 [17,0; 21,2]	$\chi^2 = 9,252$; p=0,055
CD161+(Th17), абс	192,0 [186,0; 201,0]	172,0 [163,0; 178,0]	173,0 [163,5; 182,5]	176,5 [168,0; 185,0]	175,0 [165,0; 196,0]	$\chi^2 = 11,452$; p=0,022

Выборки пациентов, сформированные по получаемой ими в течение 16 недель терапии, также статистически значимо отличались между собой по значению индекса PASI (Рисунок 5.14).

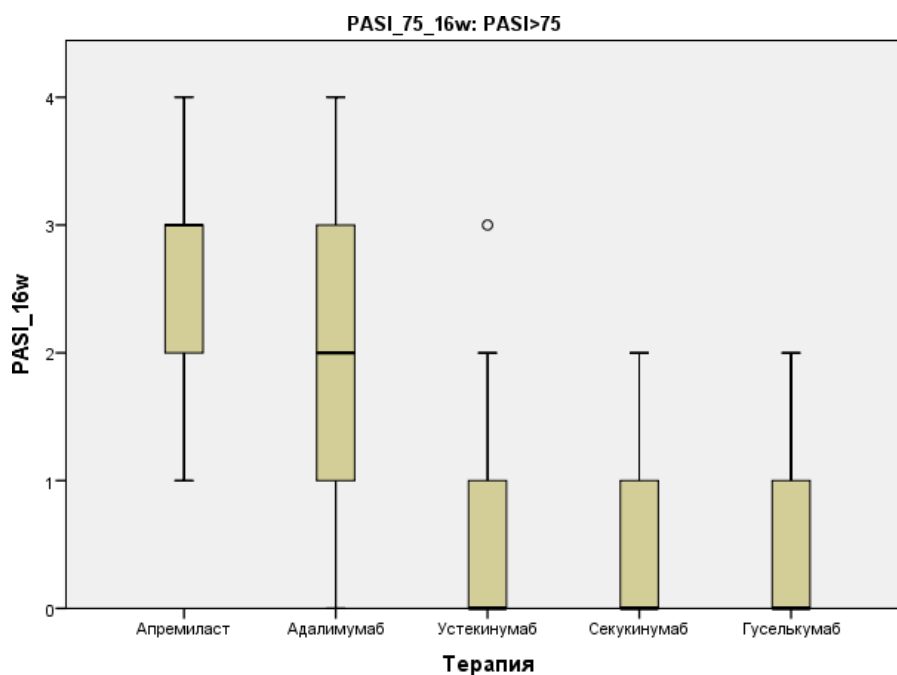


Рисунок 5.14 – Распределение значений индекса PASI в соответствии с получаемой терапией в подгруппе «PASI ≥ 75 »

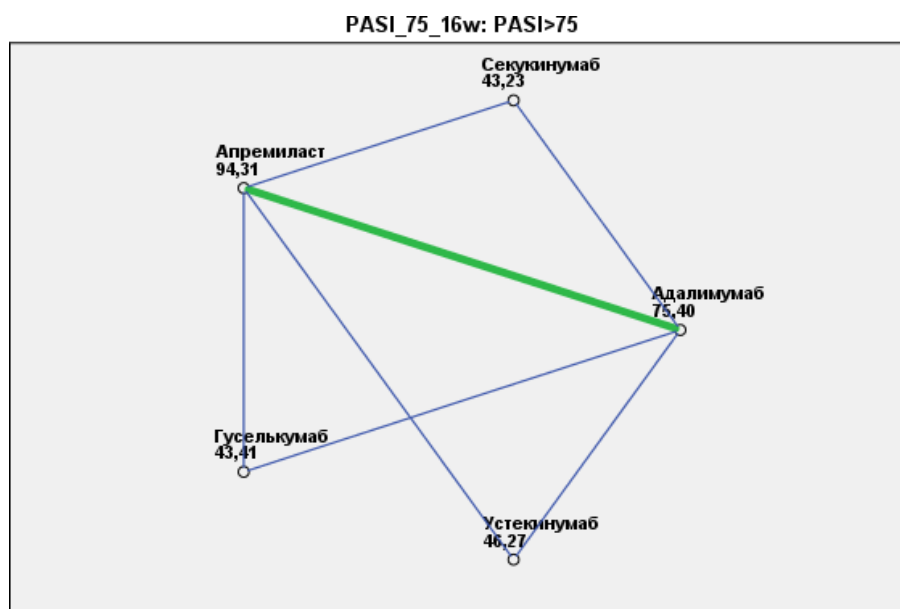
Попарный сравнительный анализ изучаемых выборок в пределах подгруппы «PASI ≥ 75 » позволил установить следующие значения уровней статистической значимости (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Попарное сравнение индекса PASI подгруппы пациентов «PASI ≥ 75 » с учетом получаемого лечения (с указанием уровня значимости*)

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,772	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	0,013	0,003	0,003
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----

Примечание: * скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

При сравнении выборок, получавших в лечении препарат апремиласт и адалимумаб, статистически значимая разница в значениях индекса PASI на 16 неделе терапии отсутствовала (Рисунок 5.15).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.15 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемой подгруппы «PASI ≥ 75 » с учетом получаемой терапии

Также не было обнаружено статистически значимых отличий индекса PASI в случае сравнения между собой выборок, получавших такие системные агенты, как устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб. Напротив, статистически значимые отличия были задокументированы в отношении выборки, пациентам которой была назначена терапия апремиластом, в сравнении с выборками, получавшими в лечении устекинумаб, секукинумаб или гуселькумаб. Что также было справедливо при сравнении последних с выборкой пациентов, которым был назначен препарат адалимумаб.

Сравнительный анализ иммунологических показателей выборок пациентов в зависимости от получаемой ими терапии продемонстрировал наличие статистически значимой разницы только между значениями абсолютного количества Th17-клеток, тогда как остальные показатели между сравниваемыми выборками статистически значимо не отличались (Рисунок 5.16).

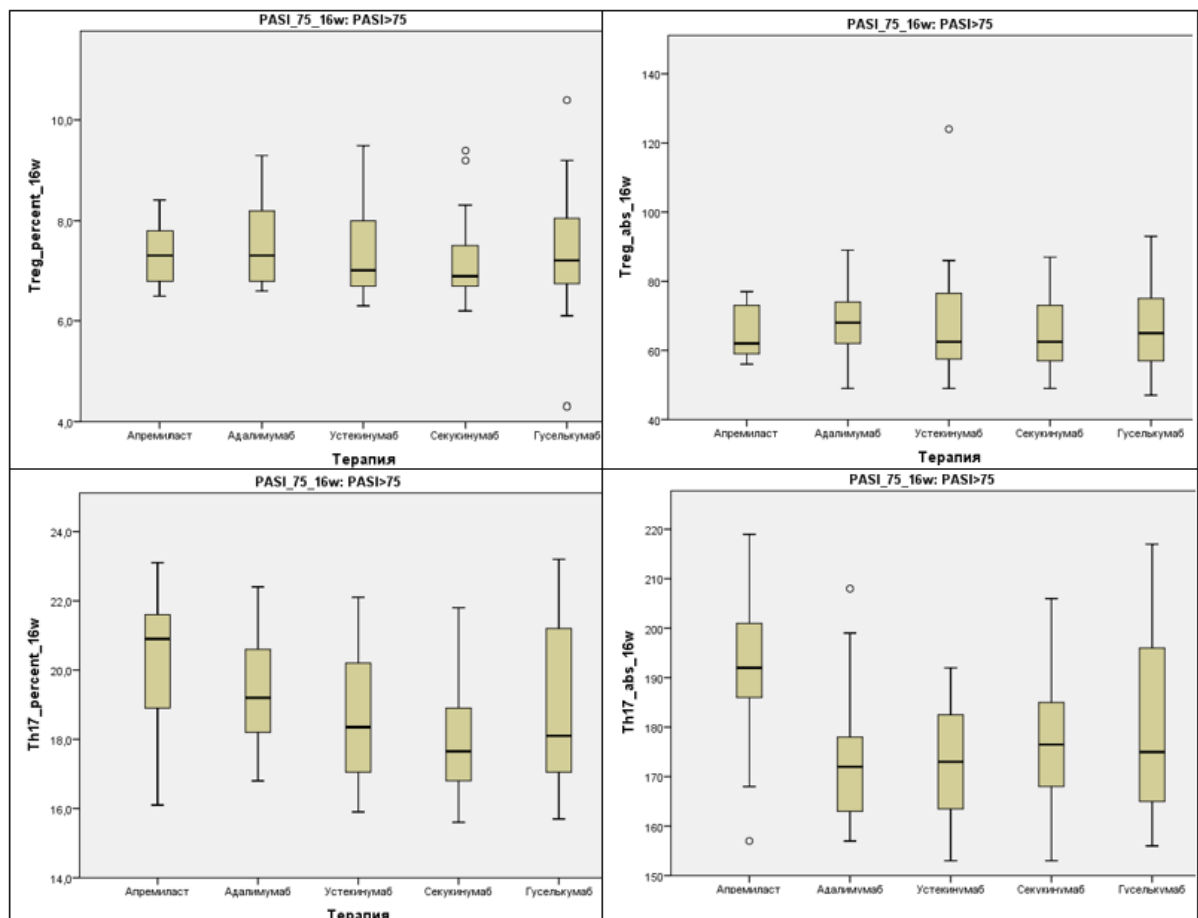


Рисунок 5.16 – Распределение значений иммунологических показателей исследуемой подгруппы в зависимости от получаемого лечения

Последующее парное сравнение значений абсолютного количества Th17-клеток между исследуемыми по получаемой в течение 16 недель системной терапии выборками в пределах подгруппы «PASI \geq 75» продемонстрировало следующие уровни статистической значимости, описанные в Таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Попарное сравнение абсолютного количества Th17-клеток исследуемых выборок пациентов по получаемому системному агенту с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
CD161+ (Th17), abc	Апремиласт	-----	0,025	0,023	0,251	0,308
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.						

Так, попарный сравнительный анализ между собой выборок пациентов, получавших в лечении псориаза препараты адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, показал отсутствие статистически значимой разницы значений абсолютного количества Th17-лимфоцитов. Также не было установлено статистически значимых отличий при сравнении выборки, получавшей апремиласт, с пациентами, в лечении которых использовались такие системные препараты, как секукинумаб и гуселькумаб.

Статистически значимые различия значений абсолютного количества Th17-клеток на 16 неделе лечения в подгруппе пациентов, достигших улучшения индекса PASI на 75% и более, были получены при сравнении выборки, получавшей апремиласт, с выборками, в терапии которых использовались препараты адалимумаб и устекинумаб (Рисунок 5.17).

PASI_75_16w: PASI>75



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии; синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.17 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений абсолютного количества Th17-клеток исследуемых выборок по получаемой терапии

5.5 Клинико-статистическая характеристика основных показателей подгруппы «PASI <75» после курса физиотерапевтического лечения

После назначения пациентам подгруппы «PASI <75» курса физиотерапевтического лечения (ФТЛ – курс узкополосной UVB фототерапии с длиной волны 311 нм, в ходе которого участники исследования продолжали прием назначенных им до этого системных агентов) продолжительностью в среднем 10 недель, приблизительно на 26 неделе наблюдения была проведена повторная оценка основных исследуемых показателей, результаты которой вместе со сравнительным анализом выборок пациентов с учетом получаемой системной терапии отражены в Таблице 5.11

Таблица 5.11 - Характеристика и сравнительный анализ основных исследуемых параметров на 26 неделе лечения в подгруппе пациентов «PASI <75»

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=18)	Адалимумаб (n=12)	Устекинумаб (n=7)	Секукинумаб (n=8)	Гуселькумаб (n=6)	Критерии
Индекс PASI	3,5 [3,1; 5,4]	2,4 [0; 3,2]	1,3 [0; 1,8]	0 [0; 1,6]	0 [0; 1,3]	$\chi^2 = 27,498$; $p < 0,001$
CD127-(Treg), % от CD4	7,4 [7,1; 8,2]	7,6 [6,8; 8,6]	6,7 [6,4; 7,1]	7,2 [6,7; 8,5]	7,0 [6,8; 7,5]	$\chi^2 = 5,019$; $p = 0,285$
CD127-(Treg), абс	70,0 [62,0; 79,0]	67,0 [61,5; 78,5]	54,0 [53,5; 59,0]	63,0 [56,5; 82,0]	65,5 [59,0; 71,0]	$\chi^2 = 7,261$; $p = 0,123$
CD161+(Th17), % от CD4	22,3 [20,3; 23,1]	19,6 [18,3; 21,9]	20,5 [19,2; 21,1]	20,1 [18,9; 22,0]	20,2 [18,2; 21,7]	$\chi^2 = 6,098$; $p = 0,192$
CD161+(Th17), абс	205,0 [189,0; 219,0]	196,5 [175,0; 220,5]	189,0 [179,5; 195,0]	185,0 [178,5; 200,5]	187,5 [173,0; 209,0]	$\chi^2 = 5,965$; $p = 0,202$

Сравнительный анализ полученных на 26 неделе наблюдения значений исследуемых показателей продемонстрировал наличие статистически значимой разницы между выборками пациентов в соответствии с назначенным лечением только в случае индекса PASI (Рисунок 5.18).

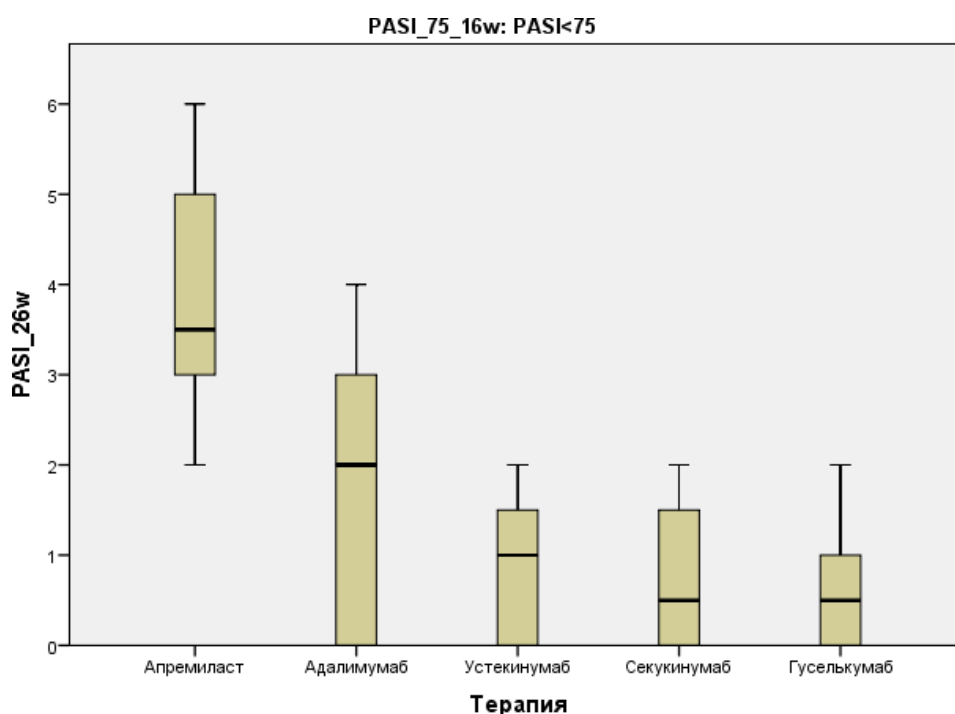


Рисунок 5.18 – Распределение значений индекса PASI в соответствии с получаемой терапией в подгруппе «PASI <75» после проведения ФТЛ

Тогда как полученные значения показателей клеточного иммунитета после проведения ФТЛ на 26 неделе наблюдения не имели статистически значимой разницы между сравниваемыми выборками пациентов (Рисунок 5.19).

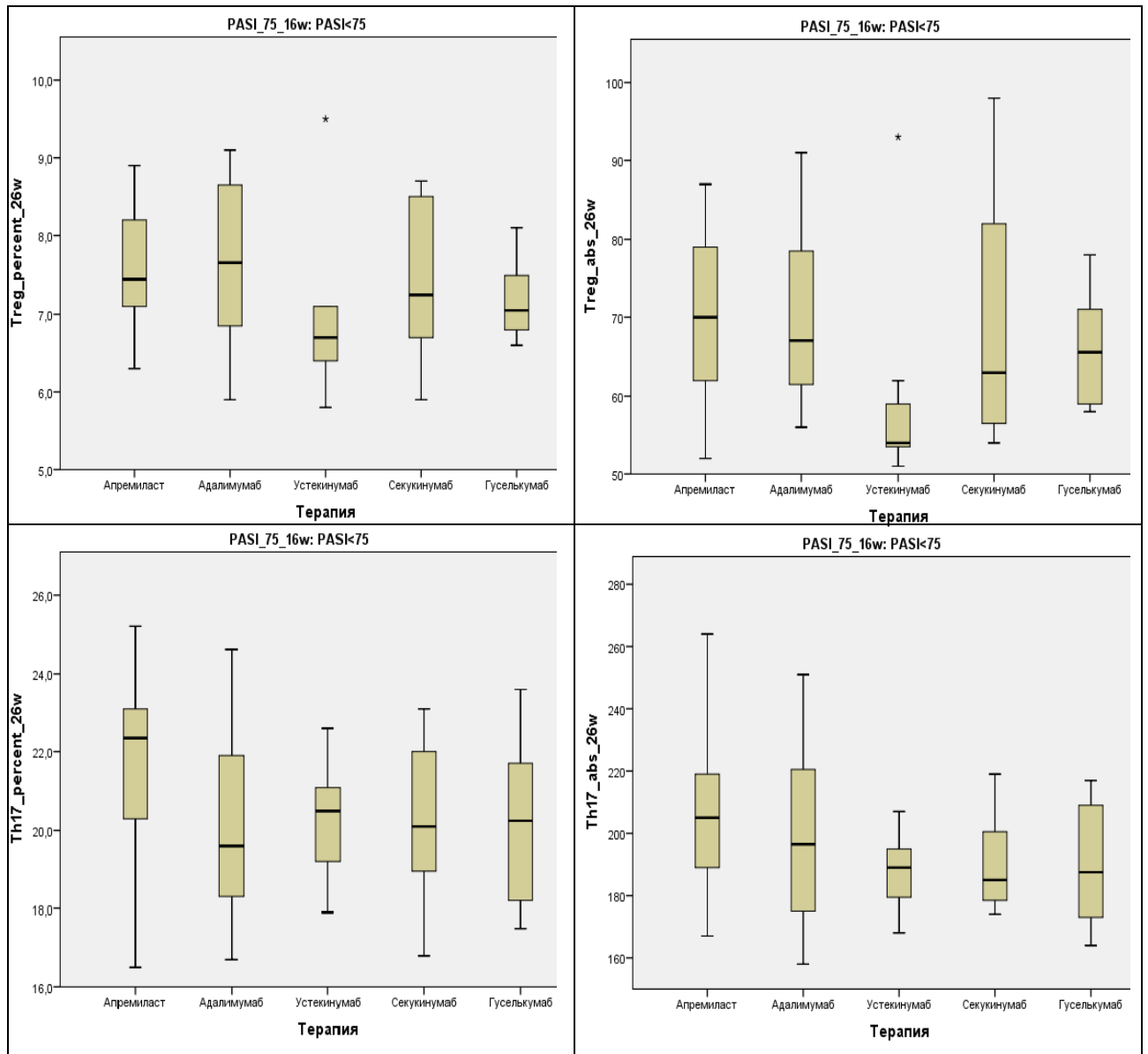


Рисунок 5.19 – Распределение значений показателей клеточного иммунитета изучаемых выборок с учетом получаемой терапии на 26 неделе наблюдения

Проведенное для статистически значимо различающихся между собой значений индекса PASI попарное сравнение выборок пациентов, сформированных на основании получаемой системной терапии, выявило отсутствие статистически значимых отличий показателя PASI в случае сравнения выборок, которым была

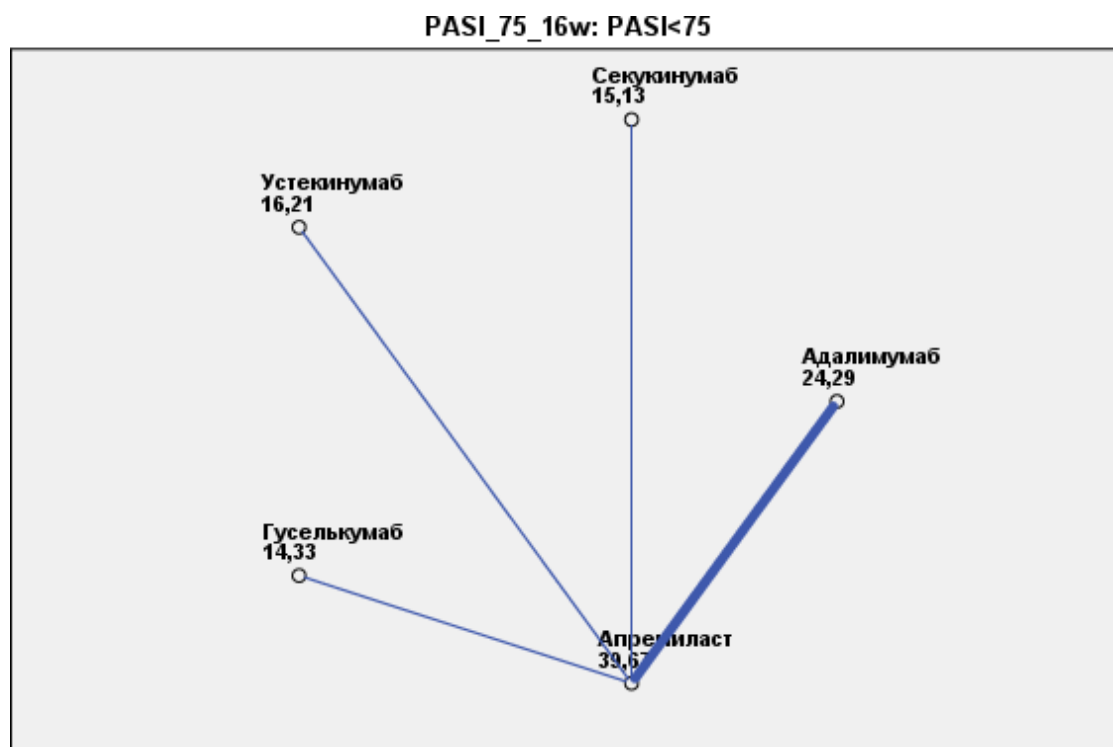
назначена терапия такими системными препаратами, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, что отражено в Таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Парное сравнение индекса PASI исследуемых выборок пациентов с указанием получаемого лечения и уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,046	0,003	0,001	0,002
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----

Примечание: *Скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

В то время как пациенты, получавшие лечение препаратом апремиласт, имели статистически значимые отличия значений индекса PASI в сравнении со всеми остальными выборками (Рисунок 5.20).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.20 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемых выборок пациентов после курса фототерапии

5.6 Клинико-статистическая характеристика основных исследуемых показателей подгруппы «PASI ≥ 75 » на 26 неделе наблюдения

Пациенты, у которых на 16 неделе лечения наблюдалось снижение первоначальных значений индекса PASI на 75% или более, продолжали получать системную терапию в прежнем режиме и объеме еще в течение 10 недель. По результатам повторно проведенного физикального и лабораторного обследования с фиксацией значений основных исследуемых показателей на 26 неделе наблюдения была сформирована клинико-статистическая характеристика выборок пациентов с учетом получаемой ими системной терапии и выполнена их сравнительная оценка (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Характеристика и сравнительный анализ основных исследуемых параметров на 26 неделе лечения в подгруппе пациентов «PASI ≥ 75 »

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=13)	Адалимумаб (n=21)	Устекинумаб (n=24)	Секукинумаб (n=26)	Гуселькумаб (n=27)	Критерии
Индекс PASI	1,9 [1,4; 2,7]	0 [0; 1,6]	0 [0; 0,8]	0 [0; 0,6]	0 [0; 0,5]	$\chi^2 = 39,838$; p<0,001
CD127-(Treg), % от CD4	7,6 [7,1; 7,9]	7,5 [7,3; 8,1]	7,3 [7,1; 7,8]	7,3 [7,1; 7,7]	7,4 [7,1; 8,0]	$\chi^2 = 3,217$; p=0,522
CD127-(Treg), абс	68,0 [66,0; 76,0]	74,0 [68,0; 77,0]	68,5 [64,5; 76,0]	70,0 [64,0; 75,0]	69,0 [63,0; 76,5]	$\chi^2 = 4,436$; p=0,350
CD161+(Th17), % от CD4	19,9 [18,5; 20,4]	18,4 [17,7; 19,8]	17,9 [16,8; 19,1]	17,2 [16,6; 18,2]	17,8 [16,8; 20,0]	$\chi^2 = 11,012$; p=0,026
CD161+(Th17), абс	184,0 [183,0; 191,0]	163,0 [158,0; 171,0]	166,5 [162,0; 175,0]	172,5 [165,0; 176,0]	172,0 [162,5; 182,5]	$\chi^2 = 15,827$; p=0,003

В ходе сравнительного анализа сформированных в зависимости от получаемой системной терапии выборок на 26 неделе лечения были обнаружены статистически значимые различия значений индекса PASI, а также показателей процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов между ними. Тогда как в случае сравнения изучаемых выборок по значениям показателей процентного и абсолютного количества регуляторных T- лимфоцитов – статистически значимых отличий получено не было (Рисунок 5.21).

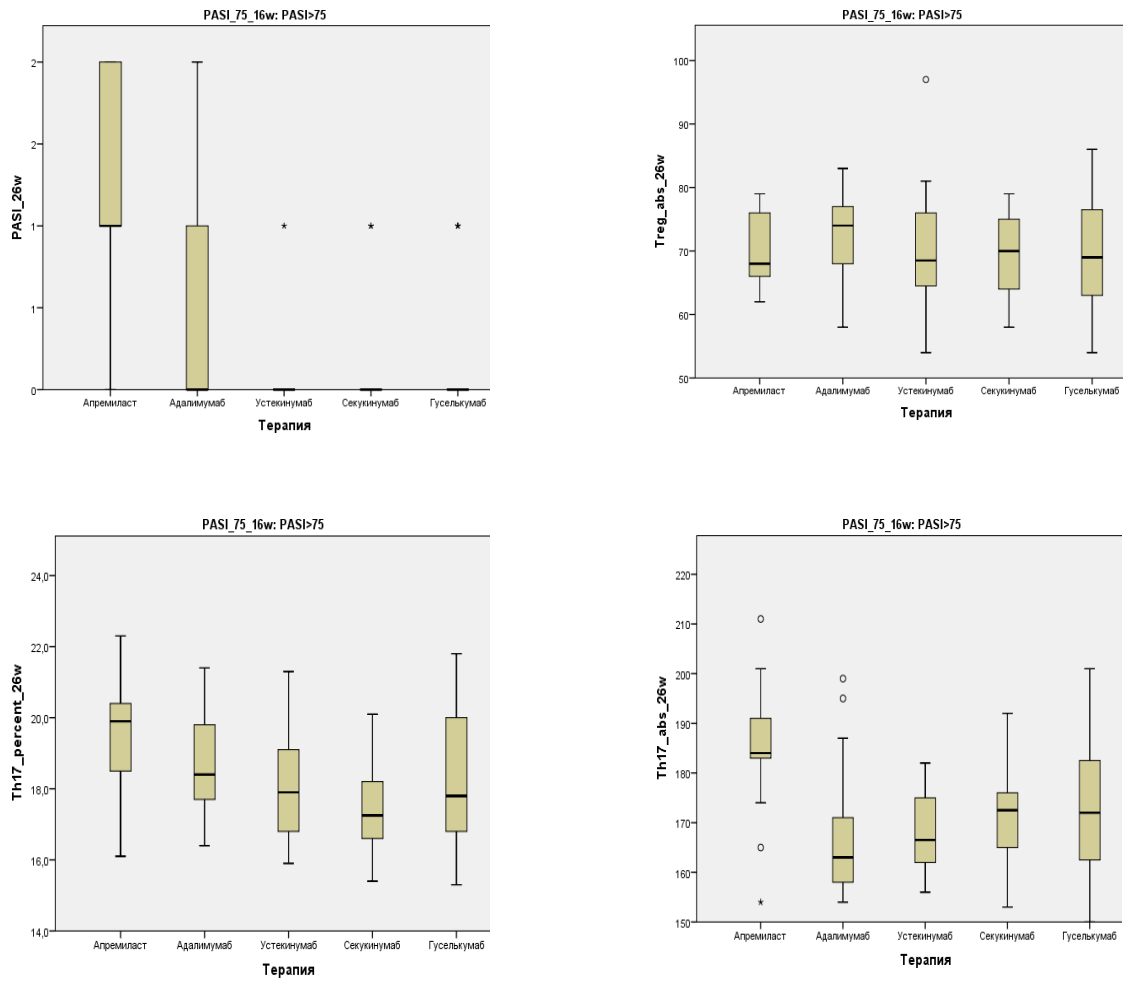


Рисунок 5.21 – Распределение значений основных исследуемых показателей выборок на 26 неделе наблюдения в подгруппе «PASI ≥75»

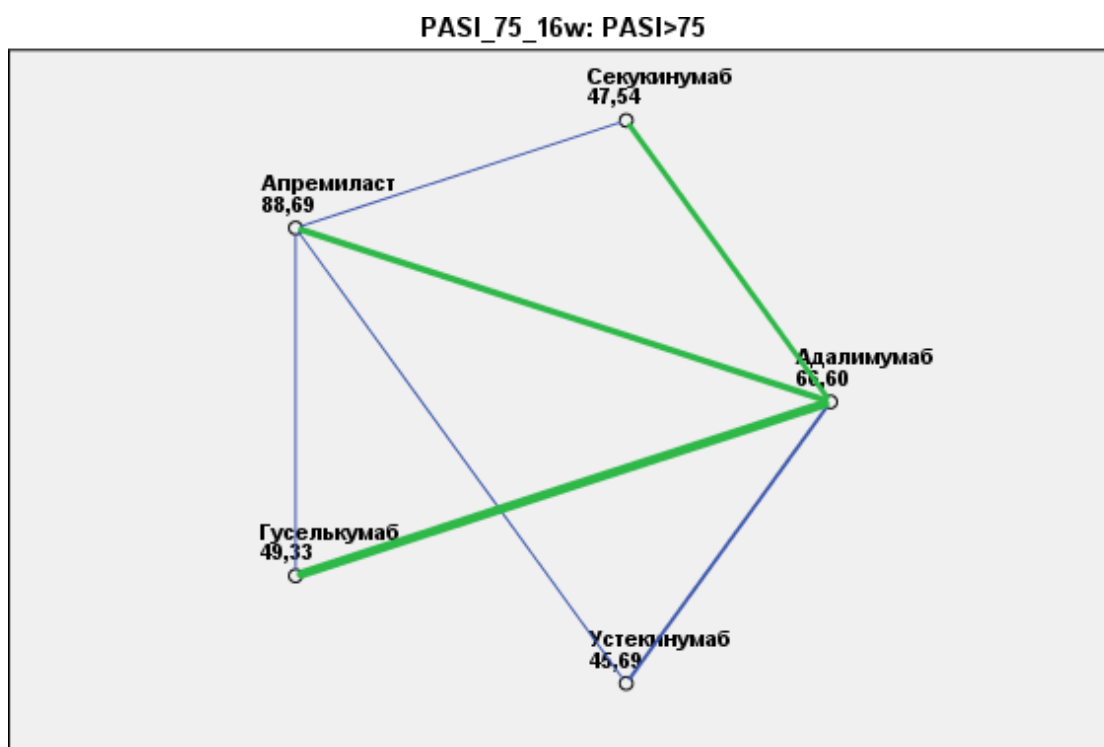
Для таких статистически значимо различающихся между выборками параметров, как индекс PASI, было проведено попарное сравнение, результаты которого отражены в Таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Парное сравнение индекса PASI в выборках пациентов с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,075	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	0,028	0,056	0,113
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----

Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

Парный сравнительный анализ индекса PASI на 26 неделе наблюдения у изучаемых выборок, отличающихся по назначенному системному агенту, продемонстрировал отсутствие статистически значимых отличий в случае сравнения между собой пациентов, получавших устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб (Рисунок 5.22).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.22 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемых выборок пациентов по получаемой терапии в подгруппе «PASI \geq 75» на 26 неделе наблюдения

Также не было установлено наличия статистически значимой разницы при сравнении значений индекса PASI в выборке, получавшей адалимумаб, с пациентами, в терапии которых использовался апремиласт, секукинумаб или гуселькумаб. Статистически значимые отличия индекса PASI наблюдались в случае сравнения выборки пациентов, получавших в лечении апремиласт, с теми, кому был назначен устекинумаб, секукинумаб или гуселькумаб. Кроме того,

статистически значимая разница значений индекса PASI была продемонстрирована при сравнении между собой выборок, получавших в лечении такие препараты, как адалимумаб и устекинумаб.

При попарном сравнении показателей процентного количества Th17- клеток между исследуемыми выборками статистически значимые отличия наблюдались только в случае сравнения значений выборок пациентов, получавших в качестве системной терапии препараты апремиласт и секукинумаб (Таблица 5.15).

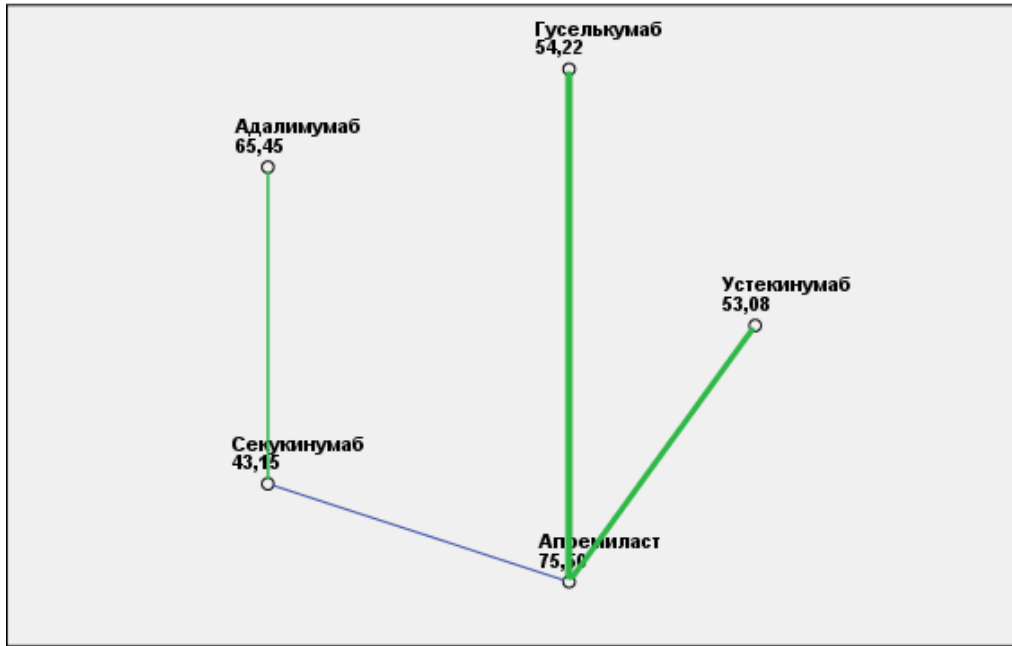
Таблица 5.15 – Парное сравнение процентного содержания Th17-клеток в выборках пациентов с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	-----	1,000	0,431	0,031	0,501
	Адалимумаб		-----	1,000	0,182	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.						

В остальных случаях парного сравнения выборок разница была статистически незначима (Рисунок 5.23).

Попарное сравнение полученных на 26 неделе наблюдения значений абсолютного количества Th17-лимфоцитов изучаемых выборок в подгруппе «PASI \geq 75» продемонстрировало наличие статистически значимой разницы между выборкой, получавшей лечение апремиластом, с выборками, пациентам которых был назначен адалимумаб или устекинумаб (Таблица 5.16).

PASI_75_16w: PASI>75



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.23 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений процентного количества Th17-клеток исследуемых выборок пациентов

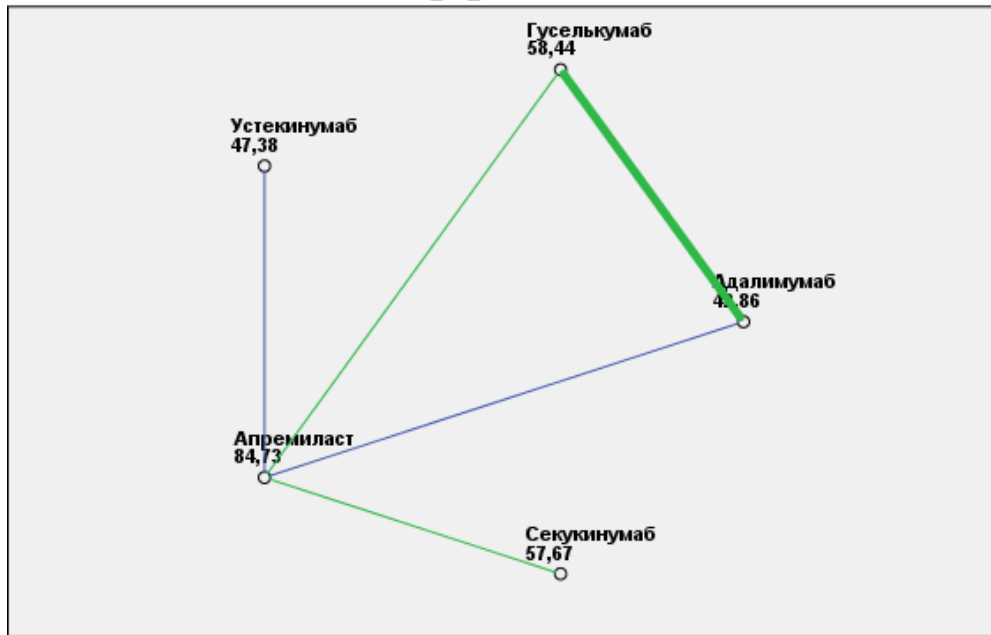
Таблица 5.16 – Парное сравнение абсолютного количества Th17-клеток в выборках пациентов с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	-----	0,002	0,007	0,133	0,155
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	0,958
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----

Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

В остальных случаях попарный сравнительный анализ не выявил статистически значимых отличий между выборками, что отражено на Рисунке 5.24.

PASI_75_16w: PASI>75



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 5.24 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений абсолютного количества Th17-клеток исследуемых выборок пациентов

5.7 Сравнительный анализ основных показателей исследуемых подгрупп «PASI <75» и «PASI ≥75» на 26 неделе наблюдения

Основная характеристика исследуемых подгрупп (индекс PASI и показатели клеточного иммунитета) с учетом получаемой системной терапии на 26 неделе наблюдения отражена в Таблице 5.17.

Таблица 5.17 – Сравнительный анализ исследуемых показателей выделенных подгрупп с учетом получаемой системной терапии на 26 неделе наблюдения

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	р-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	3,5 [3,1; 5,4]	1,9 [1,4; 2,7]	<0,001
	2	Адалимумаб	2,4 [0; 3,2]	0 [0; 1,6]	0,024
	3	Устекинумаб	1,3 [0; 1,8]	0 [0; 0,8]	0,029
	4	Секукинумаб	0 [0; 1,6]	0 [0; 0,6]	0,064
	5	Гуселькумаб	0 [0; 1,3]	0 [0; 0,5]	0,132

Продолжение Таблицы 5.17

CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	7,4 [7,1; 8,2]	7,6 [7,1; 7,9]	0,737
	2	Адалимумаб	7,6 [6,8; 8,6]	7,5 [7,3; 8,1]	0,782
	3	Устекинумаб	6,7 [6,4; 7,1]	7,3 [7,1; 7,8]	0,019
	4	Секукинумаб	7,2 [6,7; 8,5]	7,3 [7,1; 7,7]	0,858
	5	Гуселькумаб	7,0 [6,8; 7,5]	7,4 [7,1; 8,0]	0,158
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	70,0 [62,0; 79,0]	68,0 [66,0; 76,0]	0,921
	2	Адалимумаб	67,0 [61,5; 78,5]	74,0 [68,0; 77,0]	0,242
	3	Устекинумаб	54,0 [53,5; 59,0]	68,5 [64,5; 76,0]	0,007
	4	Секукинумаб	63,0 [56,5; 82,0]	70,0 [64,0; 75,0]	0,510
	5	Гуселькумаб	65,5 [59,0; 71,0]	69,0 [63,0; 76,5]	0,398
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	22,3 [20,3; 23,1]	19,9 [18,5; 20,4]	0,003
	2	Адалимумаб	19,6 [18,3; 21,9]	18,4 [17,7; 19,8]	0,082
	3	Устекинумаб	20,5 [19,2; 21,1]	17,9 [16,8; 19,1]	0,005
	4	Секукинумаб	20,1 [18,9; 22,0]	17,2 [16,6; 18,2]	0,001
	5	Гуселькумаб	20,2 [18,2; 21,7]	17,8 [16,8; 20,0]	0,045
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	205,0 [189,0; 219,0]	184,0 [183,0; 191,0]	0,002
	2	Адалимумаб	196,5 [175,0; 220,5]	163,0 [158,0; 171,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	189,0 [179,5; 195,0]	166,5 [162,0; 175,0]	0,001
	4	Секукинумаб	185,0 [178,5; 200,5]	172,5 [165,0; 176,0]	0,001
	5	Гуселькумаб	187,5 [173,0; 209,0]	172,0 [162,5; 182,5]	0,047

Исходя из полученных данных, значения индекса PASI на 26 неделе наблюдения статистически значимо различались в подгруппах сравнения «PASI <75» и «PASI \geq 75» в случае получения пациентами системной терапии препаратами апремиласт, адалимумаб и устекинумаб. При этом более низкие значения индекса тяжести псориаза во всех трех вышеперечисленных случаях отмечались в подгруппе пациентов, которые достигли снижения базового индекса PASI на 75% или больше на 16 неделе системной терапии («PASI \geq 75»), по сравнению с теми, кто не добился указанного улучшения за 16 недель терапии и кому требовалось добавление к схеме лечения ФТЛ («PASI <75»), что наглядно продемонстрировано на Рисунке 5.25.

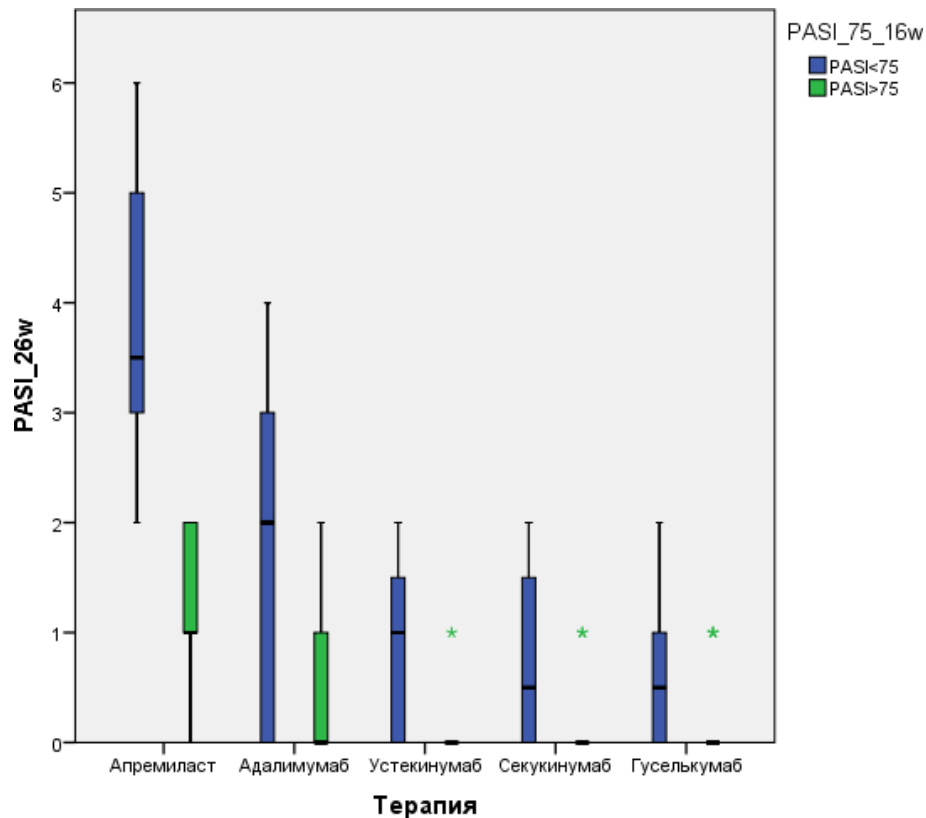


Рисунок 5.25 – Визуальное распределение индекса PASI у сформированных подгрупп в зависимости от получаемой системной терапии

В случае сравнения пациентов, получавших секукинумаб или гуселькумаб, между изучаемыми подгруппами «PASI <75» и «PASI ≥75» – статистически значимых отличий в значениях индекса PASI, достигнутых на 26 неделе наблюдения, выявлено не было.

При сравнении показателей клеточного иммунитета между подгруппами была выявлена статистически значимые различия значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток для пациентов, получавших устекинумаб, при этом более высокие значения были получены в подгруппе «PASI ≥75». В остальных случаях, связанных с получением таких системных агентов, как апремиласт, адалимумаб, секукинумаб и гуселькумаб, статистически значимая разница между значениями абсолютного и процентного количества Treg-клеток в подгруппах отсутствовала (Рисунок 5.26).

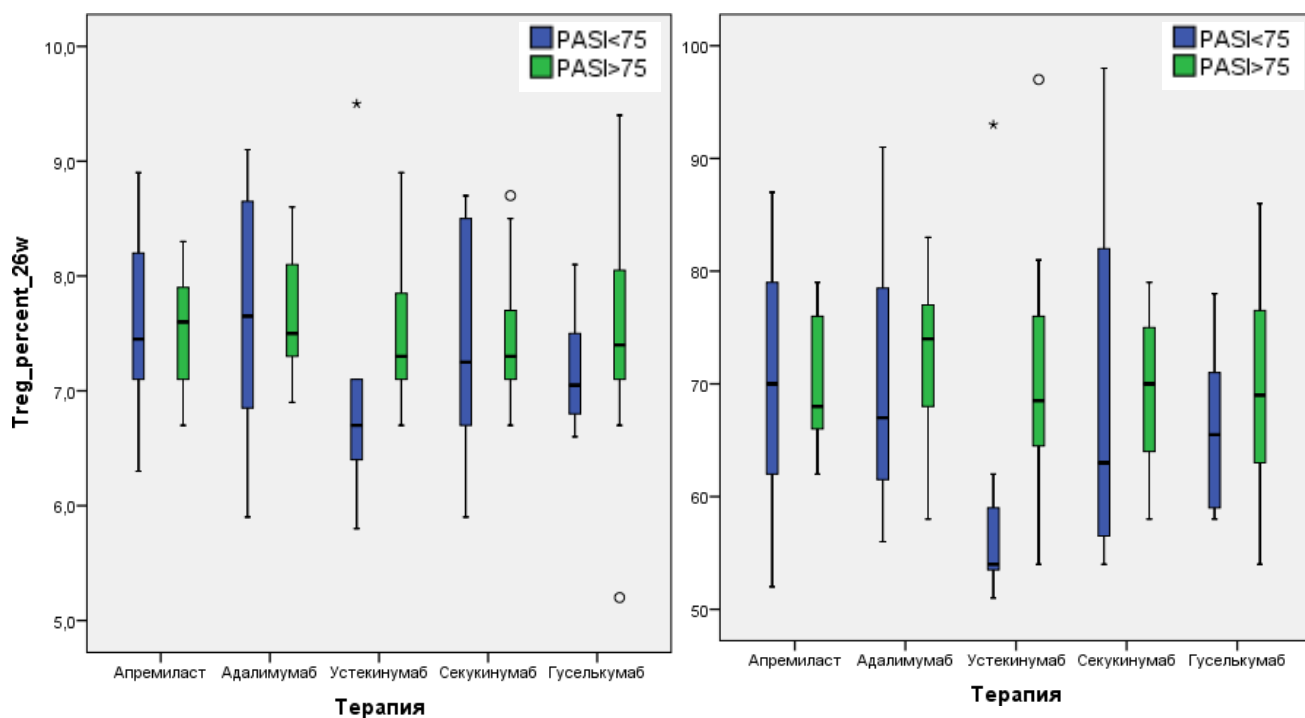


Рисунок 5.26 – Распределение значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток в исследуемых подгруппах на 26 неделе наблюдения

Сравнительный анализ процентного количества Th17-лимфоцитов между исследуемыми подгруппами продемонстрировал наличие статистически значимой разницы значений данного показателя у всех пациентов за исключением тех, кто получал адалимумаб (в этом случае разница была статистически не значимой). Причем более низкие значения процентного количества Th17-клеток были характерны для подгруппы «PASI \geq 75» по сравнению с подгруппой «PASI <75». Значения абсолютного количества Th17-клеток в зависимости от получаемой системной терапии при сравнении их между исследуемыми подгруппами во всех случаях статистически значимо отличались друг от друга. Более низкие значения абсолютного количества Th17-лимфоцитов также наблюдались преимущественно в подгруппе «PASI \geq 75» (Рисунок 5.27).

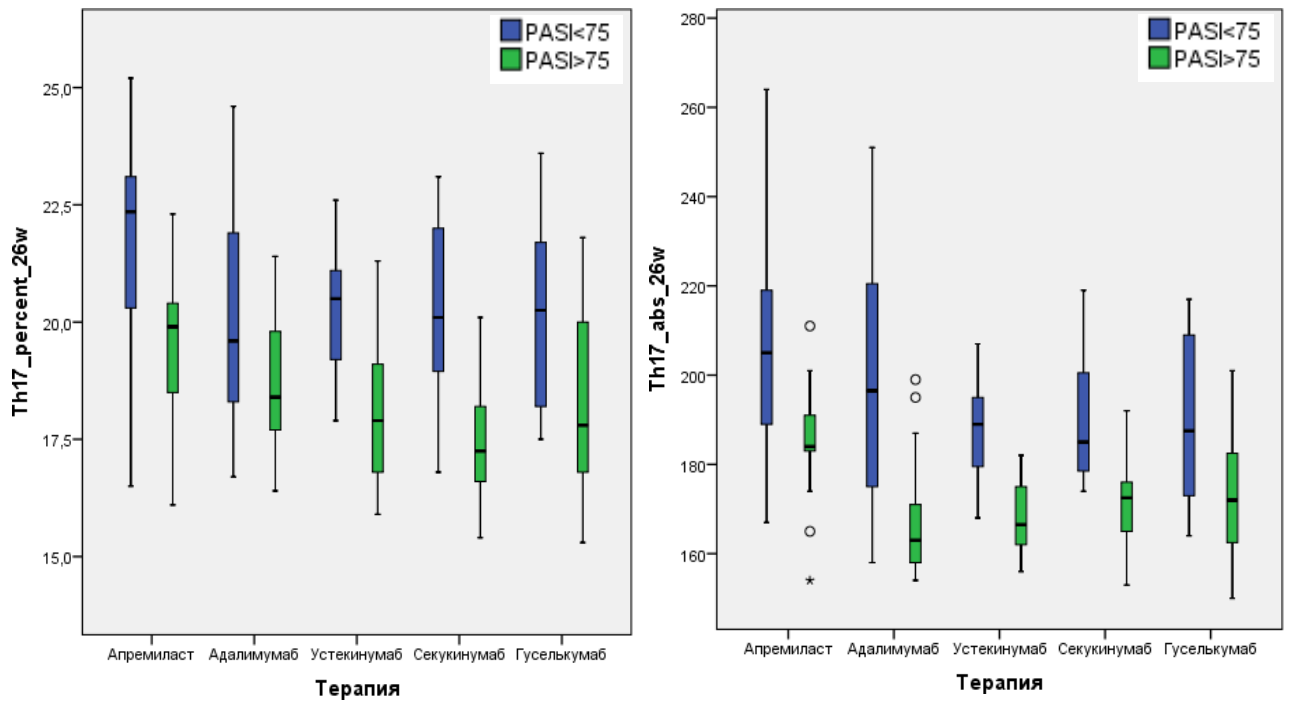


Рисунок 5.27 – Распределение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток в исследуемых подгруппах на 26 неделе наблюдения

5.8 Сравнительная оценка основных показателей исследуемой подгруппы «PASI \geq 75» в динамике и с референсными значениями

Проведенный сравнительный анализ основных исследуемых показателей в динамике (от инициации терапии до 26 недели наблюдения) в пределах изучаемой подгруппы «PASI \geq 75» выявил статистически значимые отличия значений индекса PASI между заданными исследованием временными интервалами во всех случаях системной терапии (Таблица 5.18).

Таблица 5.18 – Сравнительный анализ индекса PASI подгруппы «PASI \geq 75» в динамике

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	p-критерий
Индекс PASI	Апремиласт	14,8 [13,4; 16,7]	3,6 [2,4; 3,9]	1,9 [1,4; 2,7]	<0,001
	Адалимумаб	14,2 [13,5; 16,4]	2,7 [1,8; 3,2]	0 [0; 1,6]	<0,001
	Устекинумаб	14,6 [12,5; 16,9]	0 [0; 1,7]	0 [0; 0,8]	<0,001
	Секукинумаб	15,1 [14,8; 17,3]	0 [0; 1,5]	0 [0; 0,6]	<0,001
	Гуселькумаб	16,2 [13,6; 17,5]	0 [0; 1,6]	0 [0; 0,5]	<0,001

Детальное попарное сравнение значений индекса PASI между заданными временными точками с учетом получаемого препарата приведено в Таблице 5.19.

Таблица 5.19 – Попарное сравнение значений индекса PASI исследуемой подгруппы «PASI \geq 75» между временными точками с указанием уровня значимости

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
Индекс PASI	Апремиласт	0	-----	0,024	<0,001
		16		-----	0,046
		26			-----
	Адалимумаб	0	-----	0,001	<0,001
		16		-----	0,026
		26			-----
	Устекинумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,447
		26			-----
	Секукинумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,497
		26			-----
	Гуселькумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,521
		26			-----

При сравнении значений показателя «индекс PASI» между моментом инициации системного лечения (0 неделя) и 16 недель наблюдения во всех случаях назначенной терапии наблюдались статистически значимые отличия. В случаях получения пациентами системной терапии препаратами апремиласт и адалимумаб также отмечалась статистически значимая разница при сравнении значений показателя между 16 и 26 недель наблюдения. В остальных случаях (применение устекинумаба, секукинумаба и гуселькумаба) наблюдалось отсутствие статистически значимой разницы между значениями индекса PASI на 16 и 26 неделе наблюдения, что в целом указывает на эффективность системной

терапии в данной подгруппе пациентов и снижением тяжести псориаза с течением времени на фоне применения указанных системных агентов (Рисунок 5.28).

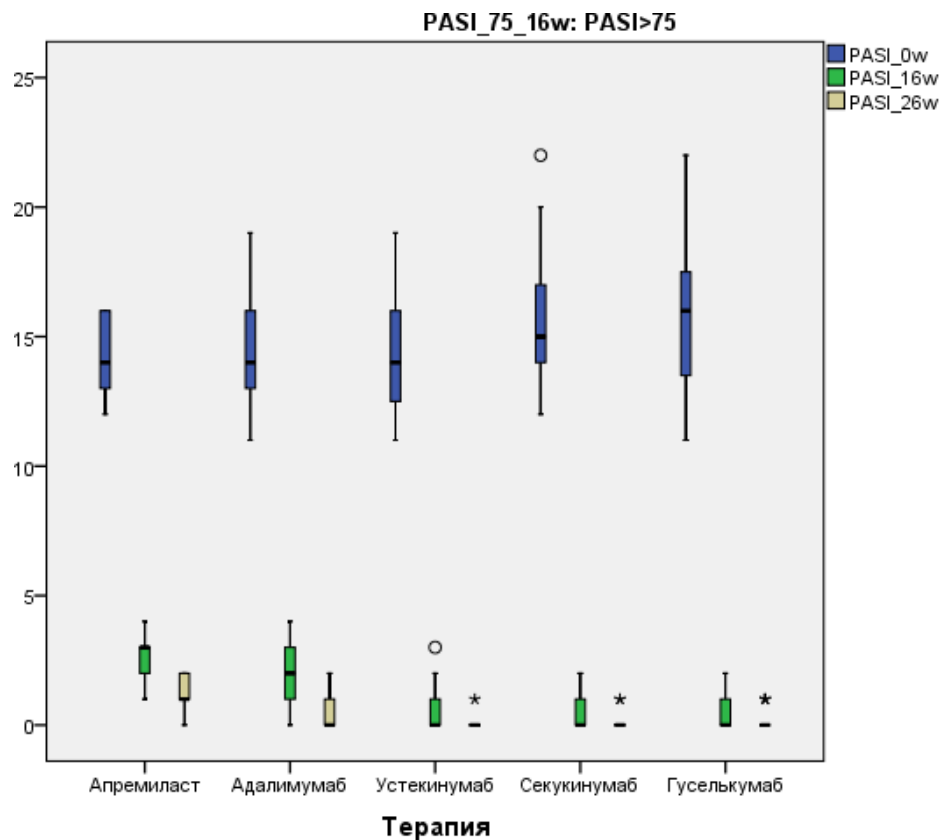


Рисунок 5.28 – Распределение значений индекса PASI исследуемой подгруппы «PASI \geq 75» в динамике с учетом получаемой терапии

Сравнение значений процентного содержания Treg-клеток в динамике продемонстрировало статистически значимую разницу между заданными временными точками в случаях получения пациентами таких системных агентов, как апремиласт, адалимумаб и секукинумаб. Тогда как в случае назначения устекинумаба или гуселькумаба статистически значимых отличий получено не было.

При сравнении значений абсолютного количества Treg-лимфоцитов между исследуемыми временными интервалами статистически значимые отличия (в виде увеличения показателя в течение времени на фоне проводимого лечения) были обнаружены при условии получения пациентом препаратов апремиласт, адалимумаб или секукинумаб. Кроме того, наблюдалась некоторая тенденция к

увеличению абсолютного количества Трег-клеток при назначении устекинумаба ($p=0,056$). Однако, назначение в качестве системной терапии гуселькумаба не привело к выявлению какой-либо статистически значимой разницы в значениях показателя при его оценке в динамике (Таблица 5.20).

Таблица 5.20 – Сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Трег- лимфоцитов подгруппы «PASI ≥ 75 » в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	р-критерий
CD127- (Трег), % от CD4	Апремиласт	6,1 [5,6; 7,1]	7,3 [6,8; 7,8]	7,6 [7,1; 7,9]	0,002
	Адалимумаб	6,9 [6,3; 8,2]	7,3 [6,8; 8,2]	7,5 [7,3; 8,1]	0,019
	Устекинумаб	6,8 [6,1; 8,2]	7,0 [6,7; 8,0]	7,3 [7,1; 7,8]	0,417
	Секукинумаб	6,9 [6,1; 7,4]	6,9 [6,7; 7,5]	7,3 [7,1; 7,7]	0,005
	Гуселькумаб	6,9 [5,8; 8,6]	7,2 [6,7; 8,0]	7,4 [7,1; 8,0]	0,124
CD127- (Трег), абс	Апремиласт	51,0 [47,0; 67,0]	62,0 [59,0; 73,0]	68,0 [66,0; 76,0]	<0,001
	Адалимумаб	63,0 [51,0; 76,0]	68,0 [62,0; 74,0]	74,0 [68,0; 77,0]	0,001
	Устекинумаб	57,5 [51,0; 74,5]	62,5 [57,5; 76,5]	68,5 [64,5; 76,0]	0,056
	Секукинумаб	56,5 [47,0; 74,0]	62,5 [57,0; 73,0]	70,0 [64,0; 75,0]	<0,001
	Гуселькумаб	61,0 [46,0; 81,0]	65,0 [57,0; 75,0]	69,0 [63,0; 76,5]	0,097

Таким образом, можно утверждать, что на фоне проводимой системной терапии в большинстве случаев вместе с улучшением течения заболевания (снижением индекса PASI) наблюдается увеличение абсолютного и процентного количества Трег-лимфоцитов, которое в ряде случаев можно расценить, как нормализацию показателей клеточного иммунитета и улучшение течения заболевания.

С целью более детального изучения уровня статистической значимости между временными промежутками было произведено парное сравнение имеющихся данных абсолютного и процентного количества регуляторных Т-лимфоцитов с учетом получаемого пациентами лечения, полученные значения представлены в Таблице 5.21.

Таблица 5.21 – Парное сравнение значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток в подгруппе «PASI \geq 75» с указанием уровня значимости*

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	0	-----	0,233	0,001
		16		-----	0,233
		26			-----
	Адалимумаб	0	-----	0,316	0,016
		16		-----	0,741
		26			-----
	Устекинумаб	Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было			
	Секукинумаб	0	-----	1,000	0,017
		16		-----	0,013
		26			-----
	Гуселькумаб	Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было			
	CD127- (Treg), абс	Апремиласт	0	-----	0,509
16				-----	0,032
26					-----
Адалимумаб		0	-----	0,112	0,001
		16		-----	0,316
		26			-----
Устекинумаб		Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было			
Секукинумаб		0	-----	1,000	0,001
		16		-----	0,011
		26			-----
Гуселькумаб		Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было			
Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.					

Попарное сравнение временных точек позволило установить наличие статистически значимой разницы значений процентного количества регуляторных Т-клеток (с тенденцией к нормализации в течение времени) между 0 (момент инициации системной терапии) и 26 неделями наблюдения для всех видов лечения за исключением устекинумаба и гуселькумаба, для которых попарное сравнение не проводилось по причине не выявленной на предыдущем этапе статистически значимой разницы значений показателя между временными этапами. При сравнении значений показателя процентного количества Treg-клеток между 0 и 16 неделями – статистически значимых различий обнаружено не было. Тогда как сравнение значений на 16 и 26 неделе наблюдения показало

наличие статистически значимой разницы только в случае получения пациентами препарата секукинумаб (Рисунок 5.29).

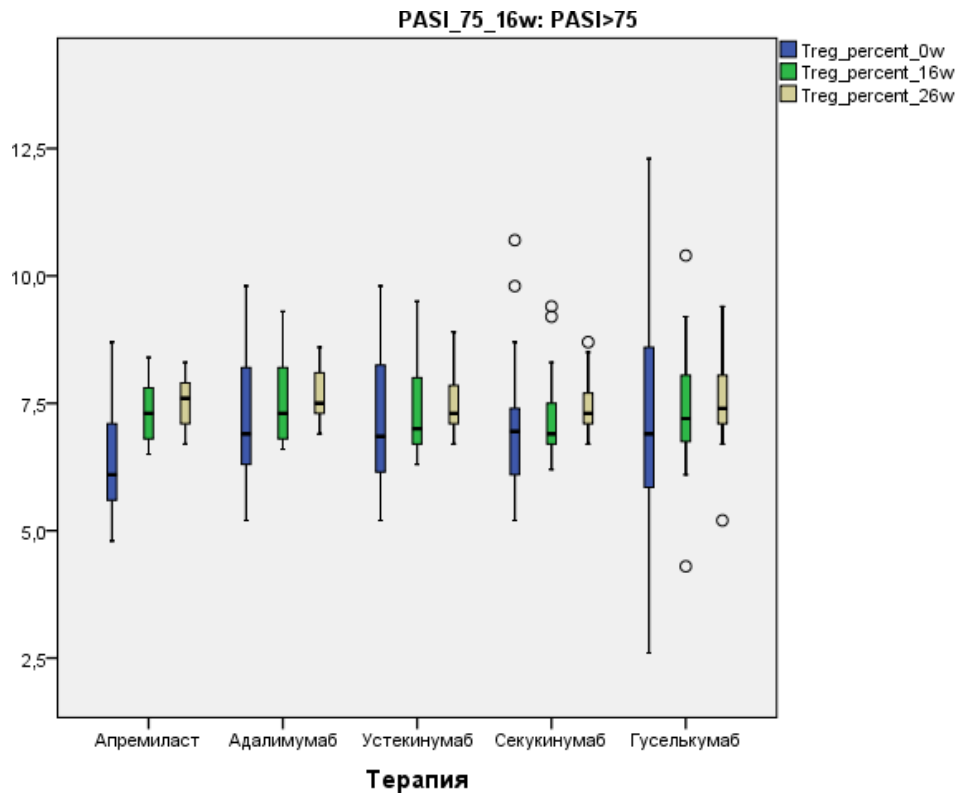


Рисунок 5.29 – Распределение значений процентного количества Treg-клеток подгруппы «PASI \geq 75» в динамике в зависимости от терапии

Для значений абсолютного количества Treg-клеток парный сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимых отличий между 0 и 16 недель наблюдения во всех случаях назначенной терапии. Тогда как сравнение значений между 0 и 26 неделями лечения показало наличие статистически значимой разницы в случае назначения пациентам препаратов апермиласт, адалимумаб и секукинумаб. Сравнение значений абсолютного количества Treg-лимфоцитов между временными точками на 16 и 26 неделе указало на наличие статистически значимых отличий при назначении апермиласта и секукинумаба (Рисунок 5.30).

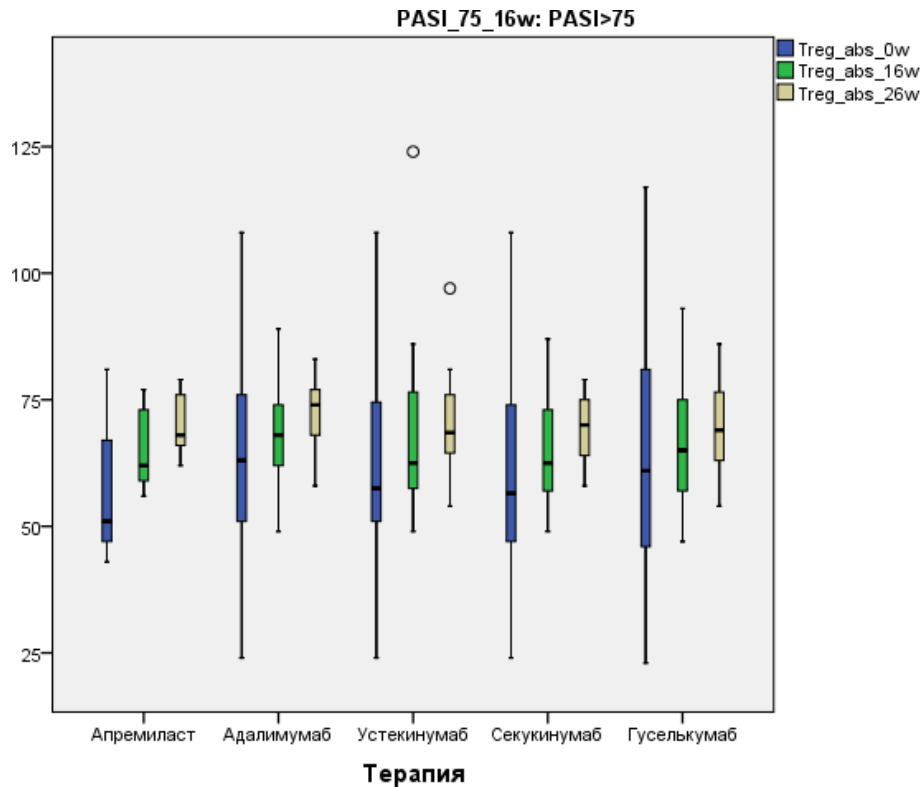


Рисунок 5.30 – Распределение значений абсолютного количества Treg-клеток подгруппы «PASI \geq 75» в динамике в зависимости от терапии

Значения показателей процентного и абсолютного содержания Th17-лимфоцитов также были подвергнуты сравнительному анализу между заданными исследованием временными интервалами наблюдения за пациентами (Таблица 5.22).

Таблица 5.22 – Сравнение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток в подгруппе «PASI \geq 75» в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	р-критерий
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	23,6 [22,8; 24,7]	20,9 [18,9; 21,6]	19,9 [18,5; 20,4]	<0,001
	Адалимумаб	22,7 [20,8; 24,3]	19,2 [18,2; 20,6]	18,4 [17,7; 19,8]	<0,001
	Устекинумаб	22,7 [21,8; 24,9]	18,3 [17,0; 20,2]	17,9 [16,8; 19,1]	<0,001
	Секукинумаб	22,9 [21,7; 24,5]	17,6 [16,8; 18,9]	17,2 [16,6; 18,2]	<0,001
	Гуселькумаб	24,5 [23,4; 26,3]	18,1 [17,0; 21,2]	17,8 [16,8; 20,0]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	229,0 [216,0; 238,0]	192,0 [186,0; 201,0]	184,0 [183,0; 191,0]	<0,001
	Адалимумаб	207,0 [193,0; 231,0]	172,0 [163,0; 178,0]	163,0 [158,0; 171,0]	<0,001
	Устекинумаб	213,5 [200,0; 243,0]	173,0 [163,5; 182,5]	166,5 [162,0; 175,0]	<0,001
	Секукинумаб	207,0 [199,0; 228,0]	176,5 [168,0; 185,0]	172,5 [165,0; 176,0]	<0,001
	Гуселькумаб	226,0 [207,5; 269,0]	175,0 [165,0; 196,0]	172,0 [162,5; 182,5]	<0,001

При оценке сравнительного анализа значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток между временными точками исследования было обнаружено, что во всех случаях назначенного лечения статистическая разница была значимой. Также в описываемой подгруппе прослеживалась тенденция к уменьшению и нормализации указанных показателей клеточного иммунитета с течением времени на фоне проводимой системной терапии, что в совокупности со снижением индекса PASI на 75% или более демонстрирует не только эффективность проводимого лечения псориаза тяжелого течения, но также дополнительно подтверждает взаимосвязь данных показателей, обнаруженную ранее при выполнении корреляционного анализа. Это указывает на возможность использования абсолютного и процентного количества Th17-клеток для мониторинга эффективности системной терапии.

Последующее сравнение значений процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов между парами временных интервалов, представленное в Таблице 5.23, позволило более точно определить уровни статистической значимости между конкретными периодами наблюдения.

Таблица 5.23 – Парное сравнение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток подгруппы «PASI \geq 75» с указанием уровня значимости

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	0	-----	0,018	<0,001
		16		-----	0,093
		26			-----
	Адалимумаб	0	-----	0,006	<0,001
		16		-----	0,006
		26			-----
	Устекинумаб	0	-----	0,001	<0,001
		16		-----	0,004
		26			-----
	Секукинумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,007
		26			-----
	Гуселькумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,005
		26			-----

Продолжение Таблицы 5.23

CD161+ (Th17), abc	Апремиласт	0	-----	0,018	<0,001
		16		-----	0,093
		26			-----
	Адалимумаб	0	-----	0,004	<0,001
		16		-----	0,004
		26			-----
	Устекинумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,063
		26			-----
	Секукинумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,017
		26			-----
	Гуселькумаб	0	-----	<0,001	<0,001
		16		-----	0,029
		26			-----

Так, значения процентного количества Th17-лимфоцитов при их сравнении между моментом инициации системной терапии (0 неделя) и 16 недель, как и в случае сравнения значений между 0 и 26 недель – статистически значимо отличались друг от друга при назначении любого из препаратов, используемых в рамках данного исследования. При оценке полученных в динамике данных процентного количества Th17-клеток между 0 и 26 недель наблюдения статистически значимые отличия были получены для всех применяемых системных агентов, за исключением препарата апремиласт (Рисунок 5.31).

Сравнительный анализ значений абсолютного количества Th17-лимфоцитов демонстрировал их статистически значимые различия между заданными временными интервалами не зависимо от получаемой терапии в случае сравнения 0 и 16 недели, а также 0 и 26 недели. При сравнительной оценке значений между 16 и 26 неделями статистически значимые отличия показателя наблюдались в случае применения пациентами препаратов адалимумаб, секукинумаб и гуселькумаб (Рисунок 5.32).

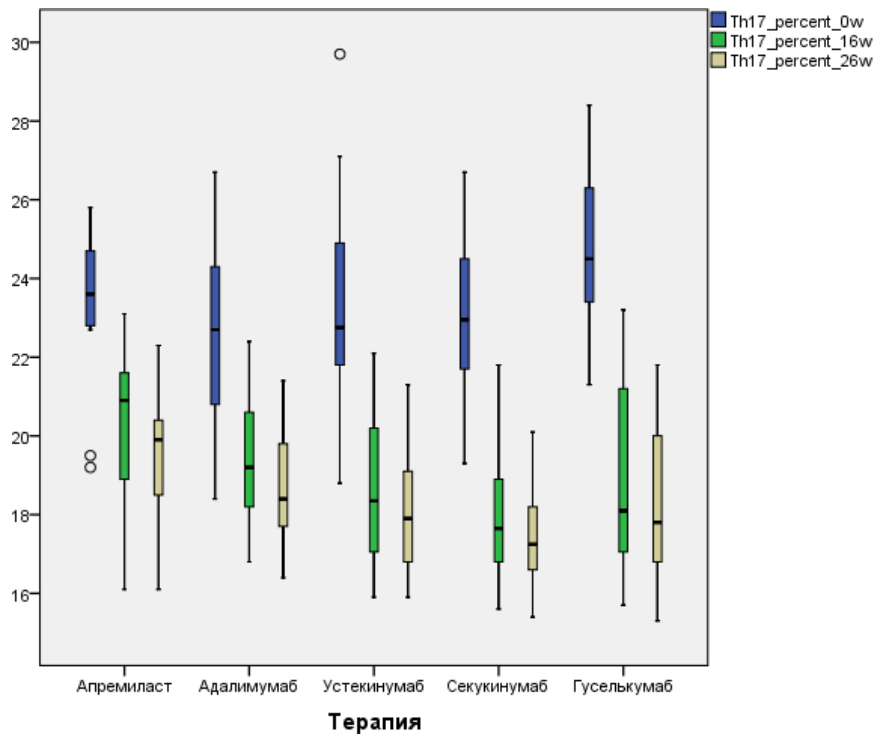


Рисунок 5.31 – Распределение значений процентного количества Th17-клеток подгруппы «PASI \geq 75» в динамике в зависимости от терапии

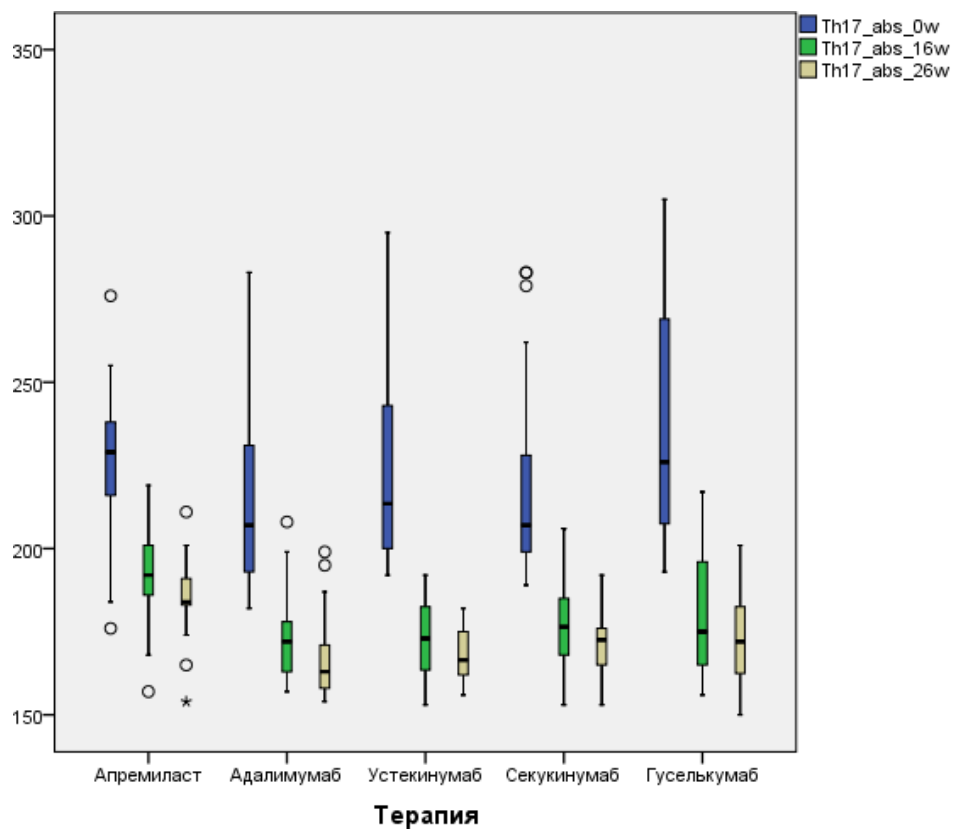


Рисунок 5.32 – Распределение значений абсолютного количества Th17-клеток подгруппы «PASI \geq 75» в динамике в зависимости от терапии

Для оценки эффективности влияния системной терапии на исследуемые иммунологические показатели был проведен сравнительный анализ зарегистрированных на 0 (инициация), 16 и 26 неделе наблюдения значений субпопуляций лимфоцитов (абсолютного и процентного количества Treg- и Th17-клеток) у пациентов, страдающих псориазом, с референсными интервалами изучаемых иммунологических показателей, которые были сформированы на основании данных здоровой группы контроля.

Так, при сравнении значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток, зарегистрированных в момент инициации терапии (0 неделя), со здоровой контрольной группой во всех случаях были обнаружены статистически значимые отличия, при этом более высокие значения показателей наблюдались у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой. Тогда как при сравнительной оценке абсолютного и процентного количества Treg-клеток с референсными интервалами статистически значимые различия (более низкие значения показателей) были выявлены при получении пациентами апремиласта или секукинумаба, в остальных случаях разница была статистически не значимой, а значения показателей были приближены к нормальным (Таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 0 неделе наблюдения подгруппы «PASI \geq 75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	0 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	6,1 [5,6; 7,1]	7,6 [6,9; 8,3]	0,001
	Адалимумаб	6,9 [6,3; 8,2]		0,116
	Устекинумаб	6,8 [6,1; 8,2]		0,093
	Секукинумаб	6,9 [6,1; 7,4]		0,011
	Гуселькумаб	6,9 [5,8; 8,6]		0,137
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	51,0 [47,0; 67,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,002
	Адалимумаб	63,0 [51,0; 76,0]		0,148
	Устекинумаб	57,5 [51,0; 74,5]		0,064
	Секукинумаб	56,5 [47,0; 74,0]		0,017
	Гуселькумаб	61,0 [46,0; 81,0]		0,341

Продолжение Таблицы 5.24

CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	23,6 [22,8; 24,7]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	22,7 [20,8; 24,3]		<0,001
	Устекинумаб	22,7 [21,8; 24,9]		<0,001
	Секукинумаб	22,9 [21,7; 24,5]		<0,001
	Гуселькумаб	24,5 [23,4; 26,3]		<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	229,0 [216,0; 238,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	207,0 [193,0; 231,0]		<0,001
	Устекинумаб	213,5 [200,0; 243,0]		<0,001
	Секукинумаб	207,0 [199,0; 228,0]		<0,001
	Гуселькумаб	226,0 [207,5; 269,0]		<0,001

При сравнении показателей клеточного иммунитета пациентов подгруппы «PASI \geq 75» на 16 неделе терапии с группой контроля не было обнаружено статистически значимой разницы значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток, за исключением пациентов, которым был назначен секукинумаб: в последнем случае отмечалось более низкое процентное количество Treg-лимфоцитов по сравнению с представленными интервалами от здоровых добровольцев (Таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 16 неделе наблюдения подгруппы «PASI \geq 75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	16 неделя	Контрольная группа	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,3 [6,8; 7,8]	7,6 [6,9; 8,3]	0,159
	Адалимумаб	7,3 [6,8; 8,2]		0,540
	Устекинумаб	7,0 [6,7; 8,0]		0,125
	Секукинумаб	6,9 [6,7; 7,5]		0,013
	Гуселькумаб	7,2 [6,7; 8,0]		0,259
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	62,0 [59,0; 73,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,212
	Адалимумаб	68,0 [62,0; 74,0]		0,878
	Устекинумаб	62,5 [57,5; 76,5]		0,269
	Секукинумаб	62,5 [57,0; 73,0]		0,051
	Гуселькумаб	65,0 [57,0; 75,0]		0,333
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	20,9 [18,9; 21,6]	17,5 [15,9; 20,1]	0,007
	Адалимумаб	19,2 [18,2; 20,6]		0,032
	Устекинумаб	18,3 [17,0; 20,2]		0,219
	Секукинумаб	17,6 [16,8; 18,9]		0,582
	Гуселькумаб	18,1 [17,0; 21,2]		0,117

Продолжение Таблицы 5.25

CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	192,0 [186,0; 201,0]	173,0 [157,0; 186,0]	0,001
	Адалимумаб	172,0 [163,0; 178,0]		0,886
	Устекинумаб	173,0 [163,5; 182,5]		0,807
	Секукинумаб	176,5 [168,0; 185,0]		0,421
	Гуселькумаб	175,0 [165,0; 196,0]		0,182

В большинстве случаев терапии на 16 неделе лечения наблюдалось отсутствие статистически значимых различий показателей абсолютного и процентного количества Th17-клеток между подгруппой пациентов «PASI \geq 75» и контрольной группой. Исключение составили пациенты, получавшие такие системные препараты, как апремиласт (процентное и абсолютное количество Th17-клеток) и адалимумаб (только процентное количество Th17- лимфоцитов), имевшие более высокие значения указанных иммунологических показателей по сравнению с референсными диапазонами. Что в целом указывает на нормализацию показателей клеточного иммунитета на фоне эффективно проводимого лечения, в ходе которого пациенты достигли снижения изначальных значений индекса PASI на 75% или более.

На 26 неделе системного лечения значения иммунологических показателей (процентное и абсолютное количество Th17-клеток и процентное и абсолютное количество регуляторных Т-лимфоцитов) пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, из подгруппы «PASI \geq 75» статистически значимо не отличались от значений соответствующих показателей здоровой контрольной группы, принятых в качестве референсных интервалов, во всех случаях назначенной системной терапии, что наглядно отражено в Таблице 5.26.

Таблица 5.26 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 26 неделе наблюдения подгруппы «PASI \geq 75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	26 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,6 [7,1; 7,9]	7,6 [6,9; 8,3]	0,592
	Адалимумаб	7,5 [7,3; 8,1]		0,886
	Устекинумаб	7,3 [7,1; 7,8]		0,398
	Секукинумаб	7,3 [7,1; 7,7]		0,277

Продолжение Таблицы 5.26

	Гуселькумаб	7,4 [7,1; 8,0]		0,719
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	68,0 [66,0; 76,0]		0,886
	Адалимумаб	74,0 [68,0; 77,0]		0,421
	Устекинумаб	68,5 [64,5; 76,0]		0,774
	Секукинумаб	70,0 [64,0; 75,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,570
	Гуселькумаб	69,0 [63,0; 76,5]		0,860
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	19,9 [18,5; 20,4]		0,070
	Адалимумаб	18,4 [17,7; 19,8]		0,143
	Устекинумаб	17,9 [16,8; 19,1]	17,5 [15,9; 20,1]	0,638
	Секукинумаб	17,2 [16,6; 18,2]		0,687
CD161+ (Th17), абс	Гуселькумаб	17,8 [16,8; 20,0]		0,631
	Апремиласт	184,0 [183,0; 191,0]		0,051
	Адалимумаб	163,0 [158,0; 171,0]		0,358
	Устекинумаб	166,5 [162,0; 175,0]		0,233
	Секукинумаб	172,5 [165,0; 176,0]	173,0 [157,0; 186,0]	0,755
	Гуселькумаб	172,0 [162,5; 182,5]		0,994

Исходя из имеющихся клинико-статистических данных и результатов сравнительного анализа, можно утверждать, что эффективность проводимой терапии, выражающаяся в снижении индекса PASI не менее, чем на 75%, и, как следствие, в уменьшении тяжести заболевания, напрямую зависит от нормализации показателей клеточного иммунитета: уменьшения процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов, значения которых находятся выше референсных интервалов во время обострения псориаза, а также некоторого увеличения процентного и абсолютного количества регуляторных Т-клеток в том случае, когда их изначальные значения находятся ниже референсных диапазонов. При этом указанная положительная динамика на фоне применения системных агентов проявляется постепенно, становясь более выраженной со временем.

Ниже представлено клиническое описание пациента, являющегося одним из характерных представителей подгруппы «PASI \geq 75»: мужчина, возраст 32 года, стаж болезни составляет 6 лет, манифестация заболевания в виде появления первых высыпаний на волосистой части головы, за ушами и в области разгибательных поверхностей верхних конечностей была отмечена в возрасте 26 лет. Семейный анамнез по вульгарному псориазу не отягощен. Пациент отмечает

более трех эпизодов обострения заболевания в год. На момент инициации терапии (0 неделя наблюдения) индекс PASI равнялся 21,7 баллов, что в совокупности с полученными данными о частоте обострений в год соответствует тяжелому течению заболевания. При оценке иммунологических показателей было выявлено снижение процентного (5,6%) и абсолютного (51 кл/мкл) количества Treg-клеток и выраженное увеличение процентного (30,2%) и абсолютного (314 кл/мкл) содержания Th17-лимфоцитов (в сравнении с референсными значениями). Локальный статус и показатели клеточного иммунитета, визуализированные в виде графиков с помощью проточного цитометра, представлены на Рисунке 5.33.

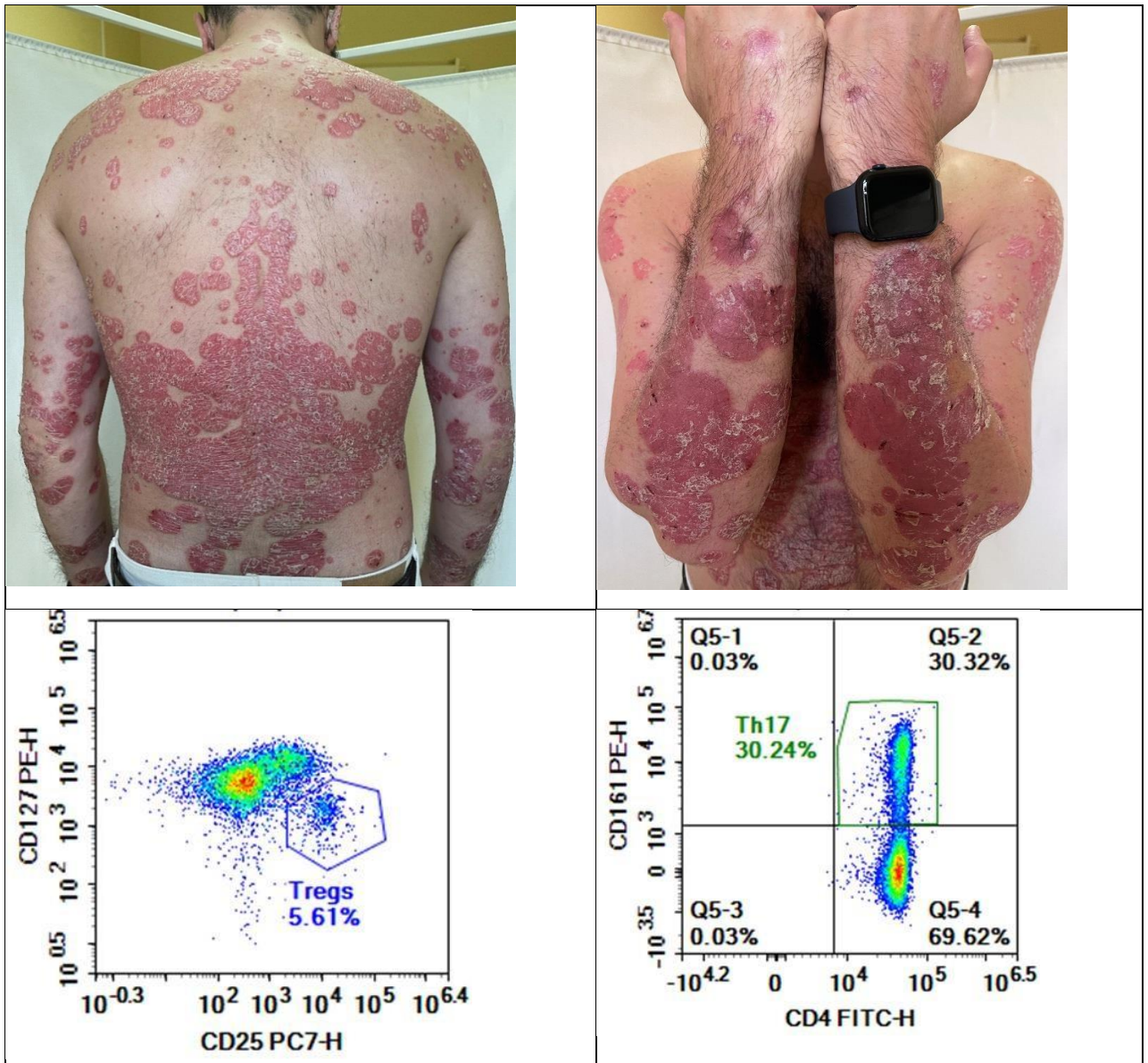


Рисунок 5.33 – Клиническая картина пациента из подгруппы «PASI \geq 75» с визуализацией показателей клеточного иммунитета на 0 неделе

После процесса рандомизации пациенту была присвоена группа №4 (системная терапия препаратом секукинумаб). В течение 16 недель терапии у данного пациента не было выявлено каких-либо нежелательных явлений, на фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика, индекс PASI на 16 неделе наблюдения составил 1,6 балла, также было выявлено незначительное увеличение процентного (6,1%) и абсолютного (55 кл/мкл) количества Трег-лимфоцитов с одновременным закономерным выраженным снижением процентного (21,8%) и абсолютного (199 кл/мкл) количества Th17-клеток (Рисунок 5.34).



Рисунок 5.34 – Клиническая картина пациента из подгруппы «PASI \geq 75» на 16 неделе наблюдения на фоне лечения препаратом секукинумаб

В течение последующих 10 недель наблюдения было зарегистрировано дальнейшее снижение тяжести течения заболевания в виде регресса распространенных высыпаний и уменьшения выраженности поствоспалительной пигментации (индекс PASI на 26 неделе наблюдения составил 0,7 баллов), а также была установлена нормализация иммунологических показателей (постепенное

повышение процентного и абсолютного числа Treg-клеток, а также существенное снижение уровней процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов), значения которых соответствовали верифицированным ранее по здоровой контрольной группе референсным интервалам, что наглядно отражено на Рисунке 5.35.

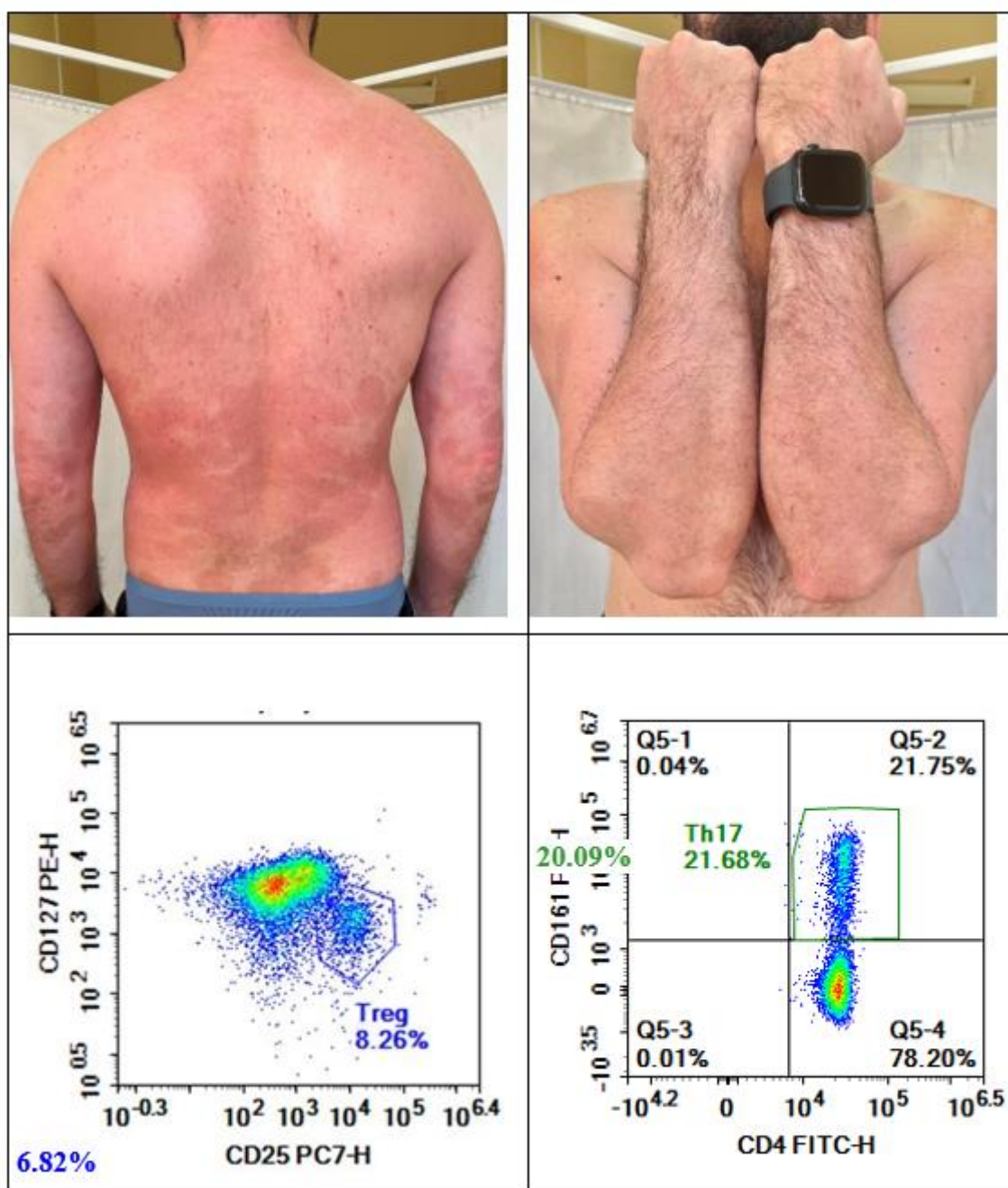


Рисунок 5.35 – Клиническая картина пациента из подгруппы «PASI \geq 75» с визуализацией иммунологических показателей на 26 неделе лечения

5.9 Сравнительная оценка основных показателей исследуемой подгруппы «PASI <75» в динамике и с референсными значениями

С помощью сравнительного анализа значений индекса PASI в динамике (между временными точками) у пациентов исследуемой подгруппы «PASI <75» было определено наличие статистически значимых различий показателя во всех случаях назначенного системного лечения (Таблица 5.27).

Таблица 5.27 – Сравнительный анализ показателей подгруппы «PASI <75» в динамике

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	р-критерий
Индекс PASI	Апремиласт	19,3 [17,6; 22,8]	13,5 [11,2; 17,8]	3,5 [3,1; 5,4]	0,002
	Адалимумаб	21,5 [19,2; 23,4]	8,1 [7,4; 9,6]	2,4 [0; 3,2]	<0,001
	Устекинумаб	21,2 [20,5; 22,6]	6,8 [6,1; 7,3]	1,3 [0; 1,8]	<0,001
	Секукинумаб	21,7 [21,1; 23,5]	7,2 [6,4; 7,5]	0 [0; 1,6]	<0,001
	Гуселькумаб	23,4 [22,7; 24,2]	7,1 [6,2; 8,3]	0 [0; 1,3]	<0,001

Проведение попарного сравнения значений индекса PASI позволило получить более развернутые данные об уровне статистической значимости между определенными временными точками с учетом получаемого пациентами системного лечения (Таблица 5.28).

Таким образом было определено отсутствие статистически значимой разницы при сравнении значений индекса PASI между 0 и 16 неделями терапии в подгруппе «PASI <75» у пациентов, получавших лечение препаратом апремиласт. Во всех остальных случаях попарного сравнения наблюдалась статистически значимая разница между значениями индекса PASI в динамике, особенно выраженная при сравнении 16 и 26 недель терапии (после назначения ФТЛ), что наглядно отражено на Рисунке 5.36

Таблица 5.28 – Парное сравнение значений индекса PASI исследуемой подгруппы «PASI <75» между временными точками с указанием уровня значимости

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
Индекс PASI	Апремиласт	0	-----	0,078	<0,001
		16	-----		0,026
		26	-----		
	Адалимумаб	0	-----	0,032	<0,001
		16	-----		0,043
		26	-----		
	Устекинумаб	0	-----	0,024	<0,001
		16	-----		0,037
		26	-----		
	Секукинумаб	0	-----	0,027	<0,001
		16	-----		0,018
		26	-----		
	Гуселькумаб	0	-----	0,023	<0,001
		16	-----		0,012
		26	-----		

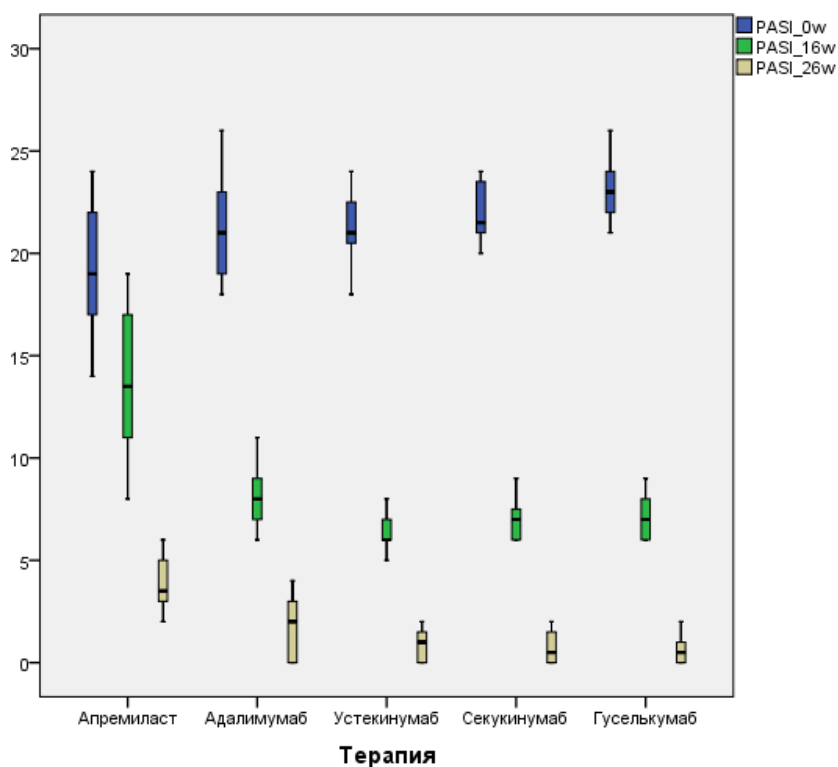


Рисунок 5.36 – Распределение значений индекса PASI в динамике у пациентов подгруппы «PASI <75» в зависимости от получаемого лечения

Стоит отметить, что все пациенты подгруппы «PASI <75», после добавления им к системной терапии курса ФТЛ, смогли достичь снижения индекса PASI равного или более 75% от первоначальных значений к 26 неделе наблюдения.

Результаты сравнительного анализа абсолютного и процентного количества Treg-лимфоцитов в динамике в зависимости от получаемой пациентами терапии представлен в Таблице 5.29.

Таблица 5.29 – Сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Treg- лимфоцитов подгруппы «PASI <75» в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	6,9 [5,8; 8,6]	7,3 [6,6; 8,1]	7,4 [7,1; 8,2]	0,513
	Адалимумаб	7,3 [5,4; 9,0]	7,8 [6,3; 9,0]	7,6 [6,8; 8,6]	0,264
	Устекинумаб	6,4 [4,8; 7,4]	6,7 [5,7; 7,1]	6,7 [6,4; 7,1]	0,236
	Секукинумаб	7,2 [5,8; 9,4]	7,2 [6,0; 8,8]	7,2 [6,7; 8,5]	0,968
	Гуселькумаб	7,5 [5,3; 8,4]	7,2 [5,9; 7,8]	7,0 [6,8; 7,5]	0,513
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	58,5 [49,0; 76,0]	63,0 [57,0; 79,0]	70,0 [62,0; 79,0]	0,066
	Адалимумаб	54,0 [38,5; 81,5]	65,0 [51,5; 79,5]	67,0 [61,5; 78,5]	0,039
	Устекинумаб	39,0 [27,0; 55,0]	47,0 [43,5; 58,0]	54,0 [53,5; 59,0]	0,004
	Секукинумаб	63,5 [49,0; 103,5]	64,0 [52,0; 87,5]	63,0 [56,5; 82,0]	1,000*
	Гуселькумаб	57,5 [49,0; 74,0]	62,0 [52,0; 71,0]	65,5 [59,0; 71,0]	0,513

Примечание: *скорректированные значения р, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

При сравнении процентного содержания регуляторных Т-клеток между заданными временными точками статистически значимых отличий во всех случаях системного лечения у пациентов подгруппы «PASI <75» выявлено не было. Тогда как при сравнении абсолютного количества Treg-лимфоцитов наблюдалась статистически значимая разница показателей в динамике у пациентов, получавших в качестве системной терапии адалимумаб или устекинумаб, при этом наблюдалось увеличение уровня абсолютного количества Treg-клеток с течением времени на фоне проводимого лечения. В тех случаях, когда пациентам была назначена системная терапия такими препаратами, как апремиласт, секукинумаб или гуселькумаб – статистически значимые отличия отсутствовали.

Парное сравнение временных точек позволило определить наличие статистически значимой разницы между значениями абсолютного количества Treg-лимфоцитов на 0 и 26 неделе в случае лечения адалимумабом. Попарное сравнение остальных временных интервалов наблюдения не продемонстрировало наличия каких-либо значимых отличий для пациентов, получавших препарат адалимумаб в качестве системной терапии. В случае назначения устекинумаба статистически значимые различия значений абсолютного количества Treg-клеток были обнаружены при сравнении 0 и 16 недели наблюдения, а также 0 и 26 недели, в то время как сравнение 16 и 26 недель не показало наличие статистически значимой разницы значений исследуемого показателя, полученных в эти временные точки. В остальных случаях системной терапии расчеты не были произведены, поскольку в рамках вышеописанного общего сравнительного анализа не было выявлено статистически значимой разницы между полученными в динамике значениями описываемых иммунологических показателей (Таблица 5.30).

Таблица 5.30 – Парное сравнение значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток в подгруппе «PASI <75» с указанием уровня значимости*

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
CD127- (Treg), % от CD4			Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было		
	Апремиласт		Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было		
CD127- (Treg), абс	Адалимумаб	0	-----	0,199	0,043
		16		-----	1,000
	26			-----	
	Устекинумаб	0	-----	0,048	0,004
		16		-----	1,000
		26			-----

Продолжение Таблицы 5.30

Секукинумаб	Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было
Гуселькумаб	Расчет не произведен, статистически значимой разницы выявлено не было

Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

Полученные данные также были визуализированы в виде боксовых диаграмм для их наглядного анализа (Рисунок 5.37).

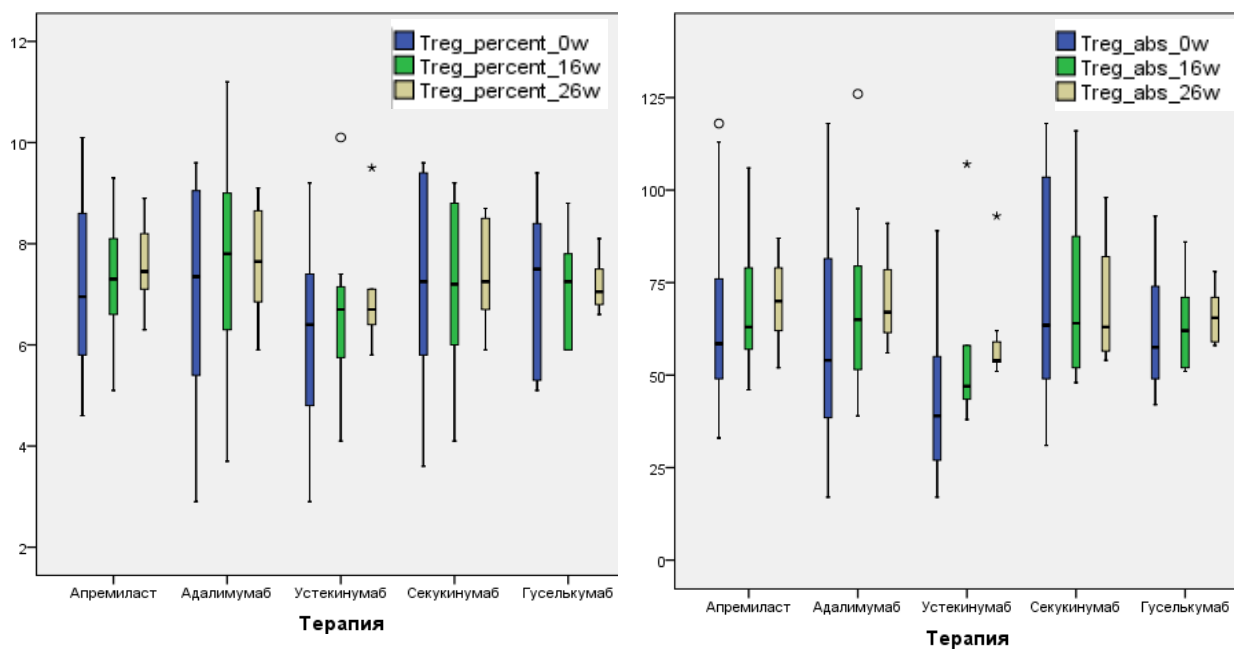


Рисунок 5.37 – Распределение значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток у пациентов подгруппы «PASI <75» в динамике

Сравнительный анализ значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток в динамике между 0, 16 и 26 неделями наблюдения продемонстрировал наличие статистически значимой разницы во всех случаях назначенной системной терапии, при этом с течением времени на фоне лечения отмечается снижение уровней описываемых субпопуляций лимфоцитов (Таблица 5.31).

Таблица 5.31 - Сравнение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток в подгруппе «PASI <75» в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	р-критерий
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	27,4 [26,1; 28,7]	25,6 [24,6; 26,9]	22,3 [20,3; 23,1]	<0,001
	Адалимумаб	28,4 [26,5; 30,0]	24,4 [23,9; 26,2]	19,6 [18,3; 21,9]	<0,001
	Устекинумаб	30,8 [27,2; 33,3]	26,1 [24,5; 26,9]	20,5 [19,2; 21,1]	<0,001
	Секукинумаб	28,8 [27,9; 31,8]	24,5 [23,7; 25,8]	20,1 [18,9; 22,0]	<0,001
	Гуселькумаб	28,9 [27,3; 29,8]	24,1 [23,8; 24,7]	20,2 [18,2; 21,7]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	282,5 [271,0; 308,0]	266,0 [247,0; 280,0]	205,0 [189,0; 219,0]	<0,001
	Адалимумаб	330,0 [299,0; 351,5]	264,0 [239,0; 299,5]	196,5 [175,0; 220,5]	<0,001
	Устекинумаб	293,0 [279,0; 344,5]	256,0 [232,5; 260,0]	189,0 [179,5; 195,0]	<0,001
	Секукинумаб	321,5 [294,5; 341,5]	248,5 [242,5; 265,0]	185,0 [178,5; 200,5]	<0,001
	Гуселькумаб	312,5 [294,0; 314,0]	252,0 [232,0; 256,0]	187,5 [173,0; 209,0]	<0,001

При проведении попарного сравнения процентного количества Th17-лимфоцитов между исследуемыми временными точками у пациентов подгруппы, не достигшей индикаторного показателя PASI 75 на 16 неделе лечения, была выявлена статистически значимая разница зарегистрированных значений (особенно выраженная при сравнении между 0 и 26 неделями) вне зависимости от проводимой системной терапии, за исключением единственного случая сравнения показателя на 0 и 16 неделях наблюдения у пациентов, получавших апремиласт, при котором статистически значимая разница не была обнаружена, что детально продемонстрировано в Таблице 5.32.

Таблица 5.32 – Парное сравнение значений процентного количества Th17-клеток подгруппы «PASI <75» с указанием уровня значимости

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
	Апремиласт	0	-----	0,064	<0,001
		16		-----	0,038
		26			-----
	Адалимумаб	0	-----	0,043	<0,001
		16		-----	0,026
		26			-----

Продолжение Таблицы 5.32

CD161+ (Th17), % от CD4	Устекинумаб	0	-----	0,018	<0,001
		16		-----	0,021
		26			-----
	Секукинумаб	0	-----	0,036	<0,001
		16		-----	0,028
		26			-----
	Гуселькумаб	0	-----	0,031	<0,001
		16		-----	0,024
		26			-----

После оценки результатов парного сравнения значений абсолютного количества Th17-лимфоцитов между заданными временными интервалами наблюдения в подгруппе «PASI <75» было выявлено отсутствие статистически значимых отличий при сравнении показателя между 0 и 16 неделями у пациентов, получавших в качестве препарата системного лечения апремиласт или адалимумаб. В остальных случаях попарного сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия значений абсолютного количества Th17-клеток, особенно при сравнении 0 и 16 недель наблюдения, вне зависимости от назначенной терапии, что отражено в Таблице 5.33.

Таблица 5.33 – Парное сравнение значений абсолютного количества Th17-клеток подгруппы «PASI <75» с указанием уровня значимости

Параметр	Препарат	Неделя	0 неделя	16 неделя	26 неделя
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	0	-----	0,059	<0,001
		16		-----	0,033
		26			-----
	Адалимумаб	0	-----	0,052	<0,001
		16		-----	0,026
		26			-----
	Устекинумаб	0	-----	0,041	<0,001
		16		-----	0,019
		26			-----
	Секукинумаб	0	-----	0,036	<0,001
		16		-----	0,013

Продолжение Таблицы 5.33

		26	-----	
Гуселькумаб		0	-----	0,028
		16	-----	0,022
		26	-----	

Полученные статистические данные попарного сравнительного анализа также соответствуют визуальному распределению значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток у пациентов подгруппы «PASI <75», полученных во время динамического наблюдения, которое представлено на Рисунке 5.38.

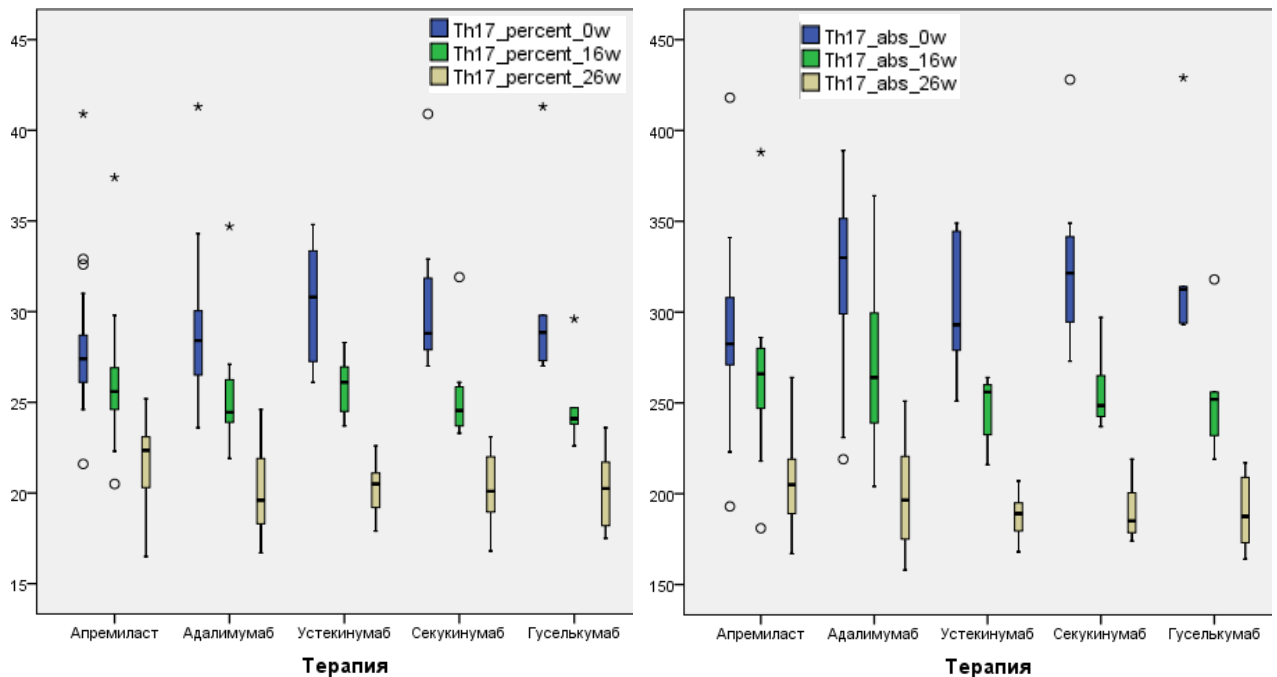


Рисунок 5.38 – Распределение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток у пациентов подгруппы «PASI <75» в динамике

Кроме того, с целью оценки влияния проводимой системной терапии на уровни субпопуляций лимфоцитов был проведен сравнительный анализ значений иммунологических показателей, полученных у пациентов подгруппы «PASI <75» в каждой временной точке (0, 16 и 26 неделя наблюдения), с соответствующими

референсными интервалами, границы которых были установлены на основании данных контрольной группы, состоящей из здоровых добровольцев.

Сравнение значений процентного количества регуляторных Т- лимфоцитов, зарегистрированных в момент инициации системной терапии (0 неделя) у пациентов с псориазом тяжелого течения, с референтными выявило отсутствие статистически значимых отличий. Данное утверждение было справедливо и в отношении абсолютного количества Тreg-лимфоцитов, за исключением выборки пациентов, получавших в дальнейшем препарат устекинумаб, в последнем случае наблюдались статистически значимые более низкие значения исследуемого показателя по сравнению с теми, которые характерны для здоровых лиц. Тогда как сравнительный анализ процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов у пациентов, страдающих псориазом, с референсными интервалами здоровой группы контроля – во всех случаях продемонстрировал статистически значимые отличия, при этом более высокие значения показателей наблюдались у лиц с псориазом (Таблица 5.34).

Таблица 5.34 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 0 неделе наблюдения подгруппы «PASI <75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	0 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	6,9 [5,8; 8,6]	7,6 [6,9; 8,3]	0,194
	Адалимумаб	7,3 [5,4; 9,0]		0,902
	Устекинумаб	6,4 [4,8; 7,4]		0,054
	Секукинумаб	7,2 [5,8; 9,4]		0,765
	Гуселькумаб	7,5 [5,3; 8,4]		0,756
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	58,5 [49,0; 76,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,082
	Адалимумаб	54,0 [38,5; 81,5]		0,146
	Устекинумаб	39,0 [27,0; 55,0]		0,006
	Секукинумаб	63,5 [49,0; 103,5]		0,661
	Гуселькумаб	57,5 [49,0; 74,0]		0,201
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	27,4 [26,1; 28,7]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	28,4 [26,5; 30,0]		<0,001
	Устекинумаб	30,8 [27,2; 33,3]		<0,001
	Секукинумаб	28,8 [27,9; 31,8]		<0,001
	Гуселькумаб	28,9 [27,3; 29,8]		<0,001

Продолжение Таблицы 5.34

CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	282,5 [271,0; 308,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	330,0 [299,0; 351,5]		<0,001
	Устекинумаб	293,0 [279,0; 344,5]		<0,001
	Секукинумаб	321,5 [294,5; 341,5]		<0,001
	Гуселькумаб	312,5 [294,0; 314,0]		<0,001

При сравнительном анализе значений иммунологических показателей, полученных на 16 неделе лечения пациентов подгруппы «PASI <75», с соответствующими референтными значениями наблюдались схожие результаты с теми, что были ранее описаны при оценке сравнения значений субпопуляций лимфоцитов пациентов, страдающих псориазом, на 0 неделе наблюдения с контрольной группой (Таблица 5.35).

Таблица 5.35 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 16 неделе наблюдения подгруппы «PASI <75» с референтными интервалами

Параметр	Препарат	16 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,3 [6,6; 8,1]	7,6 [6,9; 8,3]	0,327
	Адалимумаб	7,8 [6,3; 9,0]		0,858
	Устекинумаб	6,7 [5,7; 7,1]		0,051
	Секукинумаб	7,2 [6,0; 8,8]		0,610
	Гуселькумаб	7,2 [5,9; 7,8]		0,268
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	63,0 [57,0; 79,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,365
	Адалимумаб	65,0 [51,5; 79,5]		0,314
	Устекинумаб	47,0 [43,5; 58,0]		0,013
	Секукинумаб	64,0 [52,0; 87,5]		0,765
	Гуселькумаб	62,0 [52,0; 71,0]		0,217
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	25,6 [24,6; 26,9]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	24,4 [23,9; 26,2]		<0,001
	Устекинумаб	26,1 [24,5; 26,9]		<0,001
	Секукинумаб	24,5 [23,7; 25,8]		<0,001
	Гуселькумаб	24,1 [23,8; 24,7]		<0,001

Продолжение Таблицы 5.35

CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	266,0 [247,0; 280,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	264,0 [239,0; 299,5]		<0,001
	Устекинумаб	256,0 [232,5; 260,0]		<0,001
	Секукинумаб	248,5 [242,5; 265,0]		<0,001
	Гуселькумаб	252,0 [232,0; 256,0]		<0,001

Результаты сравнения значений абсолютного и процентного количества Treg-клеток у пациентов с псориазом на 26 неделе наблюдения после добавления к системной терапии курса ФТЛ с референсными интервалами также продемонстрировали отсутствие статистически значимых отличий, за исключением пациентов, получавших устекинумаб, у которых сохранялись статистически значимо более низкие по сравнению с нормой значения абсолютного количества Treg-лимфоцитов (в динамике на фоне терапии отмечается увеличение их уровня). Значения процентного и абсолютного количества Th17-клеток статистически значимо отличались от соответствующих референсных интервалов, по сравнению с которыми они были выше. Исключение составили пациенты, получавшие в терапии препарат гуселькумаб: в этом случае значения процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов статистически значимо не отличались от нормальных (Таблица 5.36).

Таблица 5.36 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 26 неделе наблюдения подгруппы «PASI <75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	26 неделя	Контрольная группа	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,4 [7,1; 8,2]	7,6 [6,9; 8,3]	0,831
	Адалимумаб	7,6 [6,8; 8,6]		0,837
	Устекинумаб	6,7 [6,4; 7,1]		0,053
	Секукинумаб	7,2 [6,7; 8,5]		0,562
	Гуселькумаб	7,0 [6,8; 7,5]		0,172
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	70,0 [62,0; 79,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,790
	Адалимумаб	67,0 [61,5; 78,5]		0,967
	Устекинумаб	54,0 [53,5; 59,0]		0,023
	Секукинумаб	63,0 [56,5; 82,0]		0,739
	Гуселькумаб	65,5 [59,0; 71,0]		0,418

Продолжение Таблицы 5.36

CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	22,3 [20,3; 23,1]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	19,6 [18,3; 21,9]		0,016
	Устекинумаб	20,5 [19,2; 21,1]		0,015
	Секукинумаб	20,1 [18,9; 22,0]		0,023
	Гуселькумаб	20,2 [18,2; 21,7]		0,051
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	205,0 [189,0; 219,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	196,5 [175,0; 220,5]		0,001
	Устекинумаб	189,0 [179,5; 195,0]		0,029
	Секукинумаб	185,0 [178,5; 200,5]		0,028
	Гуселькумаб	187,5 [173,0; 209,0]		0,078

На основании вышеописанных наблюдений можно утверждать, что у пациентов подгруппы «PASI <75» в динамике прослеживается некоторое постепенное уменьшение процентного и абсолютного количества Th17- клеток, а также увеличение значений процентного и абсолютного количества Treg-лимфоцитов. Добавление курса ФТЛ к системной терапии позволяет добиться выраженного улучшения течения псориаза в случае недостаточной эффективности проводимой монотерапии, как в плане снижения индекса PASI, так и усиления тенденции к нормализации значений показателей клеточного иммунитета, за счет возможного явления синергизма. Однако, в превалирующем большинстве случаев у пациентов из подгруппы «PASI <75» даже после завершения ФТЛ, на 26 неделе лечения наблюдаются более высокие значения индекса PASI, а также процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов, чем у пациентов, которые к 16 неделе достигли снижения базового индекса PASI на 75% или более на фоне системного лечения (подгруппа «PASI ≥75»).

Для более наглядного представления подгруппы «PASI <75» далее будет детально описан один из характерных для данной выборки клинических случаев. Пациент 34 лет, мужчина, стаж болезни составляет 18 лет, первые высыпания появились в возрасте 16 лет в области туловища и нижних конечностей. Семейный анамнез по вульгарному псориазу отягощен по отцовской линии. Пациент отмечает непрерывно-рецидивирующее течение болезни с частыми (более 3 в год) эпизодами обострений, сопровождающимися ухудшением кожного

патологического процесса. На 0 неделе наблюдения (инициация системной терапии) индекс PASI составлял 26,4 баллов, что наряду с предоставленными анамнестическими данными позволило установить тяжелое течение заболевания. Исследование иммунологических показателей выявило выраженное увеличение процентного (41,5%) и абсолютного (429 кл/мкл) количества Th17-клеток по сравнению с нормой. Значения процентного (6,8%) и абсолютного (54 кл/мкл) количества регуляторных Т-лимфоцитов находились на нижней границе референсных интервалов. Клиническая картина заболевания в момент инициации системной терапии и изображения относительного количества иммунных клеток, зарегистрированных с помощью проточного цитометра в виде графиков, представлены на Рисунке 5.39.

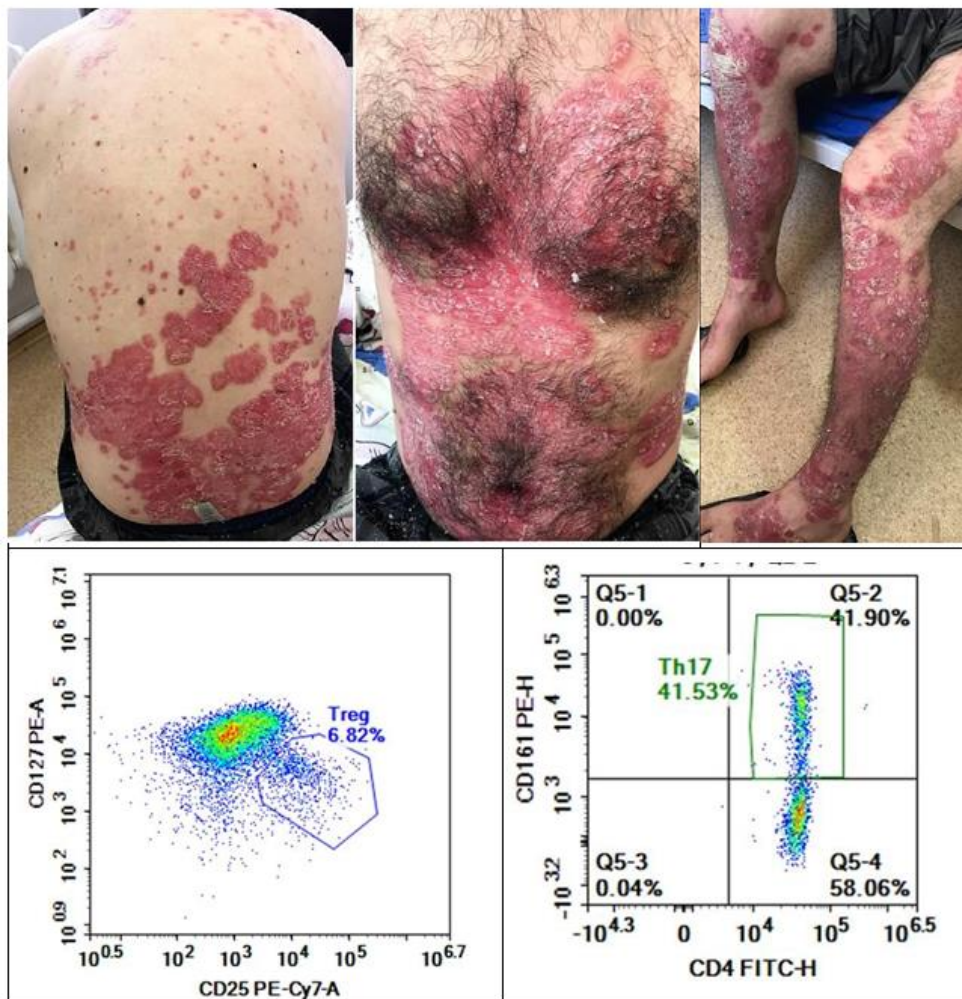


Рисунок 5.39 – Клиническая картина пациента из подгруппы «PASI <75» с визуализацией показателей клеточного иммунитета на 0 неделе

Пациент был рандомизирован в группу получения препарата гуселькумаб – группа №5. В течение последующих 16 недель лечения у пациента не было зарегистрировано каких-либо серьезных нежелательных явлений, которые могли бы стать причиной отмены (временной или постоянной) терапии. На 16 неделе наблюдения индекс PASI составил 9,9 баллов, проведенное системное лечение позволило добиться улучшения индекса распространенности и тяжести псориаза равного 62,5%, что было впоследствии расценено как недостаточная эффективность терапии. Кроме того, отмечалось изменение исследуемых субпопуляций лимфоцитов в виде незначительного увеличения процентного (7,2%) и абсолютного (67 кл/мкл) количества Treg-клеток, а также некоторого уменьшения процентного (33,7%) и абсолютного (318 кл/мкл) количества Th17-клеток (Рисунок 5.40).

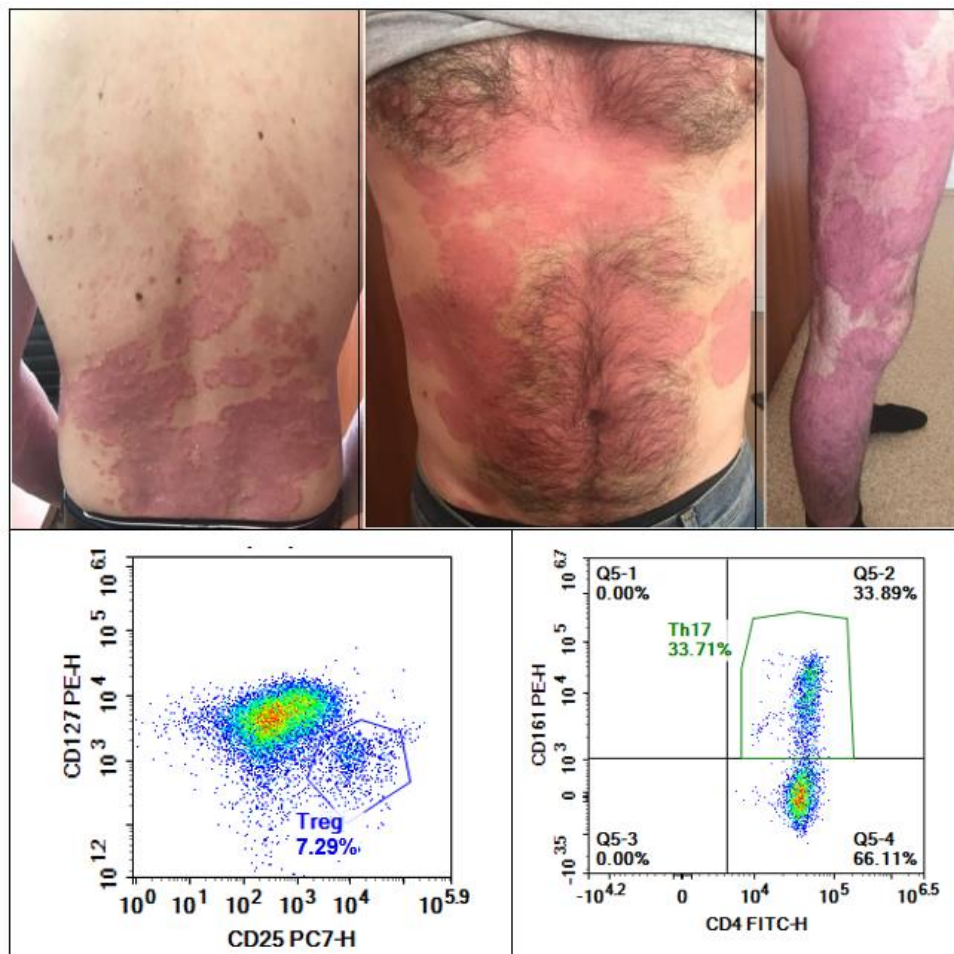


Рисунок 5.40 – Клиническая картина пациента из подгруппы «PASI <75» с визуализацией показателей клеточного иммунитета на 16 неделе

Пациент вошел в подгруппу «PASI <75», к системной терапии был добавлен курс ФТЛ, который пациент успешно завершил. В ходе проведенного ФТЛ не было отмечено каких-либо жалоб или нежелательных явлений. Продолжительность курса составила 10 недель, в ходе которых отмечалась положительная динамика кожного патологического процесса. Индекс PASI на 26 неделе наблюдения был равен 1,2 балла, что составило 95,4% улучшения индекса от его первоначальных значений, помимо этого, отмечалась нормализация иммунологических показателей (Рисунок 5.41).

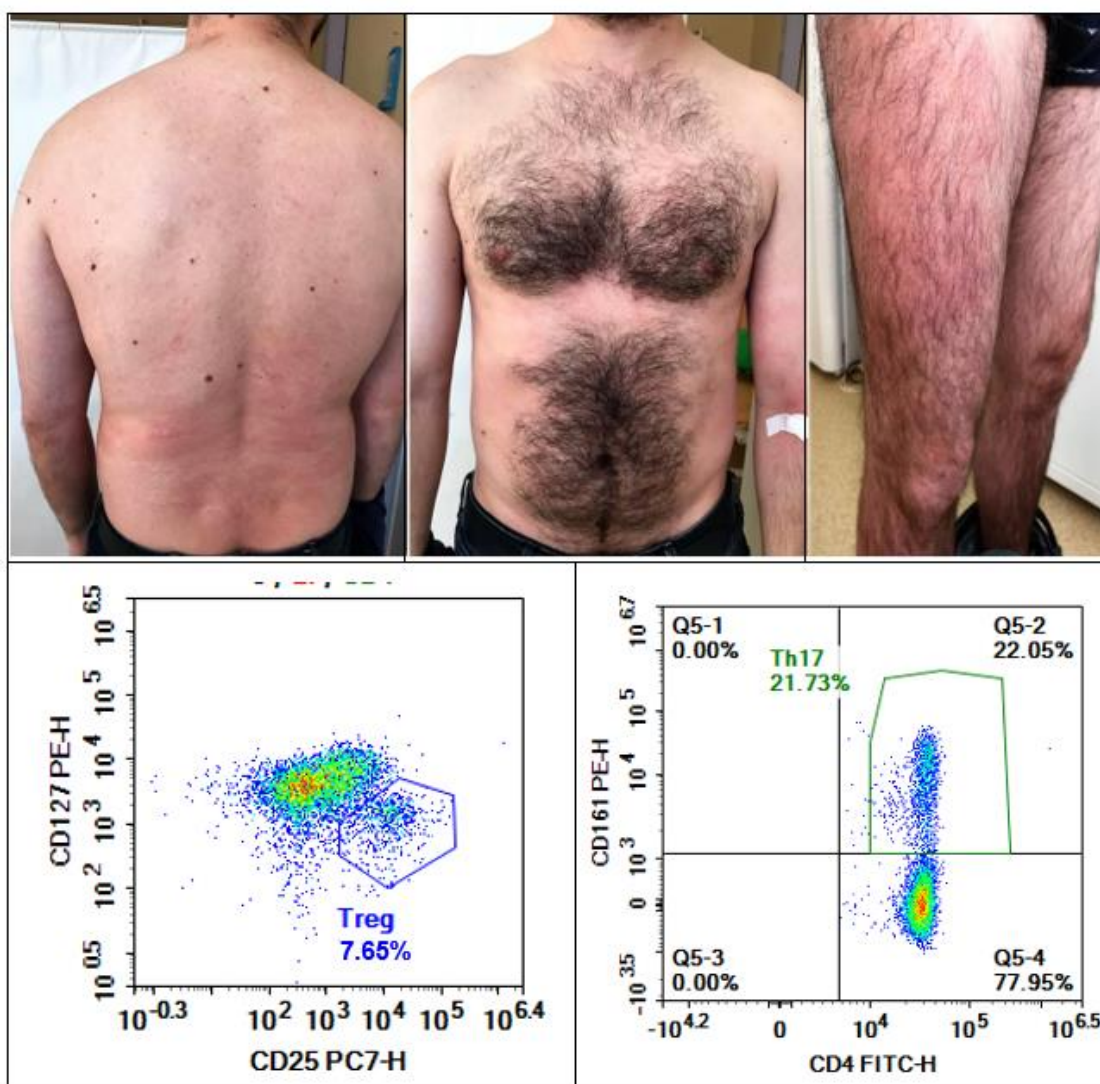


Рисунок 5.41 – Клиническая картина пациента из подгруппы «PASI <75» с визуализацией показателей клеточного иммунитета на 26 неделе

Таким образом на 26 неделе наблюдения была выявлена нормализация процентного (7,6%) и абсолютного (73 кл/мкл) количества Treg-клеток, и

выраженное снижение процентного (21,7%) и абсолютного (204 кл/мкл) количества Th17-лимфоцитов, однако, уровни последних все еще находились на верхних границах соответствующих референсных значений.

5.10 Описание нежелательных явлений, зарегистрированных с 16 по 26 неделю исследования

Серьезных нежелательных явлений, требующих отмену назначенного препарата и исключение пациента из исследования, в рамках данного этапа выявлено не было. Остальные нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные с 16 по 26 неделю наблюдения в обеих подгруппах («PASI <75» и «PASI ≥75»), перечислены в Таблице 5.37.

Таблица 5.37 – Зарегистрированные нежелательные явления с 16 по 26 неделю терапии

Нежелательная реакция, абс. (%)	Группа №1 (апремиласт, n=31)	Группа №2 (адалимумаб, n=33)	Группа №3 (устекинумаб, n=31)	Группа №4 (секукинумаб, n=34)	Группа №5 (гуселькумаб, n=33)
Диарея	2 (6,4)	-	-	-	-
Тошнота	2 (6,4)	1 (3,0)	-	-	-
Боль в области живота	2 (6,4)	-	1 (3,2)	-	1 (3,0)
Головная боль	3 (9,6)	1 (3,0)	-	2 (5,8)	2 (6,0)
ИВДП	1 (3,2)	2 (6,0)	-	1 (2,9)	1 (3,0)
Бактериальная инфекция кожи	-	-	-	-	-
Герпетическая инфекция	-	-	-	-	-
Реакция в месте инъекции препарата	-	-	1 (3,2)	2 (5,8)	1 (3,0)
Повышение печеночных трансаминаз	-	2 (6,0)	-	1 (2,9)	-
Примечание: ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей (в том числе назофарингит).					

Вышеперечисленные нежелательные явления также не требовали полной отмены системного лечения или изменения дозировки и режима приема

препарата, исключение составил пациенты, получавшие апремиласт и адалимумаб, у которых была временная отмена ежедневного приема и очередной плановой инъекции препарата по причине развития инфекций верхних дыхательных путей: на полное разрешение симптомов требовалось приблизительно 5 [4; 6] дней. Повышение активности печеночных трансаминаз во всех зарегистрированных случаях не достигало уровня выше трех норм и не сочеталось с повышением уровня общего билирубина. Все указанные нежелательные лекарственные реакции регрессировали самостоятельно без развития осложнений, в редких случаях требовалось назначение симптоматической терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики, гепатопротекторы), использование которой не противоречило протоколу исследования. Стоит отметить, что в группе пациентов, получавших апремиласт, с течением времени (по сравнению с данными о нежелательных явлениях, полученных за первые 16 недель наблюдения) уменьшилась частота таких нежелательных явлений, как диарея (с 35,4% до 6,4%; $\chi^2 = 4,940$; $p=0,027$), тошнота (с 25,3% до 6,4%; $\chi^2 = 1,456$; $p=0,228$) и боль в области живота (с 19,3% до 6,4%; $\chi^2 = 0,907$; $p=0,341$). Кроме того, в подгруппе «PASI <75» у 12 (23,5%) из 51 пациентов на фоне проведения курса ФТЛ наблюдалось развитие преходящей эритемы, сопровождающейся незначительным чувством жжения и ксерозом кожи. В этом случае пациентам назначались индифферентные увлажняющие средства в форме крема, а дозу облучения уменьшали на 50% от последней, вызвавшей нежелательную реакцию.

В целом за описанный период наблюдения у всех препаратов наблюдался благоприятный профиль безопасности и переносимости, сопоставимый с данными мировой научной литературы.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ПРИМЕНЯЕМОЙ РАНЕЕ ТЕРАПИИ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ

6.1 Клинико-статистическая характеристика подгрупп пациентов на момент отмены системной терапии

Независимо от получаемого препарата и какой-либо принадлежности к ранее выделенным на основании достижения индикаторного показателя PASI подгруппам, все пациенты, достигшие в определенный момент времени PASI 75, продолжали предписанное исследователем лечение в течение еще 22 недель от заданной временной точки отсчета – 26 недели наблюдения. Для подгруппы «PASI \geq 75» терапевтическая тактика ограничивалась продолжением получения системного лечения и использованием эмолентов, тогда как для подгруппы «PASI $<$ 75», наряду с указанными выше назначениями, на 40 неделе наблюдения (через 14 недель от точки отсчета) был проведен дополнительный повторный курс ФТЛ, состоящий из 24 процедур, проводимых в том же режиме, что и ранее (3 раза в неделю, длительность курса составила 8 недель). Повторный курс фототерапии был проведен всем исследуемым из подгруппы «PASI $<$ 75», поскольку практически у каждого пациента данной подгруппы к 40 неделе наблюдения имелись псориазические высыпания преимущественно легкой степени тяжести (индекс PASI $<$ 5 баллов). По окончании суммарных 12 месяцев терапии (48 неделя наблюдения) производилась регистрация индекса PASI и иммунологических показателей с последующей отменой лечения.

Полученные на 48 неделе наблюдения значения индекса PASI продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы между изучаемыми подгруппами при получении пациентами таких системных агентов, как устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб. Однако в случае назначения апремиласта или адалимумаба статистически значимое отличие

показателя PASI сохранялось, при этом более низкие значения были характерны для подгруппы пациентов, ранее достигших улучшения индекса на 75% или более («PASI \geq 75»), что отражено в Таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Сравнительный анализ индекса PASI выделенных подгрупп с учетом получаемого препарата на момент отмены системной терапии

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI \geq 75	p-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	2,3 [1,4; 2,9]	1,2 [0,7; 1,6]	<0,001
	2	Адалимумаб	0,9 [0; 1,7]	0 [0; 0,8]	0,018
	3	Устекинумаб	0,4 [0; 0,8]	0 [0; 0,6]	0,274
	4	Секукинумаб	0 [0; 1,1]	0 [0; 0,4]	0,120
	5	Гуселькумаб	0 [0; 0,7]	0 [0; 0,3]	0,222

Сравнительный анализ иммунологических показателей на 12 месяце лечения указал на отсутствие значимых различий между подгруппами при оценке процентного и абсолютного количества регуляторных Т-клеток, исключение составили пациенты, получавшие устекинумаб, у которых наблюдался статистически значимый более высокий уровень абсолютного количества Трег-лимфоцитов в подгруппе «PASI \geq 75» (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Трег-клеток на момент отмены системной терапии у выделенных подгрупп

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI \geq 75	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	7,5 [7,2; 8,1]	7,6 [7,3; 7,8]	0,828
	2	Адалимумаб	7,4 [7,1; 8,3]	7,6 [7,4; 7,9]	0,897
	3	Устекинумаб	7,2 [6,8; 7,3]	7,5 [7,2; 7,8]	0,076
	4	Секукинумаб	7,3 [6,9; 8,1]	7,3 [7,2; 7,6]	0,647
	5	Гуселькумаб	7,3 [6,8; 7,4]	7,5 [7,1; 7,7]	0,398
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	71,0 [68,0; 74,0]	71,0 [70,0; 76,0]	0,679
	2	Адалимумаб	71,5 [66,0; 77,0]	74,0 [73,0; 76,5]	0,326
	3	Устекинумаб	63,0 [60,0; 65,0]	72,0 [68,0; 75,5]	0,019
	4	Секукинумаб	69,0 [61,5; 77,5]	69,5 [67,0; 74,0]	0,952
	5	Гуселькумаб	68,5 [67,0; 77,0]	71,0 [67,0; 74,5]	0,910

В процессе исследования показателей абсолютного и процентного количества Th17-лимфоцитов на 48 неделе наблюдения было обнаружено их статистически значимое различие между подгруппами во всех случаях системной терапии, при этом более низкие значения были характерны для подгруппы «PASI ≥ 75 » (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Th17- клеток на момент отмены системной терапии у выделенных подгрупп

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥ 75	р-критерий
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	21,1 [19,7; 22,3]	19,6 [18,2; 20,1]	0,008
	2	Адалимумаб	18,8 [17,9; 20,9]	17,9 [17,3; 19,2]	0,048
	3	Устекинумаб	18,7 [18,4; 20,2]	17,6 [16,7; 18,6]	0,017
	4	Секукинумаб	19,2 [18,3; 21,0]	17,2 [16,4; 17,8]	0,001
	5	Гуселькумаб	20,3 [18,1; 20,9]	17,1 [16,2; 18,4]	0,013
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	195,0 [185,0; 205,0]	180,0 [176,0; 186,0]	0,003
	2	Адалимумаб	189,5 [170,5; 205,0]	165,0 [163,0; 172,0]	0,001
	3	Устекинумаб	179,0 [175,5; 185,0]	164,0 [159,5; 170,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	182,0 [175,0; 189,5]	166,0 [160,0; 174,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	185,0 [179,0; 190,0]	168,0 [161,5; 175,5]	0,002

Сравнительный анализ значений основных исследуемых параметров, полученных на 12 месяце лечения, между выборками пациентов в зависимости от назначенной им ранее системной терапии внутри подгруппы «PASI <75» представлен в Таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Сравнительный анализ основных исследуемых параметров на 48 неделе наблюдения между выборками лечения в подгруппе «PASI <75»

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=18)	Адалимумаб (n=12)	Устекинумаб (n=7)	Секукинумаб (n=8)	Гуселькумаб (n=6)	Критерии
Индекс PASI	2,3 [1,4; 2,9]	0,9 [0; 1,7]	0,4 [0; 0,8]	0 [0; 1,1]	0 [0; 0,7]	$\chi^2 = 22,618$; p<0,001
CD127-(Treg), % от CD4	7,5 [7,2; 8,1]	7,4 [7,1; 8,3]	7,2 [6,8; 7,3]	7,3 [6,9; 8,1]	7,3 [6,8; 7,4]	$\chi^2 = 2,779$; p=0,595
CD127-(Treg), абс	71,0 [68,0; 74,0]	71,5 [66,0; 77,0]	63,0 [60,0; 65,0]	69,0 [61,5; 77,5]	68,5 [67,0; 77,0]	$\chi^2 = 5,637$; p=0,228
CD161+(Th17), % от CD4	21,1 [19,7; 22,3]	18,8 [17,9; 20,9]	18,7 [18,4; 20,2]	19,2 [18,3; 21,0]	20,3 [18,1; 20,9]	$\chi^2 = 8,928$; p=0,063

Продолжение Таблицы 6.4

CD161+(Th17), abc	195,0 [185,0; 205,0]	189,5 [170,5;205,0]	179,0 [175,5; 185,0]	182,0 [175,0; 189,5]	185,0 [179,0; 190,0]	$\chi^2 = 10,753;$ $p=0,029$
----------------------	-------------------------	------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------------

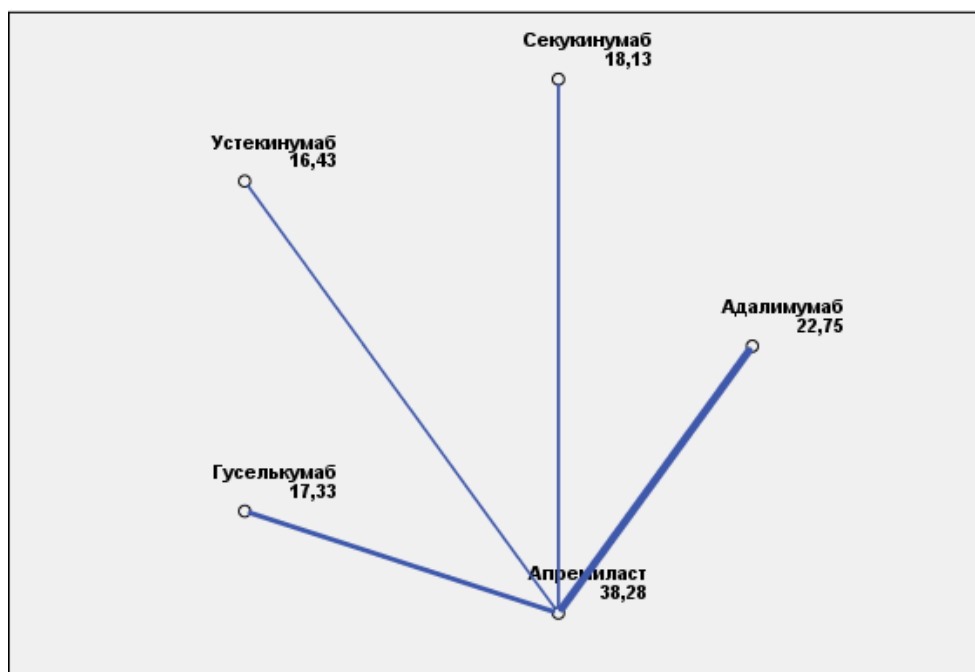
Статистические значимые отличия показателей между выборками пациентов были характерны для индекса PASI и абсолютного количества Th17-лимфоцитов, в случае остальных исследуемых показателей – статистически значимой разницы значений на 48 неделе (момент отмены системной терапии) получено не было. Для статистически значимых различий было проведено попарное сравнение выборок (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Парное сравнение индекса PASI и абсолютного количества Th17-клеток в выборках пациентов с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,029	0,005	0,007	0,015
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
CD161+ (Th17), abc	Апремиласт	-----	0,147	0,015	0,028	0,015
	Адалимумаб		-----	0,251	0,391	0,226
	Устекинумаб			-----	0,765	0,914
	Секукинумаб				-----	0,691
	Гуселькумаб					-----

Примечание: *Скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

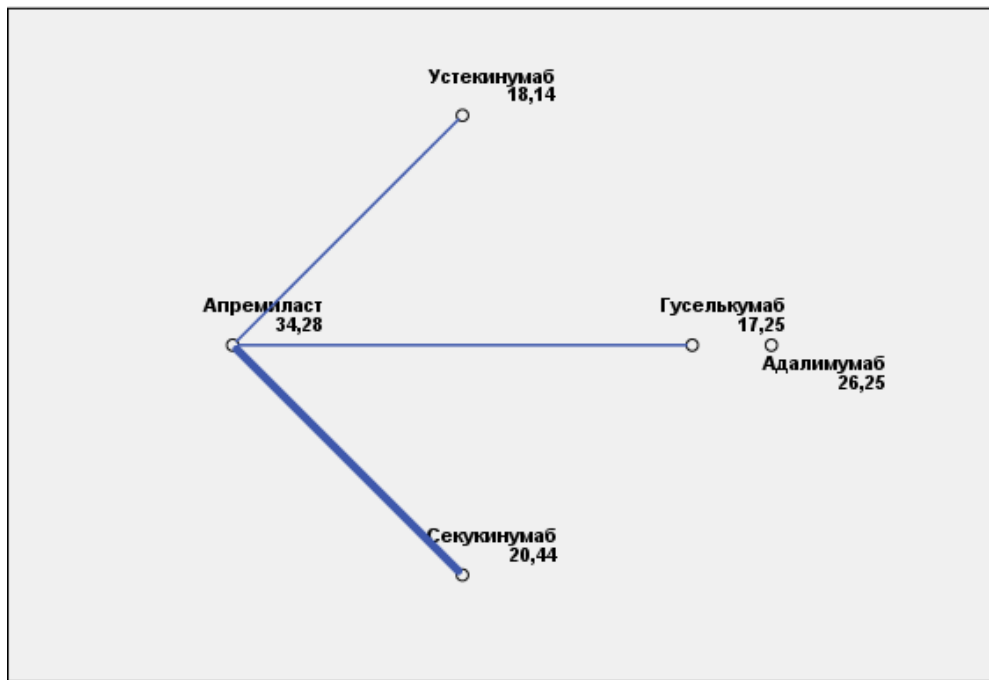
По результатам попарного сравнения значений индекса PASI, зарегистрированных на 48 неделе наблюдения, наблюдалась статистически значимая разница во всех случаях сравнения выборки пациентов подгруппы «PASI <75», получавших апремиласт, с пациентами, которым была назначена терапия такими препаратами, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб. Тогда как при сравнении между собой выборок пациентов, в терапии которых использовались адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб – статистически значимой разницы значений индекса PASI выявлено не было (Рисунок 6.1).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 6.1 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемых выборок пациентов подгруппы «PASI <75»

Парное сравнение абсолютного количества Th17-клеток продемонстрировало статистически значимые отличия показателя при сравнении пациентов, которым был назначен апремиласт, с теми выборками, которые получали устекинумаб, секукинумаб или гуселькумаб, сравнение с выборкой лечения препаратом адалимумаб в этом случае не показала статистически значимых различий. Попарный сравнительный анализ выборок пациентов, применявших устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, между собой также не продемонстрировал наличия каких-либо статистически значимых различий в значениях показателя абсолютного количества Th17-клеток, зафиксированных в подгруппе «PASI <75» на 12 месяце наблюдения (Рисунок 6.2).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 6.2 – Сетевая диаграмма парных сравнений абсолютного количества Th17-клеток между выборками пациентов подгруппы «PASI <75»

Стоит отметить, что более высокие значения индекса PASI и абсолютного значения Th17-клеток к 48 неделе терапии сохранялись у пациентов подгруппы «PASI <75», получавших апремиласт, по сравнению с пациентами, которые получали другие системные агенты.

Оценка изменения исследуемых показателей в динамике (сравнение данных, полученных на 26 и 48 неделях наблюдения) продемонстрировала статистически значимое снижение индекса PASI у пациентов подгруппы «PASI <75», получавших апремиласт, адалимумаб и устекинумаб, за временной период равный 22 неделям терапии. В случае получения пациентами секукинумаба или гуселькумаба – статистически значимой разницы выявлено не было (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Сравнительный анализ индекса PASI подгруппы «PASI <75» в динамике

Параметр	Препарат	26 неделя	48 неделя	р-критерий
Индекс PASI	Апремиласт	3,5 [3,1; 5,4]	2,3 [1,4; 2,9]	<0,001
	Адалимумаб	2,4 [0; 3,2]	0,9 [0; 1,7]	0,011
	Устекинумаб	1,3 [0; 1,8]	0,4 [0; 0,8]	0,046
	Секукинумаб	0 [0; 1,6]	0 [0; 1,1]	0,083
	Гуселькумаб	0 [0; 1,3]	0 [0; 0,7]	0,317

При сравнении значений абсолютного и процентного количества Treg-лимфоцитов между 26 и 48 недель наблюдения какой-либо статистически значимой разницы показателей у пациентов подгруппы «PASI <75» обнаружено не было (Таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Treg- лимфоцитов подгруппы «PASI <75» в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	26 неделя	48 неделя	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,4 [7,1; 8,2]	7,5 [7,2; 8,1]	0,430
	Адалимумаб	7,6 [6,8; 8,6]	7,4 [7,1; 8,3]	0,502
	Устекинумаб	6,7 [6,4; 7,1]	7,2 [6,8; 7,3]	0,204
	Секукинумаб	7,2 [6,7; 8,5]	7,3 [6,9; 8,1]	0,833
	Гуселькумаб	7,0 [6,8; 7,5]	7,3 [6,8; 7,4]	0,458
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	70,0 [62,0; 79,0]	71,0 [68,0; 74,0]	0,965
	Адалимумаб	67,0 [61,5; 78,5]	71,5 [66,0; 77,0]	0,238
	Устекинумаб	54,0 [53,5; 59,0]	63,0 [60,0; 65,0]	0,236
	Секукинумаб	63,0 [56,5; 82,0]	69,0 [61,5; 77,5]	0,573
	Гуселькумаб	65,5 [59,0; 71,0]	68,5 [67,0; 77,0]	0,127

При анализе процентного количества Th17-клеток в динамике были выявлены статистически значимые более низкие значения показателя на 48 неделе наблюдения по сравнению с 26 неделями у пациентов подгруппы «PASI <75», получавших в качестве системного агента препарат апремиласт, адалимумаб, устекинумаб или секукинумаб; в случае гуселькумаба статистически значимых отличий не наблюдалось. Сравнительный анализ абсолютного количества Th17-лимфоцитов между 26 и 48 неделями наблюдения продемонстрировал

статистически значимое снижение показателя с течением времени у пациентов, которым был назначен апремиласт, адалимумаб; при получении устекинумаба или секукинумаба отмечалась некоторая тенденция к снижению содержания абсолютного количества Th17-клеток со временем, тогда как в случае назначения пациентам гуселькумаба – статистически значимой разницы между сравниваемыми временными точками установлено не было (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 - Сравнение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток в подгруппе «PASI <75» в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	26 неделя	48 неделя	р-критерий
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	22,3 [20,3; 23,1]	21,1 [19,7; 22,3]	0,001
	Адалимумаб	19,6 [18,3; 21,9]	18,8 [17,9; 20,9]	0,009
	Устекинумаб	20,5 [19,2; 21,1]	18,7 [18,4; 20,2]	0,018
	Секукинумаб	20,1 [18,9; 22,0]	19,2 [18,3; 21,0]	0,017
	Гуселькумаб	20,2 [18,2; 21,7]	20,3 [18,1; 20,9]	0,246
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	205,0 [189,0; 219,0]	195,0 [185,0; 205,0]	<0,001
	Адалимумаб	196,5 [175,0; 220,5]	189,5 [170,5; 205,0]	0,004
	Устекинумаб	189,0 [179,5; 195,0]	179,0 [175,5; 185,0]	0,051
	Секукинумаб	185,0 [178,5; 200,5]	182,0 [175,0; 189,5]	0,058
	Гуселькумаб	187,5 [173,0; 209,0]	185,0 [179,0; 190,0]	0,345

Сравнение значений иммунологических показателей, зарегистрированных у пациентов с псориазом из подгруппы «PASI <75» на 48 неделе наблюдения (на момент отмены системной терапии), с теми, что были получены во время обследования контрольной группы, состоящей из здоровых добровольцев, и приняты за референсные, продемонстрировало отсутствие статистически значимой разницы между ними при оценке абсолютного и процентного количества Трег-клеток: во всех случаях назначенной терапии указанные показатели на 12 месяце лечения не отличались от нормальных. Тем не менее сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Th17-клеток указал на сохраняющиеся статистически значимо более высокие уровни значений данной субпопуляции лимфоцитов при получении пациентами системного лечения препаратами апремиласт и адалимумаб в течение 12 месяцев с дополнительными

курсами ФТЛ по сравнению с установленным диапазоном референсных значений. В тех случаях, когда в качестве препаратов системной терапии применялись устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, статистически значимых отличий значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток, полученных на 48 неделе наблюдения, с референсными интервалами не наблюдалось (Таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 48 неделе наблюдения подгруппы «PASI <75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	48 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,5 [7,2; 8,1]	7,6 [6,9; 8,3]	0,670
	Адалимумаб	7,4 [7,1; 8,3]		0,989
	Устекинумаб	7,2 [6,8; 7,3]		0,199
	Секукинумаб	7,3 [6,9; 8,1]		0,470
	Гуселькумаб	7,3 [6,8; 7,4]		0,233
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	71,0 [68,0; 74,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,932
	Адалимумаб	71,5 [66,0; 77,0]		0,752
	Устекинумаб	63,0 [60,0; 65,0]		0,259
	Секукинумаб	69,0 [61,5; 77,5]		0,986
	Гуселькумаб	68,5 [67,0; 77,0]		0,984
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	21,1 [19,7; 22,3]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	18,8 [17,9; 20,9]		0,045
	Устекинумаб	18,7 [18,4; 20,2]		0,160
	Секукинумаб	19,2 [18,3; 21,0]		0,112
	Гуселькумаб	20,3 [18,1; 20,9]		0,078
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	195,0 [185,0; 205,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	189,5 [170,5; 205,0]		0,017
	Устекинумаб	179,0 [175,5; 185,0]		0,370
	Секукинумаб	182,0 [175,0; 189,5]		0,140
	Гуселькумаб	185,0 [179,0; 190,0]		0,123

Сравнительная оценка значений исследуемых иммунологических показателей и индекса PASI в подгруппе «PASI \geq 75» между выборками пациентов, распределенных по получаемой ими в течение 12 месяцев терапии, была проведена с целью установления факта различной эффективности

препаратов (влияние на тяжесть течения заболевания и динамику иммунологических показателей) и отражена в Таблице 6.10.

Таблица 6.10 – Сравнительный анализ основных исследуемых параметров на 48 неделе наблюдения между выборками лечения в подгруппе «PASI \geq 75»

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=13)	Адалимумаб (n=21)	Устекинумаб (n=24)	Секукинумаб (n=26)	Гуселькумаб (n=27)	Критерии
Индекс PASI	1,2 [0,7; 1,6]	0 [0; 0,8]	0 [0; 0,6]	0 [0; 0,4]	0 [0; 0,3]	$\chi^2 = 23,034$; p<0,001
CD127-(Treg), % от CD4	7,6 [7,3; 7,8]	7,6 [7,4; 7,9]	7,5 [7,2; 7,8]	7,3 [7,2; 7,6]	7,5 [7,1; 7,7]	$\chi^2 = 3,361$; p=0,499
CD127-(Treg), абс	71,0 [70,0; 76,0]	74,0 [73,0; 76,5]	72,0 [68,0; 75,5]	69,5 [67,0; 74,0]	71,0 [67,0; 74,5]	$\chi^2 = 9,312$; p=0,054
CD161+(Th17), % от CD4	19,6 [18,2; 20,1]	17,9 [17,3; 19,2]	17,6 [16,7; 18,6]	17,2 [16,4; 17,8]	17,1 [16,2; 18,4]	$\chi^2 = 18,702$; p=0,001
CD161+(Th17), абс	180,0 [176,0; 186,0]	165,0 [163,0;172,0]	164,0 [159,5; 170,5]	166,0 [160,0; 174,0]	168,0 [161,5; 175,5]	$\chi^2 = 16,808$; p=0,002

В ходе анализа полученных данных наблюдалось отсутствие статистически значимых различий в значениях процентного и абсолютного количества Treg-клеток между пациентами, принимающими разные системные агенты, одобренные в рамках настоящего исследования. Однако, также было установлено, что между сравниваемыми выборками пациентов имеются статистически значимые отличия значений индекса PASI, наряду с процентным и абсолютным количеством Th17-лимфоцитов, для которых затем было выполнено попарное сравнение с целью детального изучения уровня статистической значимости имеющихся различий между пациентами, получающими определенные системные препараты (Таблица 6.11).

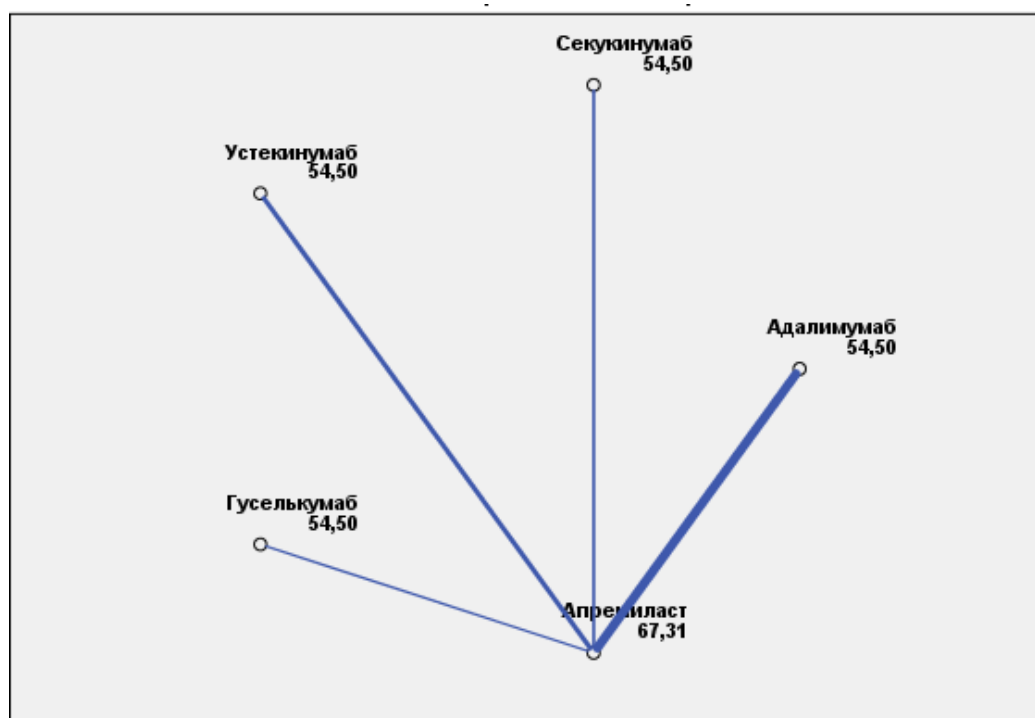
Парный сравнительный анализ индекса PASI позволил установить наличие статистически значимых отличий значений показателя, зафиксированных на 48 неделе наблюдения в подгруппе «PASI \geq 75», между выборкой пациентов, которым был назначен апремиласт, с другими имеющимися выборками, терапия которых включала в себе применение таких препаратов, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб.

Таблица 6.11 – Парное сравнение индекса PASI и значений содержания Th17-клеток в выборках пациентов с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Индекс PASI	Апремиласт	-----	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	-----	1,000	0,028	0,004	0,016
	Адалимумаб		-----	0,411	0,069	0,266
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	-----	0,021	0,001	0,005	0,016
	Адалимумаб		-----	1,000	1,000	1,000
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----

Примечание: *Скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

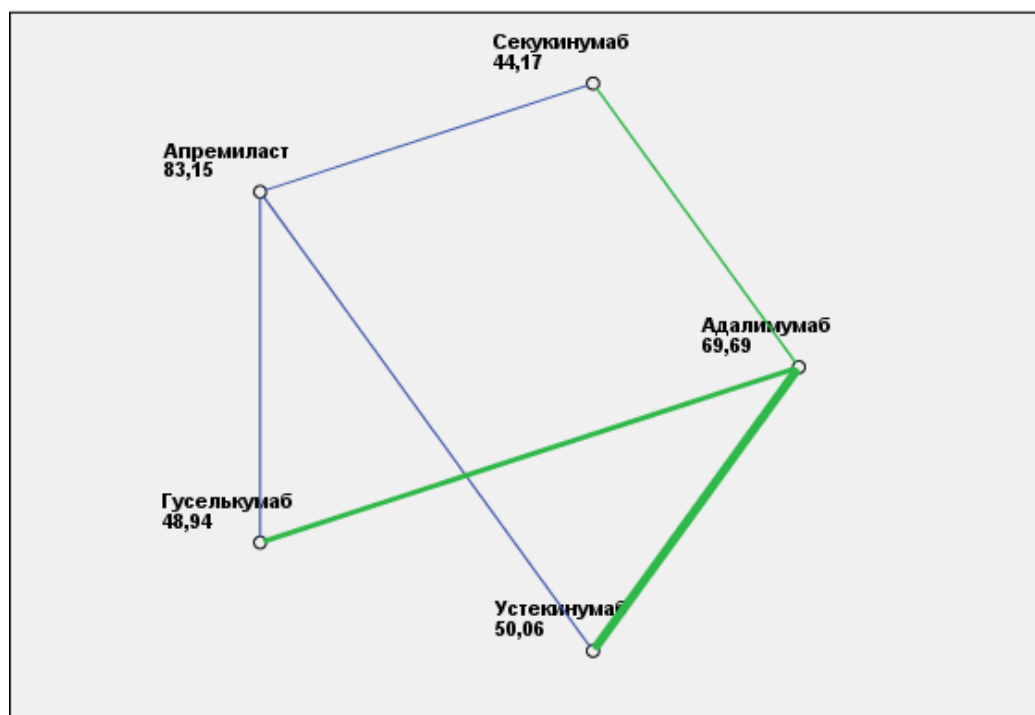
Во всех остальных случаях попарного сравнения выборок пациентов, получавших системную терапию препаратами адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, статистически значимых различий выявлено не было, что наглядно продемонстрировано с помощью сетевой диаграммы с визуальным отражением уровня статистической значимости для каждой пары сравнения на Рисунке 6.3.



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 6.3 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений индекса PASI исследуемых выборок пациентов подгруппы «PASI ≥ 75 »

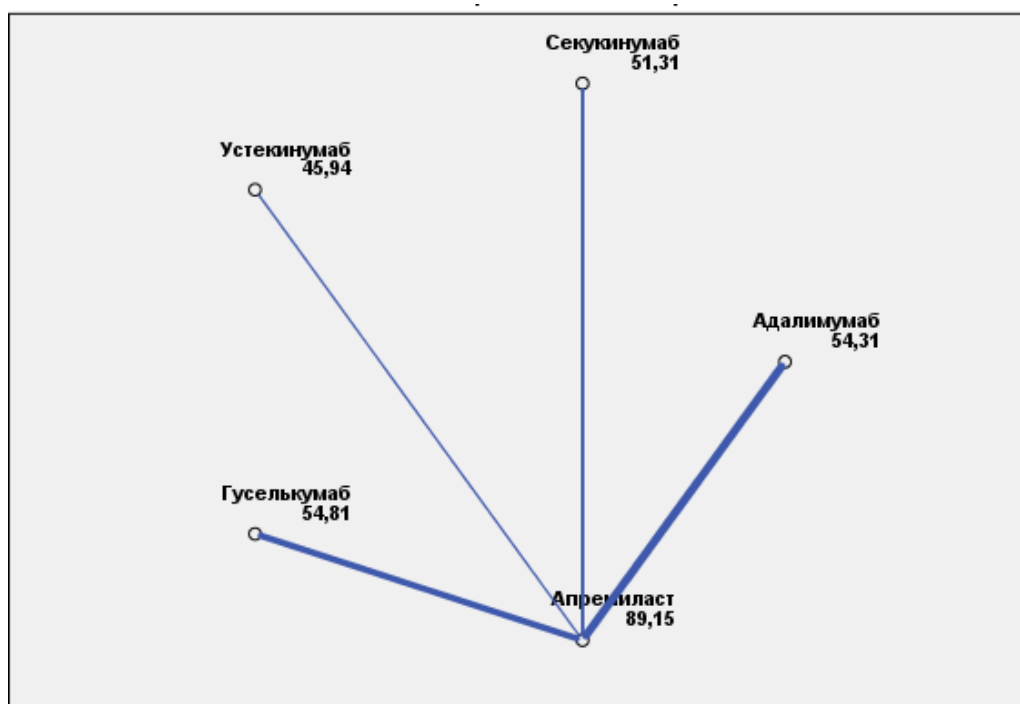
Попарный сравнительный анализ процентного количества Th17-лимфоцитов продемонстрировал наличие статистически значимых различий при сравнении значений, полученных у пациентов, принимавших апремиласт, с выборками пациентов, в терапии которых использовались устекинумаб, секукинумаб или гуселькумаб, тогда как сравнение с выборкой пациентов, которой был назначен препарат адалимумаб – статистически значимых отличий не выявило. Сравнение выборок, получавших в качестве системного лечения такие препараты, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, между собой также установило отсутствие статистически значимых различий в значениях процентного количества Th17-клеток, зафиксированного у пациентов подгруппы «PASI ≥ 75 » в момент отмены системного лечения на 12 месяце наблюдения (Рисунок 6.4).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 6.4 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений процентного количества Th17-клеток исследуемых пациентов подгруппы «PASI ≥ 75 »

По результатам парного сравнения значений абсолютного количества Th17-лимфоцитов была установлена статистически значимая разница между группой пациентов, получающих апремиласт, с пациентами, в терапии которых использовались остальные, используемые в рамках проводимого исследования, системные препараты (адалimumаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб). Попарное сравнение последних между собой не продемонстрировало каких-либо статистически значимых отличий в описанных на 48 неделе терапии значениях исследуемого показателя субпопуляции лимфоцитов подгруппы пациентов «PASI ≥ 75 » (Рисунок 6.5).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 6.5 – Сетевая диаграмма парных сравнений значений абсолютного количества Th17-клеток исследуемых пациентов подгруппы «PASI \geq 75»

На основании вышеуказанных наблюдений можно заключить, что более высокие значения индекса PASI, а также процентного и абсолютного значения Th17-клеток наблюдаются преимущественно у пациентов подгруппы «PASI \geq 75», получавших в течение 12 месяцев препарат апремиласт, по сравнению с остальными пациентами, которым были назначены другие системные агенты.

Статистически значимое постепенное снижение индекса PASI в динамике на фоне продолжающейся системной терапии также наблюдалось и у пациентов подгруппы «PASI \geq 75», получавших апремиласт или адалимумаб, тогда как в случае применения устекинумаба, секукинумаба или гуселькумаба статистически значимых отличий показателей индекса распространенности и тяжести псориаза между 26 и 48 неделями наблюдения выявлено не было – в этих случаях низкие значения индекса PASI сохранялись в течение 22 недель наблюдения (Таблица 6.12).

Таблица 6.12 – Сравнительный анализ индекса PASI подгруппы «PASI \geq 75» в динамике

Параметр	Препарат	26 неделя	48 неделя	р-критерий
Индекс PASI	Апремиласт	1,9 [1,4; 2,7]	1,2 [0,7; 1,6]	0,003
	Адалимумаб	0 [0; 1,6]	0 [0; 0,8]	0,004
	Устекинумаб	0 [0; 0,8]	0 [0; 0,6]	0,317
	Секукинумаб	0 [0; 0,6]	0 [0; 0,4]	0,157
	Гуселькумаб	0 [0; 0,5]	0 [0; 0,3]	0,083

Анализ изменений процентного количества Treg-лимфоцитов подгруппы «PASI \geq 75» в динамике продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы при сравнении значений между 26 и 48 неделями системной терапии вне зависимости от применяемого препарата. Тогда как сравнительный анализ абсолютного количества Treg-клеток указал на статистически значимое увеличение их содержания на фоне дальнейшего лечения у пациентов подгруппы «PASI \geq 75», получавших апремиласт, также наблюдалась некоторая тенденция к увеличению регуляторных Т-клеток с течением времени у пациентов, которым был назначен устекинумаб. В остальных случаях статистически значимых различий при сравнении данной субпопуляции лимфоцитов в динамике обнаружено не было. Оба показателя находились в пределах нормальных значений (Таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Сравнительный анализ абсолютного и процентного количества Treg- лимфоцитов подгруппы «PASI \geq 75» в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	26 неделя	48 неделя	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,6 [7,1; 7,9]	7,6 [7,3; 7,8]	0,134
	Адалимумаб	7,5 [7,3; 8,1]	7,6 [7,4; 7,9]	0,458
	Устекинумаб	7,3 [7,1; 7,8]	7,5 [7,2; 7,8]	0,314
	Секукинумаб	7,3 [7,1; 7,7]	7,3 [7,2; 7,6]	0,828
	Гуселькумаб	7,4 [7,1; 8,0]	7,5 [7,1; 7,7]	0,169
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	68,0 [66,0; 76,0]	71,0 [70,0; 76,0]	0,026
	Адалимумаб	74,0 [68,0; 77,0]	74,0 [73,0; 76,5]	0,154
	Устекинумаб	68,5 [64,5; 76,0]	72,0 [68,0; 75,5]	0,056
	Секукинумаб	70,0 [64,0; 75,0]	69,5 [67,0; 74,0]	0,344
	Гуселькумаб	69,0 [63,0; 76,5]	71,0 [67,0; 74,5]	0,425

Посредством сравнительного анализа значений процентного количества Th17-клеток, полученных на 26 и 48 неделях наблюдения в подгруппе «PASI ≥ 75 », было обнаружено статистически значимое снижение исследуемого показателя к 48 неделе терапии при использовании адалимумаба, устекинумаба, секукинумаба и гуселькумаба. Тогда как в случае применения апремиласта – статистически значимых изменений выявлено не было.

Статистически значимое снижение абсолютного количества Th17-лимфоцитов в подгруппе «PASI ≥ 75 » в динамике на фоне продолжающегося лечения было характерно для пациентов, получавших в качестве препарата системной терапии апреиласт, секукинумаб или гуселькумаб; в остальных случаях статистически значимых различий выявлено не было – сохранялись значения, достигнутые пациентами на 26 неделе лечения. При этом более высокое содержание эффекторных клеток отмечалось в группе приема препарата апреиласт (Таблица 6.14).

Таблица 6.14 – Сравнение значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток в подгруппе «PASI ≥ 75 » в динамике с учетом лечения

Параметр	Препарат	26 неделя	48 неделя	р-критерий
CD161+ (Th17), % от CD4	Апреиласт	19,9 [18,5; 20,4]	19,6 [18,2; 20,1]	0,072
	Адалимумаб	18,4 [17,7; 19,8]	17,9 [17,3; 19,2]	0,002
	Устекинумаб	17,9 [16,8; 19,1]	17,6 [16,7; 18,6]	0,021
	Секукинумаб	17,2 [16,6; 18,2]	17,2 [16,4; 17,8]	0,035
	Гуселькумаб	17,8 [16,8; 20,0]	17,1 [16,2; 18,4]	0,001
CD161+ (Th17), абс	Апреиласт	184,0 [183,0; 191,0]	180,0 [176,0; 186,0]	0,032
	Адалимумаб	163,0 [158,0; 171,0]	165,0 [163,0; 172,0]	0,518
	Устекинумаб	166,5 [162,0; 175,0]	164,0 [159,5; 170,5]	0,227
	Секукинумаб	172,5 [165,0; 176,0]	166,0 [160,0; 174,0]	0,008
	Гуселькумаб	172,0 [162,5; 182,5]	168,0 [161,5; 175,5]	0,001

Сравнительная оценка референсных интервалов исследуемых иммунологических показателей со значениями, полученными у пациентов с псориазом на 12 месяце системного лечения из подгруппы, достигшей за 16 недель терапии снижения индекса PASI на 75% или больше от первоначального значения, продемонстрировала отсутствие статистически значимых отличий, как

в отношении абсолютного и процентного количества Th17-клеток, так и относительно абсолютного и процентного количества Treg-клеток: во всех случаях значения показателей клеточного иммунитета пациентов подгруппы «PASI \geq 75» соответствовали нормальным (Таблица 6.15).

Таблица 6.15 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 48 неделе наблюдения подгруппы «PASI \geq 75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	48 неделя	Контрольная группа	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,6 [7,3; 7,8]	7,6 [6,9; 8,3]	0,824
	Адалимумаб	7,6 [7,4; 7,9]		0,992
	Устекинумаб	7,5 [7,2; 7,8]		0,682
	Секукинумаб	7,3 [7,2; 7,6]		0,336
	Гуселькумаб	7,5 [7,1; 7,7]		0,383
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	71,0 [70,0; 76,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,804
	Адалимумаб	74,0 [73,0; 76,5]		0,258
	Устекинумаб	72,0 [68,0; 75,5]		0,787
	Секукинумаб	69,5 [67,0; 74,0]		0,663
	Гуселькумаб	71,0 [67,0; 74,5]		0,886
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	19,6 [18,2; 20,1]	17,5 [15,9; 20,1]	0,099
	Адалимумаб	17,9 [17,3; 19,2]		0,394
	Устекинумаб	17,6 [16,7; 18,6]		0,896
	Секукинумаб	17,2 [16,4; 17,8]		0,464
	Гуселькумаб	17,1 [16,2; 18,4]		0,643
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	180,0 [176,0; 186,0]	173,0 [157,0; 186,0]	0,222
	Адалимумаб	165,0 [163,0; 172,0]		0,306
	Устекинумаб	164,0 [159,5; 170,5]		0,103
	Секукинумаб	166,0 [160,0; 174,0]		0,165
	Гуселькумаб	168,0 [161,5; 175,5]		0,246

6.2 Анализ профиля безопасности применяемых препаратов за 12 месяцев наблюдения

Характеристика нежелательных лекарственных реакций, установленных в течение 22 недель наблюдения (с 26 по 48 неделю лечения), в обеих подгруппах («PASI <75» и «PASI ≥75») приведена в Таблице 6.16.

Таблица 6.16 – Зарегистрированные нежелательные реакции с 26 по 48 неделю терапии

Нежелательная реакция, абс. (%)	Группа №1 (апремиласт, n=31)	Группа №2 (адалимумаб, n=33)	Группа №3 (устекинумаб, n=31)	Группа №4 (секукинумаб, n=34)	Группа №5 (гуселькумаб, n=33)
Диарея	3 (9,6)	1 (3,0)	1 (3,2)	2 (5,8)	1 (3,0)
Тошнота	4 (12,9)	2 (6,0)	-	-	-
Боль в области живота	4 (12,9)	2 (6,0)	2 (6,4)	1 (2,9)	1 (3,0)
Головная боль	5 (16,1)	2 (6,0)	1 (3,2)	2 (5,8)	2 (6,0)
ИВДП	2 (6,4)	5 (15,1)	1 (3,2)	2 (5,8)	2 (6,0)
Бактериальная инфекция кожи	-	-	2 (6,4)	1 (2,9)	-
Герпетическая инфекция	1 (3,2)	-	-	3 (8,8)	-
Реакция в месте инъекции препарата	-	2 (6,0)	1 (3,2)	-	1 (3,0)
Повышение печеночных трансаминаз	1 (3,2)	3 (9,1)	-	-	-
Примечание: ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей (в том числе назофарингит).					

Серьезных нежелательных явлений, требующих полную, постоянную отмену системного агента и исключение пациента из исследования, за данный временной интервал не было зарегистрировано.

Временная отмена терапии была произведена в единичных случаях развития инфекций верхних дыхательных путей: на весь период болезни при использовании апремиласта, требующего ежедневный прием, а также отмены очередной плановой инъекции генно-инженерных биологических препаратов в

случае наличия симптомов инфекционного заболевания. При этом на полное разрешение симптомов респираторной инфекции, как правило, требовалось в 6 [4; 7] дней.

Эпизоды герпетической инфекции купировались незамедлительным (при появлении первых симптомов и высыпаний) приемом противовирусных средств с противогерпетической активностью для перорального (системного) применения – временная отмена приема системного агента не требовалась. Повышение уровня печеночных ферментов во всех случаях не достигало более трех норм и не сочеталось с повышением уровня общего билирубина, поэтому также не требовало временной отмены препарата – в таких случаях пациенту назначался курс гепатопротекторных средств.

Помимо этого, в подгруппе «PASI <75» у 7 (13,7%) из 51 пациентов на фоне проведения повторного курса ФТЛ было зарегистрировано развитие преходящей эритемы, сопровождающейся чувством жжения и ксерозом кожи. В таких случаях пациентам, как и ранее, было рекомендовано местное использование индифферентных увлажняющих средства в форме крема, при этом физиотерапевтом производилась коррекция дозы облучения, согласно клиническим рекомендациям и официальным руководствам.

Все указанные нежелательные лекарственные реакции регрессировали без развития осложнений, самостоятельно или на фоне симптоматической/этиотропной терапии, использование которой не противоречило протоколу исследования и не оказывало влияния на исследуемые показатели клеточного иммунитета.

Следующим этапом был анализ общего профиля безопасности за весь период получения пациентами системной терапии с вычислением коэффициента отношения шансов репортирования (ROR) для каждой из комбинаций «лекарственное средство – нежелательное явление» («ЛС–НЯ»), имеющих наибольшее число зарегистрированных случаев. Данные обо всех нежелательных явлениях, зафиксированных за 12 месяцев терапии у пациентов обеих подгрупп

(«PASI <75» и «PASI ≥75»), были суммированы и приведены в единой Таблице 6.17.

Таблица 6.17 – Количество всех зарегистрированных нежелательные реакции за 12 месяцев системной терапии в зависимости от получаемого препарата

Нежелательная реакция, абс.	Группа №1 (апремиласт)	Группа №2 (адалимумаб)	Группа №3 (устекинумаб)	Группа №4 (секукинумаб)	Группа №5 (гуселькумаб)
Диарея	16	2	1	3	1
Тошнота	13	4	1	2	1
Боль в области живота	12	3	4	2	2
Головная боль	12	5	3	5	6
ИВДП	5	10	2	5	6
Бактериальная инфекция кожи	-	-	2	2	-
Герпетическая инфекция	2	-	-	4	-
Реакция в месте инъекции препарата	-	4	2	2	3
Повышение печеночных трансаминаз	1	5	-	1	-

Примечание: ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей (в том числе назофарингит).

Наиболее значимыми потенциальными статистическими сигналами, соответствующими описанным ранее критериям, были следующие комбинации «ЛС–НЯ»:

- «Секукинумаб – герпетическая инфекция» – 4 случая (ROR=11,636; 95% ДИ 2,008-67,409), вероятность наступления данного нежелательного события в 11,6 раз выше при приеме секукинумаба по сравнению с другими лекарственными средствами;
- «Адалимумаб – повышение печеночных трансаминаз» – 5 случаев (ROR=10,625; 95% ДИ 1,959-57,624), вероятность развития НЯ в 10,6 раз выше у пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с остальными исследуемыми лекарственными средствами;

- «Апремиласт – диарея» – 16 случаев (ROR=4,368; 95% ДИ 1,674-11,392), риск наступления НЯ в 4,3 раза выше при назначении апремиласта по сравнению с другими системными препаратами;
- «Апремиласт – тошнота» – 13 случаев (ROR=2,877; 95% ДИ 1,113-7,434), риск наступления исследуемого НЯ в 2,8 раза выше у пациентов, получавших в качестве системной терапии препарат апремиласт, по сравнению с другими лекарственными средствами;
- «Адалимумаб – инфекции верхних дыхательных путей» – 10 случаев (ROR=2,464; 95% ДИ 1,008-6,021), вероятность развития инфекции верхних дыхательных путей в 2,4 раза выше в случае назначения пациенту адалимумаба, чем при использовании других лекарственных средств, применяемых в рамках данного исследования.

Все выявленные НЯ были отнесены к предвиденным (включены в инструкцию по медицинскому применению ЛС или имеются данные мировой научной литературы). Также стоит отметить, что за весь период проводимого исследования (12 месяцев лечения и 12 месяцев наблюдения после отмены системных агентов) ни у одного из пациентов не было зарегистрировано развития онкологической патологии: лимфопролиферативных заболеваний и/или злокачественных новообразований. Из чего можно сделать вывод, что все используемые в рамках исследования препараты в целом имели благоприятный долгосрочный профиль безопасности.

6.3 Анализ иммунологических показателей, зарегистрированных при установлении факта рецидива заболевания

После отмены системной терапии и ФТЛ за пациентами обеих подгрупп («PASI <75» и «PASI ≥75») проводилось дальнейшее наблюдение в течение последующих 12 месяцев, в ходе которых отслеживался момент наступления обострения заболевания с одномоментным определением и регистрацией исследуемых иммунологических показателей (процентное и абсолютное

количество Treg-, а также Th17-лимфоцитов), наряду с проведением сравнительного анализа (Таблица 6.18).

Таблица 6.18 – Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета, зафиксированных в момент установления рецидива заболевания

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	7,0 [6,7; 7,5]	6,9 [6,6; 7,2]	0,767
	2	Адалимумаб	7,1 [6,5; 8,3]	7,3 [6,7; 7,6]	0,782
	3	Устекинумаб	6,7 [6,4; 7,8]	7,4 [6,9; 7,8]	0,444
	4	Секукинумаб	7,3 [6,3; 8,3]	7,3 [6,8; 7,5]	0,827
	5	Гуселькумаб	7,2 [6,7; 7,5]	7,2 [6,9; 7,7]	0,699
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	65,0 [55,0; 67,0]	64,0 [61,0; 70,0]	0,622
	2	Адалимумаб	67,0 [58,0; 76,5]	69,0 [63,0; 73,0]	0,956
	3	Устекинумаб	68,0 [51,5; 70,5]	68,5 [62,5; 74,5]	0,341
	4	Секукинумаб	63,5 [59,5; 77,5]	65,5 [59,0; 71,0]	0,952
	5	Гуселькумаб	62,0 [60,0; 68,0]	67,0 [62,5; 77,0]	0,281
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	25,2 [24,1; 25,8]	22,8 [22,5; 23,6]	<0,001
	2	Адалимумаб	25,0 [24,3; 26,1]	22,1 [21,6; 22,7]	<0,001
	3	Устекинумаб	25,9 [25,0; 26,6]	22,5 [22,0; 23,8]	<0,001
	4	Секукинумаб	25,5 [24,0; 27,1]	22,4 [21,9; 22,9]	<0,001
	5	Гуселькумаб	25,7 [24,7; 27,3]	22,8 [22,3; 23,4]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	252,5 [233,0; 263,0]	215,0 [209,0; 221,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	247,0 [237,5; 263,5]	208,0 [197,0; 220,5]	<0,001
	3	Устекинумаб	248,0 [238,0; 260,5]	206,5 [200,0; 222,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	242,5 [223,5; 259,0]	203,5 [200,5; 213,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	243,5 [232,0; 268,0]	211,0 [203,5; 220,0]	<0,001

Так, в ходе сравнительного анализа показателей клеточного иммунитета, полученных в момент рецидива заболевания, между исследуемыми подгруппами не было установлено статистически значимых отличий значений абсолютного и процентного количества регуляторных T- клеток. Тогда как сравнительная оценка показателя абсолютного и процентного количества Th17-клеток, напротив, продемонстрировала наличие статистически значимой разницы зарегистрированных в момент обострения заболевания значений между подгруппами, при этом более высокое содержание описываемой субпопуляции лимфоцитов (как абсолютного, так и процентного количества) было характерно для подгруппы пациентов, которые ранее не достигли снижения значений

первоначального индекса PASI равного 75% или более на 16 неделе лечения («PASI <75»).

Сравнение иммунологических показателей внутри исследуемой подгруппы «PASI <75» продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между выборками пациентов, сформированными в зависимости от ранее получаемого системного агента (Таблица 6.19).

Таблица 6.19 – Сравнение иммунологических показателей на момент обострения в зависимости от получаемой ранее терапии в подгруппе «PASI <75»

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=18)	Адалимумаб (n=12)	Устекинумаб (n=7)	Секукинумаб (n=8)	Гуселькумаб (n=6)	Критерии
CD127-(Treg), % от CD4	7,0 [6,7; 7,5]	7,1 [6,5; 8,3]	6,7 [6,4; 7,8]	7,3 [6,3; 8,3]	7,2 [6,7; 7,5]	$\chi^2 = 0,408$; p=0,982
CD127-(Treg), абс	65,0 [55,0; 67,0]	67,0 [58,0; 76,5]	68,0 [51,5; 70,5]	63,5 [59,5; 77,5]	62,0 [60,0; 68,0]	$\chi^2 = 1,032$; p=0,905
CD161+(Th17), % от CD4	25,2 [24,1; 25,8]	25,0 [24,3; 26,1]	25,9 [25,0; 26,6]	25,5 [24,0; 27,1]	25,7 [24,7; 27,3]	$\chi^2 = 1,639$; p=0,802
CD161+(Th17), абс	252,5 [233,0; 263,0]	247,0 [237,5; 263,5]	248,0 [238,0; 260,5]	242,5 [223,5; 259,0]	243,5 [232,0; 268,0]	$\chi^2 = 1,444$; p=0,836

Эти наблюдения были также справедливы и в отношении пациентов подгруппы «PASI \geq 75», данные на момент обострения которых отражены в Таблице 6.20 (отсутствие статистически значимой разницы между выборками пациентов, распределенных в зависимости от применяемого ранее системного лечения, внутри подгруппы).

Таблица 6.20 – Сравнение иммунологических показателей на момент обострения в зависимости от получаемой ранее терапии в подгруппе «PASI \geq 75»

Параметр Me [Q1; Q3]	Апремиласт (n=13)	Адалимумаб (n=21)	Устекинумаб (n=24)	Секукинумаб (n=26)	Гуселькумаб (n=27)	Критерии
CD127-(Treg), % от CD4	6,9 [6,6; 7,2]	7,3 [6,7; 7,6]	7,4 [6,9; 7,8]	7,3 [6,8; 7,5]	7,2 [6,9; 7,7]	$\chi^2 = 3,584$; p=0,465
CD127-(Treg), абс	64,0 [61,0; 70,0]	69,0 [63,0; 73,0]	68,5 [62,5; 74,5]	65,5 [59,0; 71,0]	67,0 [62,5; 77,0]	$\chi^2 = 2,618$; p=0,624
CD161+(Th17), % от CD4	22,8 [22,5; 23,6]	22,1 [21,6; 22,7]	22,5 [22,0; 23,8]	22,4 [21,9; 22,9]	22,8 [22,3; 23,4]	$\chi^2 = 8,261$; p=0,082
CD161+(Th17), абс	215,0 [209,0; 221,0]	208,0 [197,0; 220,5]	206,5 [200,0; 222,5]	203,5 [200,5; 213,0]	211,0 [203,5; 220,0]	$\chi^2 = 7,140$; p=0,129

Сравнительный анализ иммунологических показателей в динамике (между значениями, полученными в момент отмены терапии и на момент обострения) в подгруппе пациентов «PASI <75» установил статистически значимые различия абсолютного и процентного количества Treg-клеток в выборке пациентов, которым был назначен апремиласт, при этом в момент обострения уровень указанных клеток был ниже, чем на момент отмены терапии (48 нед.). Анализ в динамике абсолютного и процентного количества Th17-клеток во всех случаях назначенной терапии продемонстрировал статистически значимо более высокие значения на момент обострения по сравнению со значениями на 48 неделе наблюдения (Таблица 6.21).

Таблица 6.21 – Сравнительный анализ иммунологических показателей подгруппы «PASI <75» в динамике с учетом ранее получаемого лечения

Параметр	Препарат	48 неделя	В момент обострения	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,5 [7,2; 8,1]	7,0 [6,7; 7,5]	0,001
	Адалимумаб	7,4 [7,1; 8,3]	7,1 [6,5; 8,3]	0,125
	Устекинумаб	7,2 [6,8; 7,3]	6,7 [6,4; 7,8]	0,611
	Секукинумаб	7,3 [6,9; 8,1]	7,3 [6,3; 8,3]	0,441
	Гуселькумаб	7,3 [6,8; 7,4]	7,2 [6,7; 7,5]	0,671
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	71,0 [68,0; 74,0]	65,0 [55,0; 67,0]	<0,001
	Адалимумаб	71,5 [66,0; 77,0]	67,0 [58,0; 76,5]	0,059
	Устекинумаб	63,0 [60,0; 65,0]	68,0 [51,5; 70,5]	0,799
	Секукинумаб	69,0 [61,5; 77,5]	63,5 [59,5; 77,5]	0,232
	Гуселькумаб	68,5 [67,0; 77,0]	62,0 [60,0; 68,0]	0,068
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	21,1 [19,7; 22,3]	25,2 [24,1; 25,8]	<0,001
	Адалимумаб	18,8 [17,9; 20,9]	25,0 [24,3; 26,1]	0,002
	Устекинумаб	18,7 [18,4; 20,2]	25,9 [25,0; 26,6]	0,018
	Секукинумаб	19,2 [18,3; 21,0]	25,5 [24,0; 27,1]	0,012
	Гуселькумаб	20,3 [18,1; 20,9]	25,7 [24,7; 27,3]	0,027
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	195,0 [185,0; 205,0]	252,5 [233,0; 263,0]	<0,001
	Адалимумаб	189,5 [170,5; 205,0]	247,0 [237,5; 263,5]	0,002
	Устекинумаб	179,0 [175,5; 185,0]	248,0 [238,0; 260,5]	0,019
	Секукинумаб	182,0 [175,0; 189,5]	242,5 [223,5; 259,0]	0,011
	Гуселькумаб	185,0 [179,0; 190,0]	243,5 [232,0; 268,0]	0,028

Результаты проведенного сравнительного анализа значений исследуемых показателей клеточного иммунитета в динамике в подгруппе «PASI \geq 75» приведены в Таблице 6.22.

Таблица 6.22 – Сравнительный анализ иммунологических показателей подгруппы «PASI \geq 75» в динамике с учетом ранее получаемого лечения

Параметр	Препарат	48 неделя	В момент обострения	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,6 [7,3; 7,8]	6,9 [6,6; 7,2]	0,001
	Адалимумаб	7,6 [7,4; 7,9]	7,3 [6,7; 7,6]	0,001
	Устекинумаб	7,5 [7,2; 7,8]	7,4 [6,9; 7,8]	0,043
	Секукинумаб	7,3 [7,2; 7,6]	7,3 [6,8; 7,5]	0,026
	Гуселькумаб	7,5 [7,1; 7,7]	7,2 [6,9; 7,7]	0,157
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	71,0 [70,0; 76,0]	64,0 [61,0; 70,0]	0,001
	Адалимумаб	74,0 [73,0; 76,5]	69,0 [63,0; 73,0]	0,003
	Устекинумаб	72,0 [68,0; 75,5]	68,5 [62,5; 74,5]	0,045
	Секукинумаб	69,5 [67,0; 74,0]	65,5 [59,0; 71,0]	0,002
	Гуселькумаб	71,0 [67,0; 74,5]	67,0 [62,5; 77,0]	0,065
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	19,6 [18,2; 20,1]	22,8 [22,5; 23,6]	0,001
	Адалимумаб	17,9 [17,3; 19,2]	22,1 [21,6; 22,7]	<0,001
	Устекинумаб	17,6 [16,7; 18,6]	22,5 [22,0; 23,8]	<0,001
	Секукинумаб	17,2 [16,4; 17,8]	22,4 [21,9; 22,9]	<0,001
	Гуселькумаб	17,1 [16,2; 18,4]	22,8 [22,3; 23,4]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	180,0 [176,0; 186,0]	215,0 [209,0; 221,0]	0,001
	Адалимумаб	165,0 [163,0; 172,0]	208,0 [197,0; 220,5]	<0,001
	Устекинумаб	164,0 [159,5; 170,5]	206,5 [200,0; 222,5]	<0,001
	Секукинумаб	166,0 [160,0; 174,0]	203,5 [200,5; 213,0]	<0,001
	Гуселькумаб	168,0 [161,5; 175,5]	211,0 [203,5; 220,0]	<0,001

Так, были установлены статистически значимые различия значений, зафиксированных в момент отмены терапии (48 неделя наблюдения), с теми, что были получены в последующем в момент установления рецидива заболевания, при сравнении абсолютного и процентного количества Th17- лимфоцитов во всех случаях назначенной системной терапии, как и при сравнении абсолютного и процентного количества регуляторных Т-клеток у пациентов, ранее получавших такие системные агенты, как апремиласт, адалимумаб, устекинумаб и секукинумаб (в случае предшествующего получения пациентом препарата гуселькумаб – статистически значимых различий выявлено не было). При этом

уровень субпопуляции Th17-лимфоцитов был выше в момент обострения заболевания по сравнению с содержанием клеток на 48 неделе наблюдения; тогда как уровень Treg-клеток был, напротив, ниже, чем их содержание, установленное в момент отмены системной терапии.

Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета подгруппы «PASI <75», полученных на момент установления факта обострения, с соответствующими референсными значениями представлен в Таблице 6.23.

Таблица 6.23 – Сравнение значений иммунологических показателей подгруппы «PASI <75» при рецидиве заболевания с референсными интервалами

Параметр	Препарат	В момент обострения	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,0 [6,7; 7,5]	7,6 [6,9; 8,3]	0,016
	Адалимумаб	7,1 [6,5; 8,3]		0,342
	Устекинумаб	6,7 [6,4; 7,8]		0,172
	Секукинумаб	7,3 [6,3; 8,3]		0,332
	Гуселькумаб	7,2 [6,7; 7,5]		0,159
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	65,0 [55,0; 67,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,022
	Адалимумаб	67,0 [58,0; 76,5]		0,554
	Устекинумаб	68,0 [51,5; 70,5]		0,199
	Секукинумаб	63,5 [59,5; 77,5]		0,635
	Гуселькумаб	62,0 [60,0; 68,0]		0,217
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	25,2 [24,1; 25,8]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	25,0 [24,3; 26,1]		<0,001
	Устекинумаб	25,9 [25,0; 26,6]		<0,001
	Секукинумаб	25,5 [24,0; 27,1]		<0,001
	Гуселькумаб	25,7 [24,7; 27,3]		<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	252,5 [233,0; 263,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	247,0 [237,5; 263,5]		<0,001
	Устекинумаб	248,0 [238,0; 260,5]		<0,001
	Секукинумаб	242,5 [223,5; 259,0]		<0,001
	Гуселькумаб	243,5 [232,0; 268,0]		<0,001

Полученные в ходе сравнительного анализа данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между значениями контрольной здоровой группы, принятыми за референсный интервал, и значениями абсолютного и процентного количества Th17-лимфоцитов у пациентов подгруппы «PASI <75», страдающих псориазом, во время рецидива заболевания. При этом

последние демонстрируют более высокие значения показателей по сравнению с установленной нормой. В случае же сравнения референсных значений с уровнями абсолютного и процентного количества регуляторных Т-клеток статистически значимые более низкие значения описываемой субпопуляции лимфоцитов наблюдаются только у пациентов, получавших ранее в качестве системной терапии препарат апремиласт, остальные выборки пациентов, которым ранее были назначены такие системные агенты, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, статистически значимой разницы не продемонстрировали.

Таблица 6.24 демонстрирует результаты сравнительного анализа показателей клеточного иммунитета подгруппы «PASI \geq 75», полученных у пациентов во время обострения псориаза, с соответствующими референсными интервалами, установленными на основании данных здоровой группы контроля.

Таблица 6.24 – Сравнение значений иммунологических показателей подгруппы «PASI \geq 75» при рецидиве заболевания с референсными интервалами

Параметр	Препарат	В момент обострения	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	6,9 [6,6; 7,2]	7,6 [6,9; 8,3]	0,007
	Адалимумаб	7,3 [6,7; 7,6]		0,035
	Устекинумаб	7,4 [6,9; 7,8]		0,161
	Секукинумаб	7,3 [6,8; 7,5]		0,063
	Гуселькумаб	7,2 [6,9; 7,7]		0,150
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	64,0 [61,0; 70,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,088
	Адалимумаб	69,0 [63,0; 73,0]		0,368
	Устекинумаб	68,5 [62,5; 74,5]		0,413
	Секукинумаб	65,5 [59,0; 71,0]		0,124
	Гуселькумаб	67,0 [62,5; 77,0]		0,507
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	22,8 [22,5; 23,6]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	22,1 [21,6; 22,7]		<0,001
	Устекинумаб	22,5 [22,0; 23,8]		<0,001
	Секукинумаб	22,4 [21,9; 22,9]		<0,001
	Гуселькумаб	22,8 [22,3; 23,4]		<0,001

Продолжение Таблицы 6.24

CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	215,0 [209,0; 221,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	208,0 [197,0; 220,5]		<0,001
	Устекинумаб	206,5 [200,0; 222,5]		<0,001
	Секукинумаб	203,5 [200,5; 213,0]		<0,001
	Гуселькумаб	211,0 [203,5; 220,0]		<0,001

В этом случае также были выявлены статистически значимо более высокие уровни абсолютного и процентного количества Th17- лимфоцитов у пациентов с псориазом во время обострения независимо от получаемой ранее системной терапии по сравнению с установленными в ходе исследования референсными интервалами. При сравнении значений абсолютного количества регуляторных Т-лимфоцитов с интервалами, принятыми за норму, во всех представленных случаях не было обнаружено статистически значимой разницы. Тогда как сравнение референсных интервалов с полученными в момент обострения значениями процентного количества Treg-клеток выявило статистически значимую разницу в выборках пациентов, получавших ранее такие системные препараты, как апремиласт и адалимумаб; в остальных выборках пациентов, распределенных по получаемому ранее системному агенту, отличия были статистически не значимыми.

Представленные выше наблюдения демонстрируют, что наступление рецидива заболевания соответствует определенным изменениям иммунологических показателей в динамике: увеличению уровня Th17-лимфоцитов и снижению количества Treg-клеток, выраженность изменений которых напрямую зависит от множества статистически значимых факторов, приведенных в Таблице 6.25.

Таблица 6.25 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей клеточного иммунитета, полученных на момент регистрации обострения заболевания, с другими имеющимися параметрами

Показатель клеточного иммунитета (рецидив) Зависимость от параметра	CD 127- (Treg), % от CD4	CD 127- (Treg), абс	CD161+ (Th17), % от CD4	CD161+(Th17), абс
CD 127- (Treg), % от CD4 (в момент инициации)	rs= 0,787; p<0,001	rs= 0,694; p<0,001	rs= -0,071; p=0,371	rs= -0,042; p=0,592
CD 127- (Treg), абс (в момент инициации)	rs= 0,650; p<0,001	rs= 0,686; p<0,001	rs= -0,142; p=0,071	rs= -0,123; p=0,119
CD161+ (Th17), % от CD4 (в момент инициации)	rs= -0,017; p=0,830	rs= -0,021; p=0,793	rs= 0,837; p<0,001	rs= 0,815; p<0,001
CD161+ (Th17), абс (в момент инициации)	rs= 0,080; p=0,312	rs= 0,089; p=0,263	rs= 0,799; p<0,001	rs= 0,818; p<0,001
CD 127- (Treg), % от CD4 (на 16 неделе терапии)	rs= 0,785; p<0,001	rs= 0,675; p<0,001	rs= -0,094; p=0,237	rs= -0,049; p=0,539
CD 127- (Treg), абс (на 16 неделе терапии)	rs= 0,650; p<0,001	rs= 0,698; p<0,001	rs= -0,174; p=0,027	rs= -0,134; p=0,090
CD161+ (Th17), % от CD4 (на 16 неделе терапии)	rs= -0,045; p=0,566	rs= -0,049; p=0,536	rs= 0,806; p<0,001	rs= 0,840; p<0,001
CD161+ (Th17), абс (на 16 неделе терапии)	rs= -0,028; p=0,723	rs= -0,038; p=0,632	rs= 0,817; p<0,001	rs= 0,848; p<0,001
Индекс PASI (в момент инициации)	rs= -0,090; p=0,256	rs= -0,101; p=0,199	rs= 0,823; p<0,001	rs= 0,806; p<0,001
Индекс PASI (на 16 неделе терапии)	rs= -0,137; p=0,081	rs= -0,137; p=0,083	rs= 0,785; p<0,001	rs= 0,842; p<0,001
Достижение улучшения индекса PASI $\geq 75\%$ на 16 неделе лечения	rs=0,079; p=0,317	rs=0,122; p=0,121	rs= -0,727; p<0,001	rs= -0,744; p<0,001
Возраст, лет	rs= 0,036; p=0,647	rs= 0,057; p=0,472	rs= 0,214; p=0,006	rs= 0,218; p=0,005
Возраст манифестации заболевания, лет	rs=0,193; p=0,014	rs=0,198; p=0,012	rs= -0,432; p<0,001	rs= -0,411; p<0,001
Стаж болезни, лет	rs= -0,162; p=0,039	rs= -0,124; p=0,115	rs= 0,770; p<0,001	rs= 0,744; p<0,001
Отягощенный анамнез	rs= -0,189; p=0,016	rs= -0,189; p=0,016	rs= 0,724; p<0,001	rs= 0,712; p<0,001

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

В результате корреляционного анализа была обнаружена статистически значимая сильная положительная взаимосвязь процентного и абсолютного количества Трег-клеток, полученных во время обострения заболевания, со

значениями данной субпопуляции иммунных клеток, зарегистрированных на момент инициации системной терапии и на 16 неделе наблюдения. Остальные факторы не имели какой-либо статистически значимой связи с изменением содержания регуляторных Т-лимфоцитов. Анализ процентного и абсолютного количества Th17-клеток, значения которых были зафиксированы при установлении факта рецидива псориаза, выявил наличие статистически значимой положительной корреляционной очень сильной связи со значениями данной субпопуляции, полученными в предыдущие временные точки исследования (на 0 и 16 неделях наблюдения). Уровни процентного и абсолютного количества Th17-клеток, определенных в момент рецидива заболевания, также имели статистически значимую очень сильную положительную взаимосвязь со значениями индекса PASI как в момент инициации терапии, так и на 16 неделе лечения системными агентами. Более того, была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь высокой силы описываемой субпопуляции лимфоцитов (абсолютное и процентное количество) с фактом достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 на 16 неделе терапии. Кроме того, значения процентного и абсолютного количества Th17-клеток, установленных на момент обострения, имели статистически значимую корреляционную связь различной силы и направленности со следующими параметрами включенных в исследование пациентов: с возрастом пациента (незначительная положительная связь), возрастом манифестации заболевания (отрицательная взаимосвязь средней силы), а также с продолжительностью стажа болезни и фактом наличия отягощенного анамнеза (положительная корреляционная связь высокой силы).

Из чего можно сделать вывод, что более высокие значения процентного и абсолютного количества Th17-клеток при обострении вульгарного псориаза наблюдаются у пациентов, имеющих изначально более высокие значения данной субпопуляции лимфоцитов и индекса PASI как до назначения системной терапии, так и на фоне продолжительного лечения системными препаратами, это справедливо и в отношении пациентов, не достигших к 16 неделе лечения

улучшения индекса PASI 75, а также лиц, имеющих отягощенный семейный анамнез, длительный стаж заболевания и раннюю манифестацию псориаза.

6.4 Оценка продолжительности ремиссии после отмены системного лечения

Длительность достигнутой ремиссии (промежуток времени от отмены лечения на 48 неделе наблюдения до момента установления рецидива заболевания) статистически отличалась ($p < 0,001$) и зависела от получаемого системного агента. Так, у пациентов, получавших апремиласт медиана общей продолжительности безрецидивного периода составила 7,0 [5,0; 8,5] недель, адалимумаб – 18,0 [15,0; 19,0], устекинумаб – 29,0 [24,5; 34,5], секукинумаб – 25,0 [23,0; 27,0], гумелькумаб – 34,0 [29,0; 38,0] (Рисунок 6.6).

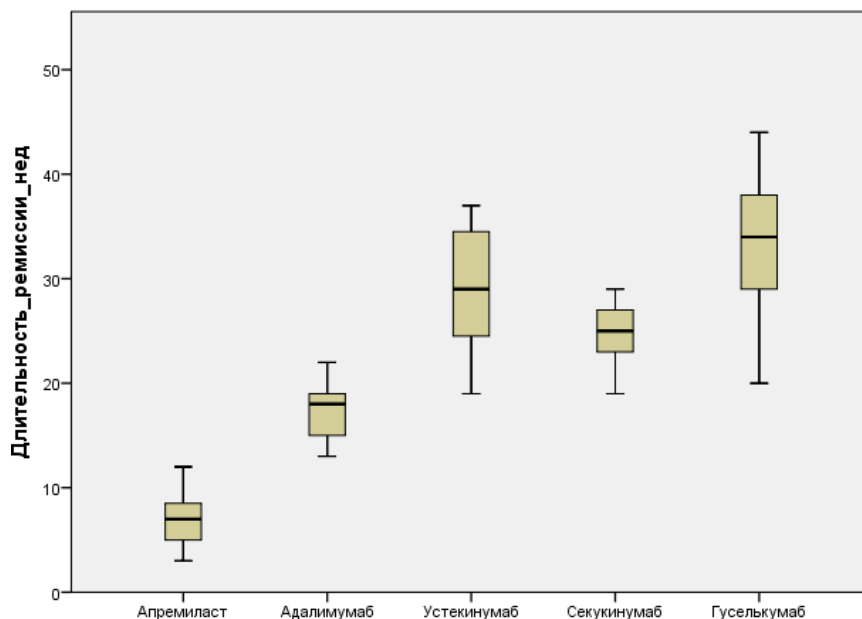


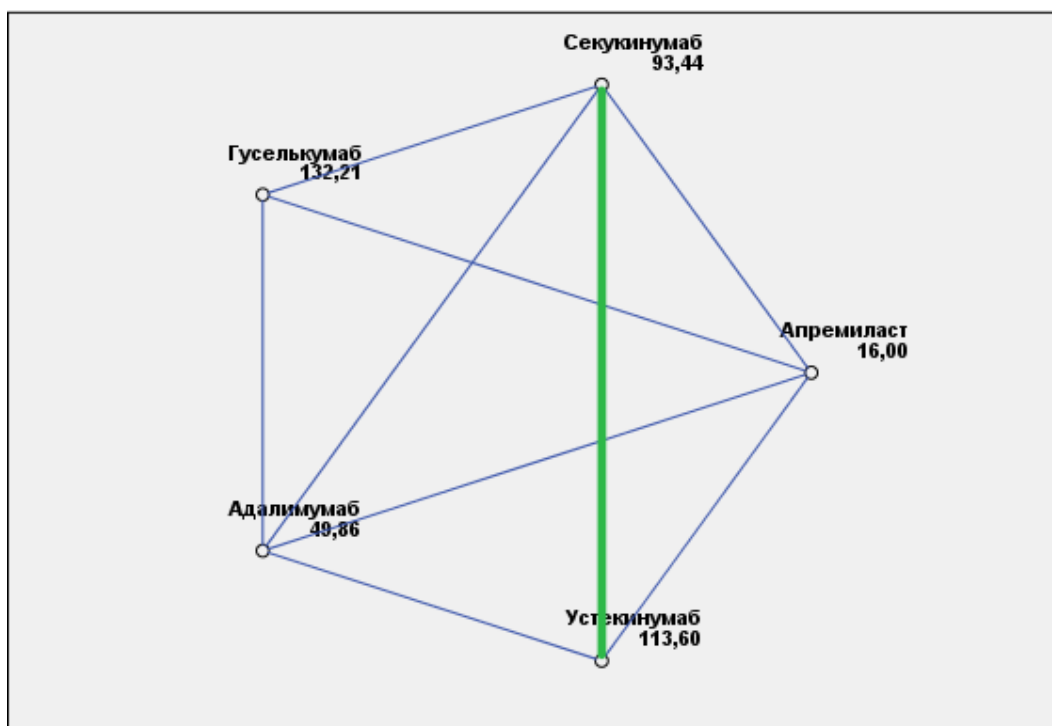
Рисунок 6.6 – Общая длительность периода ремиссии в зависимости от получаемого системного лечения

Детальный попарный сравнительный анализ достигнутых временных интервалов ремиссии заболевания после отмены назначений продемонстрировал следующие результаты (Таблица 6.26).

Таблица 6.26 – Попарное сравнение безрецидивных периодов заболевания в зависимости от ранее получаемого системного агента с указанием уровня статистической значимости*

Параметр	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
Период ремиссии, нед	Апремиласт	-----	0,039	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	<0,001	0,001	<0,001
	Устекинумаб			-----	0,834	1,000
	Секукинумаб				-----	0,007
	Гуселькумаб					-----
Примечание: *скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.						

В ходе парного сравнительного анализа были обнаружены статистически значимые различия продолжительности периода ремиссии между выборкой пациентов, получавших апремиласт, с пациентами, которым были назначены такие системные агенты, как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб или гуселькумаб. Данное утверждение оказалось справедливым и в отношении пациентов, рандомизированных в группу получения препарата адалимумаб: во всех случаях сравнения с остальными системными агентами были обнаружены статистически значимые различия продолжительности безрецидивного периода заболевания. Также стоит отметить, что продолжительность ремиссии псориаза в группе пациентов, которые в качестве системного лечения получали препарат секукинумаб, статистически значимо отличалась от показателя длительности ремиссии в группе, получавшей гуселькумаб; однако в сравнении с выборкой, которой был назначен устекинумаб, статистически значимой разницы продемонстрировано не было. Тогда как сравнение между собой групп пациентов, получавших устекинумаб и гуселькумаб, не выявило каких-либо статистически значимых отличий (Рисунок 6.7).



Расстояния между узлами сети соответствуют различиям между группами терапии; каждый узел отражает средний ранг группы соответствующей терапии, синие линии соответствуют статистически значимым различиям; зеленые линии соответствуют незначимым различиям, толщина линий отражает значение уровня значимости

Рисунок 6.7 – Сетевая диаграмма парных сравнений периода ремиссии в общей выборке пациентов в зависимости от ранее проводимого лечения

Значения длительности периода ремиссии в зависимости от достижения пациентом на 16 неделе лечения улучшения индекса PASI 75 приведены в Таблице 6.27.

Таблица 6.27 – Сравнительный анализ продолжительности безрецидивного периода у выделенных подгрупп в зависимости от получаемого ранее лечения

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	p-критерий
Длительность ремиссии, Нед.	1	Апремиласт	5,5 [4,0; 7,0]	9,0 [8,0; 10,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	15,0 [14,0; 16,0]	19,0 [18,0; 20,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	21,5 [20,0; 23,0]	33,0 [26,5; 35,0]	<0,001
	4	Секукинумаб	21,0 [19,5; 22,0]	26,0 [25,0; 27,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	24,5 [22,0; 26,0]	36,0 [32,5; 39,0]	<0,001

Сравнительный анализ значений продолжительности ремиссии после отмены системной терапии продемонстрировал статистически значимые различия

между двумя ранее выделенными подгруппами пациентов («PASI <75» и «PASI ≥75») во всех случаях назначения системных агентов, предусмотренных дизайном исследования (Рисунок 6.8).

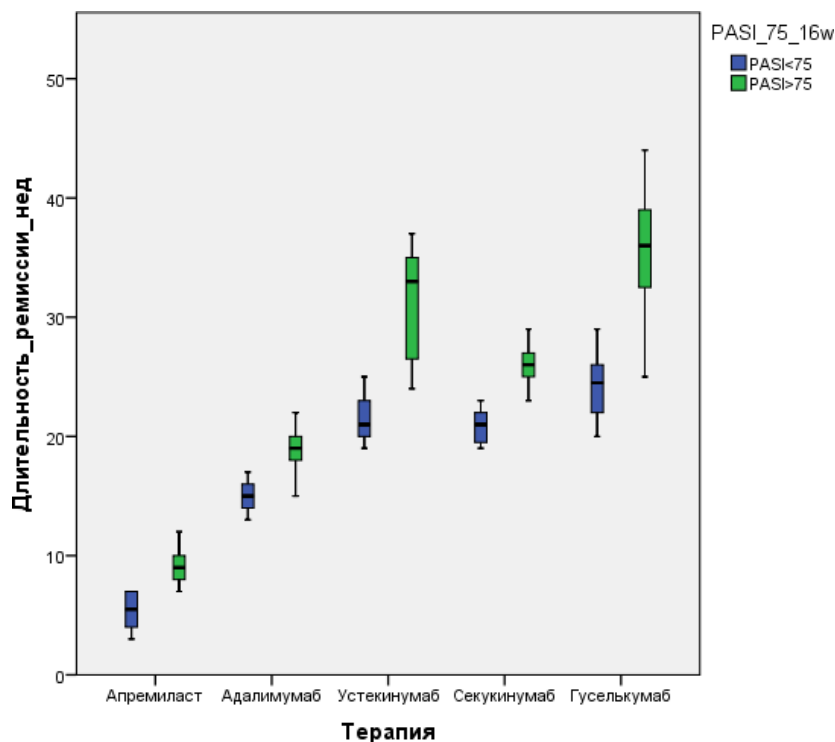


Рисунок 6.8 – Распределение значений длительности ремиссии у пациентов подгрупп «PASI <75» и «PASI ≥75» с учетом назначенной ранее терапии

Сравнительный анализ значений продолжительности безрецидивного периода между выборками пациентов, отличающихся назначенным ранее системным агентом, внутри подгруппы «PASI <75» и «PASI ≥75» представлен в Таблице 6.28.

Таблица 6.28 – Сравнение периодов ремиссии в зависимости от получаемой ранее терапии в подгруппах «PASI <75» и «PASI ≥75»

Период ремиссии, нед. Me [Q1; Q3]	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб	Критерии
PASI <75	5,5 [4,0; 7,0]	15,0 [14,0; 16,0]	21,5 [20,0; 23,0]	21,0 [19,5; 22,0]	24,5 [22,0; 26,0]	$\chi^2 = 44,683$; $p < 0,001$
PASI ≥75	9,0 [8,0; 10,0]	19,0 [18,0; 20,0]	33,0 [26,5; 35,0]	26,0 [25,0; 27,0]	36,0 [32,5; 39,0]	$\chi^2 = 91,126$; $p < 0,001$

Внутри обеих подгрупп были установлены статистически значимые отличия значений длительности ремиссии после отмены терапии между назначенными системными препаратами. Затем внутри каждой из исследуемых подгрупп был проведен подробный попарный сравнительный анализ между выборками пациентов, распределенных в зависимости от получаемого ими ранее системного агента (Таблица 6.29).

Таблица 6.29 – Парное сравнение периодов ремиссии заболевания в зависимости от ранее получаемого системного агента в подгруппах «PASI <75» и «PASI ≥75» с указанием уровня статистической значимости*

Подгруппа	Препарат	Апремиласт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Гуселькумаб
PASI <75	Апремиласт	-----	0,047	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	0,288	0,387	0,045
	Устекинумаб			-----	1,000	1,000
	Секукинумаб				-----	1,000
	Гуселькумаб					-----
PASI ≥75	Апремиласт	-----	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		-----	<0,001	0,024	<0,001
	Устекинумаб			-----	0,124	0,932
	Секукинумаб				-----	<0,001
	Гуселькумаб					-----

Примечание: *Скорректированные значения p, превышающие 1,0, усекаются до 1,0.

Попарный сравнительный анализ продолжительности ремиссии между выборками назначенной системной терапии в подгруппе «PASI <75» продемонстрировал наличие статистически значимой разницы значений при сравнении пациентов, ранее получавших апремиласт, с лицами, которые использовали другие, включенные в исследование, системные агенты (адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб). Статистически значимые отличия продолжительности безрецидивного периода также были зарегистрированы в случае сравнения выборки, которой был назначен адалимумаб, с пациентами, получавшими ранее препарат гуселькумаб; тогда как сравнение с выборками, которым в процессе рандомизации были назначены такие системные агенты, как устекинумаб и секукинумаб, статистически значимой

разницы не продемонстрировало. Парный сравнительный анализ значений длительности ремиссии пациентов подгруппы «PASI <75», получавших устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, между собой не выявил статистически значимых отличий.

Парное сравнение периодов ремиссии заболевания в зависимости от ранее получаемого системного лечения в подгруппе «PASI \geq 75» указало на наличие статистически значимых отличий между значениями выборки пациентов, которым был назначен апремиласт, со всеми остальными случаями получения системных агентов, таких как адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб. Аналогичный вывод был сформирован в отношении сравнения пациентов, использовавших ранее в лечении препарат адалимумаб, с выборками, получавшими устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб. В ходе оценки результатов попарного сравнения также было установлено отсутствие статистически значимой разницы между группой пациентов, ранее находившихся на системном лечении препаратом устекинумаб, с выборками, получавшими в ходе наблюдения секукинумаб и гуселькумаб. Сравнение последних между собой продемонстрировало наличие статистически значимых отличий в значениях продолжительности безрецидивного периода.

Для получения более точных и информативных данных, касающихся продолжительности периода ремиссии заболевания после прекращения системной терапии, было произведено построение кривых Каплана-Мейера и таблиц среднего ожидаемого времени и медианы ожидаемого времени до возникновения рецидива. Первоначальная оценка производилась на общей продолжительности периода ремиссии у всех пациентов в зависимости от получаемого ими системного агента (Рисунок 6.9).

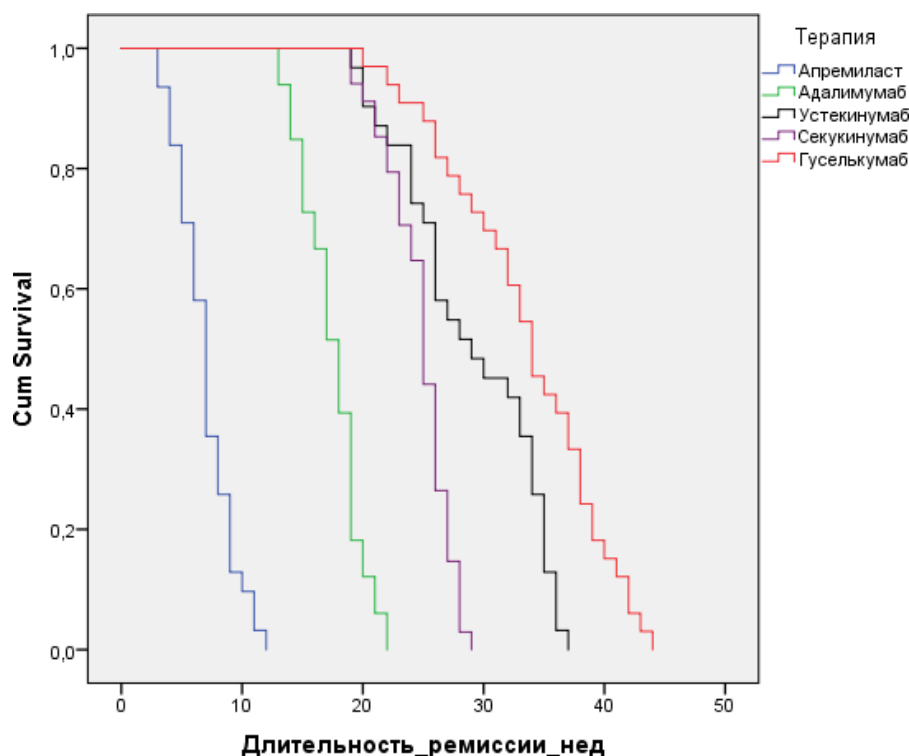


Рисунок 6.9 – Кривые общей продолжительности периода ремиссии в зависимости от получаемого ранее системного агента

Анализ общего времени до наступления рецидива заболевания позволил установить, что наиболее длительный безрецидивный период был характерен для пациентов, которым ранее была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб, вторым по продолжительности периода ремиссии был устекинумаб, третьим – секукинумаб. Худшие показатели длительности ремиссии были зарегистрированы для препарата апремиласт (Таблица 6.30).

Таблица 6.30 – Общая продолжительность ремиссии после прекращения приема биопрепаратов в зависимости от получаемой ранее системной терапии

Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, неделя*				Медиана, нед.
	Значение	SE	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
Апремиласт	6,935	0,420	6,113	7,758	7,000
Адалимумаб	17,455	0,438	16,597	18,312	18,000
Устекинумаб	29,097	1,026	27,086	31,107	29,000
Секукинумаб	24,735	0,455	23,843	25,628	25,000
Гуселькумаб	33,576	1,120	31,381	35,770	34,000

Примечание: *значение $p \leq 0,001$ во всех случаях (лонгранговый критерий Мантела-Кокса, в том числе при проведении попарных сравнений для выявления межгрупповых различий).

Интересно отметить, что, исходя из таблиц выживаемости, общий показатель безрецидивного периода равный 20 неделям наблюдался у 97% пациентов, получавших гуселькумаб, у 91,2% – секукинумаб, у 90,3% – устекинумаб и только лишь у 18,2% пациентов, получавших адалимумаб. 24-недельный (6-месячный) общий безрецидивный период был характерен для 87,9% пациентов, ранее получавших гуселькумаб, 74,2% – устекинумаб и 70,6% – секукинумаб. Наиболее высокие значения показателя времени ремиссии (32 недели) наблюдались в группах пациентов, которым были назначены такие препараты, как гуселькумаб и устекинумаб – 66,7% и 41,9% соответственно. Тогда как группа пациентов, которым был назначен апремиласт демонстрировала 8-недельный период ремиссии лишь в 35,5% случаев, а 10-недельный период – в 9,7%.

Не менее интересные наблюдения были получены в ходе построения графиков Каплана–Мейера и таблиц выживаемости в зависимости от дополнительного формирования групп пациентов по таким факторам, как наличие отягощенного анамнеза, раннее назначение системной терапии (в течение 3 лет от постановки диагноза) и достижение улучшения индекса PASI 75 на 16 неделе лечения (Рисунок 6.10).

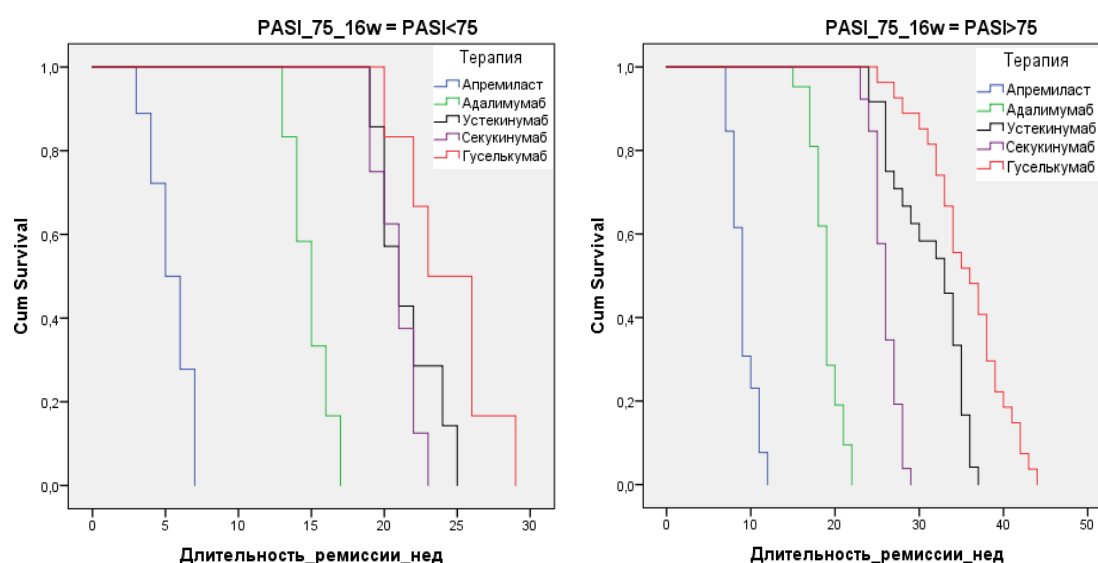


Рисунок 6.10 – Кривые Каплана–Мейера в зависимости от достигнутого на 16 неделе улучшения индекса PASI 75 и получаемого лечения

В данном случае более низкая частота рецидивов наблюдалась у пациентов, достигших на 16 неделе лечения снижения изначально установленных значений индекса PASI на 75% или более, по сравнению с теми, кто не достиг 75% снижения за этот же период наблюдения (Таблица 6.31).

Таблица 6.31 – Значения кумулятивного показателя безрецидивного периода, достигнутого пациентами через определенный промежуток времени

Улучшение индекса PASI на 16 неделе	Кумулятивный показатель безрецидивного периода, %						
	Терапия	Продолжительность ремиссии, нед					
		7	17	20	24	28	34
PASI<75	Апремиласт	27,8	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	16,7	0	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	85,7	14,3	0	0
	Секукинумаб	100	100	62,5	0	0	0
	Гуселькумаб	100	100	83,3	50,1	16,7	0
PASI≥75	Апремиласт	84,6	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	95,2	28,6	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	100	91,7	66,7	45,8
	Секукинумаб	100	100	100	84,6	19,2	0
	Гуселькумаб	100	100	100	96,3	88,9	66,7

В ходе анализа значений медианы и среднего ожидаемого времени таблицы выживаемости было также установлено, что статистически значимо более продолжительный безрецидивный период характерен для пациентов, достигших на 16 неделе лечения снижения индекса PASI на 75% или более, что соотносится с полученными кумулятивными показателями безрецидивного периода. При этом в обеих подгруппах наиболее эффективными системными препаратами, позволяющими достигнуть высоких значений длительности ремиссии, были гуселькумаб, устекинумаб и секукинумаб; тогда как худшие показатели продолжительности ремиссии были установлены для пациентов, примающих апремиласт и не достигших индикаторного показателя PASI 75 на 16 неделе лечения (Таблица 6.32).

Таблица 6.32 – Продолжительность ремиссии в зависимости от достижения улучшения индекса PASI и получаемой ранее системной терапии

Улучшение индекса PASI на 16 неделе	Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, нед*				Медиана, нед
		Значение	SE	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
PASI<75	Апремиласт	5,389	0,325	4,752	6,025	5,000
	Адалимумаб	14,917	0,398	14,136	15,697	15,000
	Устекинумаб	21,571	0,841	19,923	23,220	21,000
	Секукинумаб	20,875	0,515	19,865	21,885	21,000
	Гуселькумаб	24,333	1,333	21,720	26,947	23,000
PASI≥75	Апремиласт	9,077	0,431	8,233	9,921	9,000
	Адалимумаб	18,905	0,377	18,165	19,644	19,000
	Устекинумаб	31,292	0,890	29,548	33,036	33,000
	Секукинумаб	25,923	0,308	25,318	26,528	26,000
	Гуселькумаб	35,630	0,958	33,752	37,507	36,000

Примечание: * значение $p < 0,001$ во всех случаях (лонгранговый критерий Мантела-Кокса, в том числе при проведении попарных сравнений для выявления межгрупповых различий).

Для более детального изучения длительности безрецидивного периода пациенты подгруппы «PASI≥75» были дополнительно распределены по следующим значениям процентного улучшения индекса PASI на 16 неделе лечения: «PASI 75-89» и «PASI≥90», в результате чего были получены следующие кривые Каплана-Мейера (Рисунок 6.11).

При сравнении значений среднего и медианы ожидаемого времени ремиссии в дополнительных подгруппах «PASI 75-89» и «PASI≥90» было установлено, что пациенты, достигшие на 16 неделе лечения снижение индекса PASI более, чем на 90%, имеют статистически значимо больший период ремиссии по сравнению с пациентами подгрупп «PASI<75» и «PASI 75-89». Лучшие показатели продолжительности ремиссии также наблюдались преимущественно у пациентов, получавших такие системные агенты, как гуселькумаб, устекинумаб и секукинумаб, при попарных сравнениях последних между собой – во всех случаях были обнаружены статистически значимые различия.

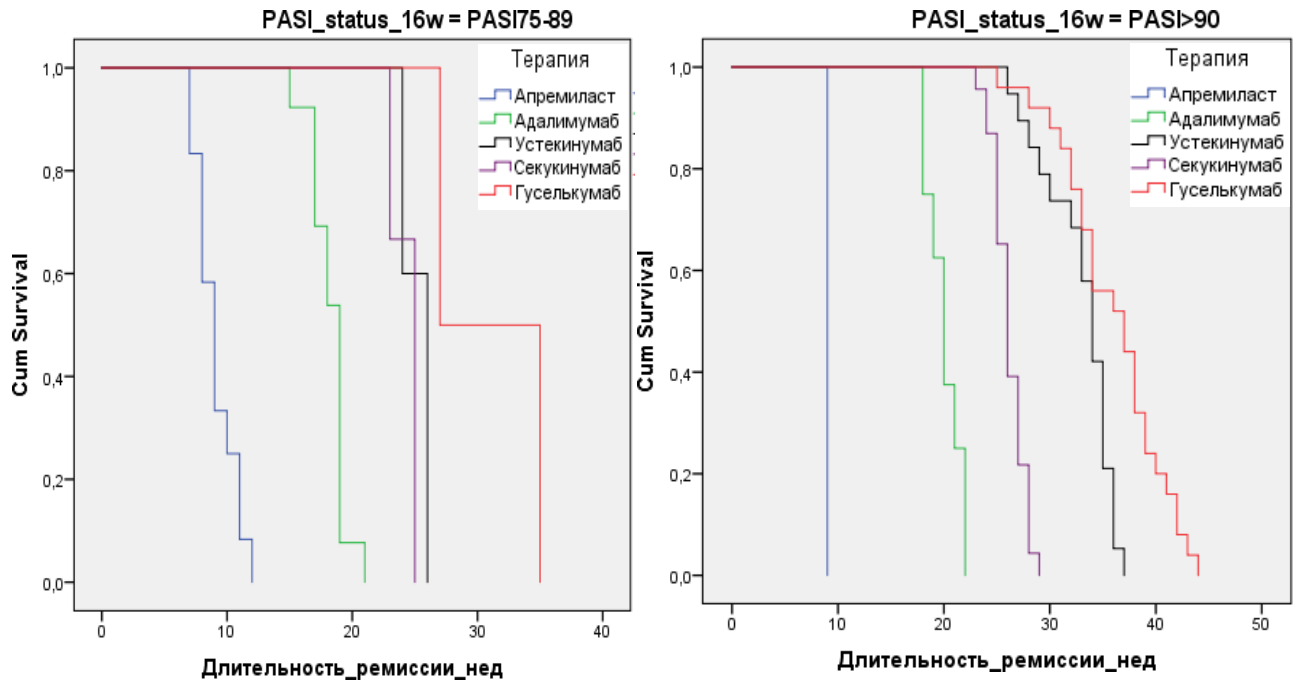


Рисунок 6.11 – Кривые Каплана–Мейера в зависимости от достигнутого на 16 неделе улучшения индекса PASI (75-89 или ≥ 90) и получаемого лечения

Наиболее высокий показатель длительности безрецидивного периода сохранялся для препарата гуселькумаб, самые низкие показатели демонстрировали пациенты, в терапии которых был использован апремиласт – за 16 недель терапии только 1 пациент достиг улучшения индекса PASI >90 (Таблица 6.33).

Таблица 6.33 – Продолжительность ремиссии в зависимости от достижения улучшения индекса PASI и получаемой ранее системной терапии

Улучшение индекса PASI на 16 неделе	Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, нед.*				Медиана, нед.
		Значение	SE	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
PASI 75-89	Апремиласт	9,083	0,468	8,166	10,001	9,000
	Адалимумаб	18,231	0,411	17,426	19,036	19,000
	Устекинумаб	25,200	0,490	24,240	26,160	26,000
	Секукинумаб	24,333	0,667	23,027	25,640	25,000
	Гуселькумаб	31,000	4,000	23,160	38,840	27,000
PASI ≥ 90	Апремиласт	9,000	0,000	9,000	9,000	9,000
	Адалимумаб	20,000	0,567	18,889	21,111	20,000
	Устекинумаб	32,895	0,760	31,404	34,385	34,000

Продолжение Таблицы 6.33

	Секукинумаб	26,130	0,316	25,511	26,750	26,000
	Гуселькумаб	36,000	0,971	34,096	37,904	37,000

Примечание: *значение $p < 0,001$ во всех случаях (лонгранговый критерий Мантела-Кокса, в том числе при проведении попарных сравнений для выявления межгрупповых различий).

Полученные данные подтвердились в ходе последующего расчета и анализа кумулятивного показателя безрецидивного периода для пациентов обеих дополнительных подгрупп «PASI 75-89» и «PASI \geq 90» (Таблица 6.34).

Таблица 6.34 – Значения кумулятивного показателя безрецидивного периода, достигнутого пациентами через определенный промежуток времени

Улучшение индекса PASI на 16 неделе	Кумулятивный показатель безрецидивного периода, %						
	Терапия	Продолжительность ремиссии, нед.					
		7	17	20	24	28	34
PASI 75-89	Апремиласт	83,3	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	92,3	7,7	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	100	60,0	0	0
	Секукинумаб	100	100	100	66,7	0	0
	Гуселькумаб	100	100	100	100	50,0	0
PASI \geq 90	Апремиласт	100	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	100	37,5	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	100	100	84,2	57,9
	Секукинумаб	100	100	100	87,0	21,7	0
	Гуселькумаб	100	100	100	96,0	92,0	68,0

Кроме того, было обнаружено, что на рост кумулятивного риска наступления обострения, а значит и на продолжительность безрецидивного периода, статистически значимо ($p < 0,001$) оказывает влияние факт раннего (в течение первых трех лет после постановки диагноза «псориаз») назначения пациенту, страдающему псориазом тяжелого течения, системной терапии. Это наглядно демонстрируется кривыми Каплана–Мейера на Рисунке 6.12, где в подгруппе пациентов с отсроченным назначением системной терапии (более трех лет после установления диагноза «псориаз») кумулятивные показатели безрецидивного периода достигают значения 50% за более короткий промежуток времени по сравнению с пациентами, которым системное лечение было назначено

в течение первых трех лет от момента постановки диагноза псориаза тяжелого течения, а значит первые имеют более высокий кумулятивный риск наступления обострения с течением времени и более короткую продолжительность ремиссии.

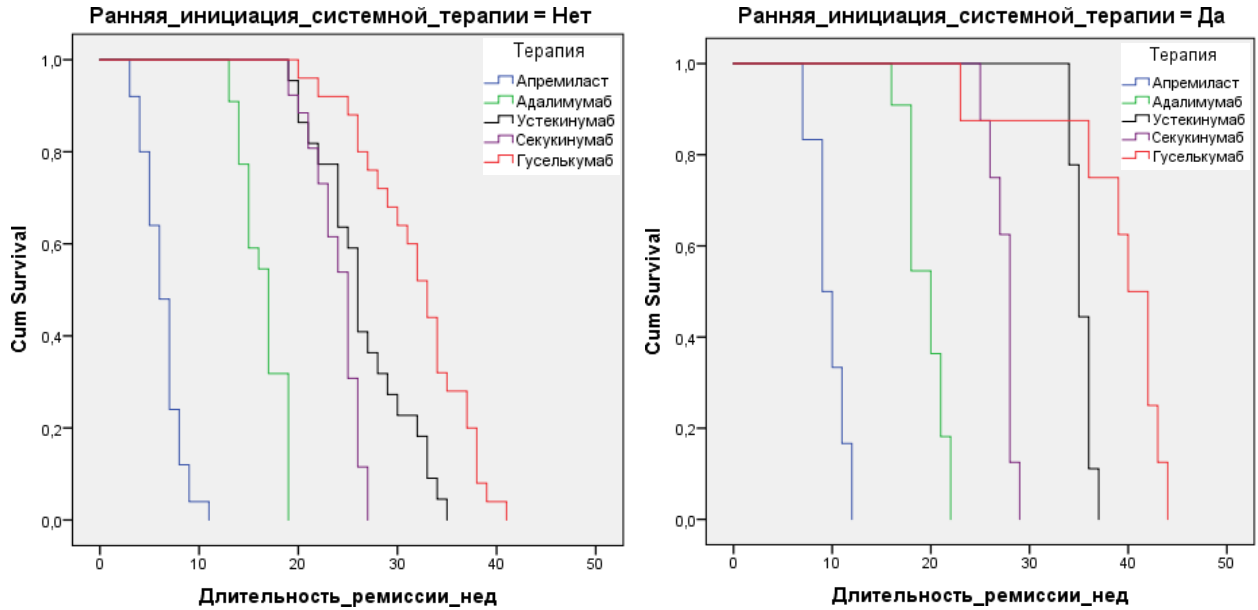


Рисунок 6.12 – Кривые Каплана–Мейера, построенные в зависимости от своевременно назначенного системного лечения и получаемого агента

Что также подтверждается с помощью вычисленных значений среднего и медианы ожидаемого времени продолжительности ремиссии для представленных случаев с учетом времени назначенного лечения определенными системными агентами (Таблица 6.35).

Таблица 6.35 – Продолжительность ремиссии в зависимости от своевременно назначенного системного лечения и получаемого препарата

Инициация системной терапии	Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, нед*				Медиана, нед
		Значение	SE	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Отсроченная	Апремиласт	6,280	0,394	5,508	7,052	6,000
	Адалимумаб	16,455	0,459	15,554	17,355	17,000
	Устекинумаб	26,545	1,017	24,553	28,538	26,000
	Секукинумаб	23,923	0,477	22,988	24,858	25,000
	Гуселькумаб	31,960	1,104	29,797	34,123	33,000

Продолжение Таблицы 6.35

Ранняя	Апремиласт	9,667	0,715	8,265	11,068	9,000
	Адалимумаб	19,455	0,593	18,292	20,618	20,000
	Устекинумаб	35,333	0,333	34,680	35,987	35,000
	Секукинумаб	27,375	0,460	26,472	28,278	28,000
	Гуселькумаб	38,625	2,405	33,911	43,339	40,000

Примечание: *значение $p < 0,001$ во всех случаях (лонгранговый критерий Мантела-Кокса, в том числе при проведении попарных сравнений для выявления межгрупповых различий).

Так, высокие показатели продолжительности ремиссии были главным образом представлены выборкой пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, которым был назначен системный препарат гуселькумаб в первые три года от момента установления диагноза заболевания. Хорошие показатели длительности ремиссии были получены для пациентов с ранним началом системного лечения такими препаратами, как устекинумаб и гуселькумаб, при этом все три агента при сравнении между собой статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,001$). Самые низкие показатели безрецидивного периода были установлены у пациентов с отсроченным началом системного лечения, которым в качестве терапевтического средства был назначен препарат апремиласт, что было наглядно продемонстрировано в Таблице 6.36.

Таблица 6.36 – Значения кумулятивного показателя безрецидивного периода, достигнутого пациентами через определенный промежуток времени

Инициация системной терапии	Кумулятивный показатель безрецидивного периода, %						
	Терапия	Продолжительность ремиссии, нед					
		7	17	20	24	28	34
Отсроченная	Апремиласт	48,0	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	54,5	0	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	95,5	63,6	31,8	4,5
	Секукинумаб	100	100	88,5	61,5	0	0
	Гуселькумаб	100	100	96,0	88,0	72,0	32,0

Продолжение Таблицы 6.36

Ранняя	Апремиласт	83,3	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	90,9	54,5	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	100	100	100	77,8
	Секукинумаб	100	100	100	87,5	62,5	0
	Гуселькумаб	100	100	100	87,5	82,5	77,5

Кроме того, было обнаружено, что продолжительность безрецидивного периода статистически значимо ($p < 0,001$) зависит от наличия у пациента отягощенного по псориазу семейного анамнеза, что наглядно отражено на кривых Каплана–Мейера (Рисунок 6.13).

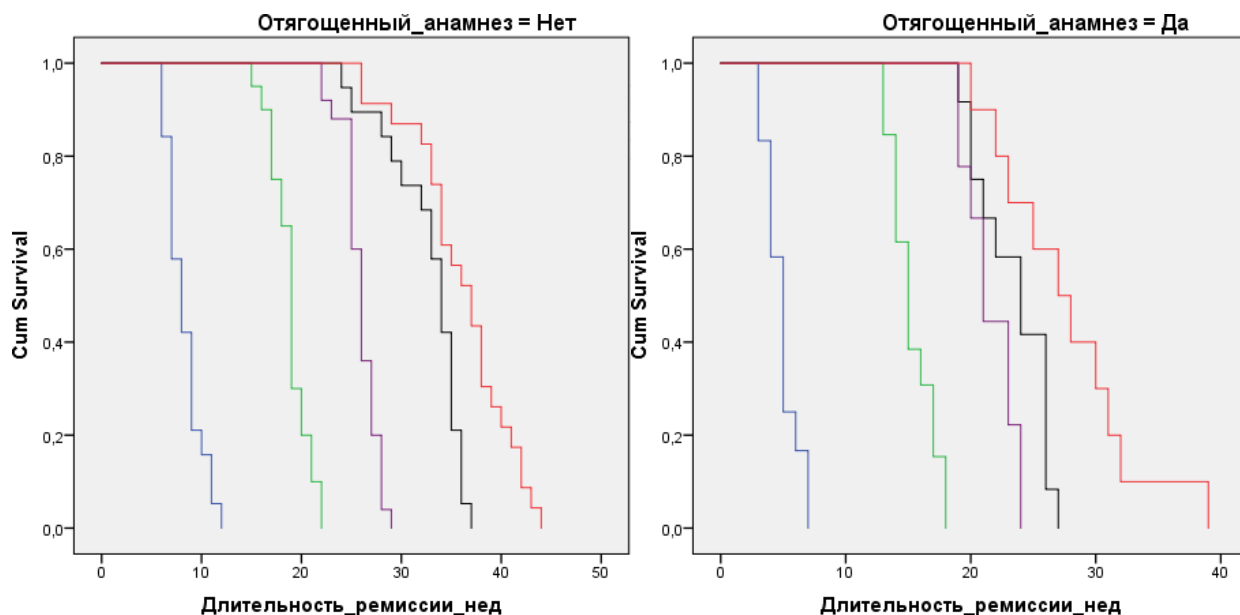


Рисунок 6.13 – Кривые Каплана–Мейера, построенные в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза и получаемой терапии

Также был проанализирован кумулятивный показатель безрецидивного периода, достигнутого пациентами через определенный промежуток времени, в зависимости от наличия отягощенного анамнеза с учетом ранее получаемого системного агента (Таблица 6.37).

Таблица 6.37 – Значения кумулятивного показателя безрецидивного периода, достигнутого пациентами через определенный промежуток времени

Семейный анамнез	Кумулятивный показатель безрецидивного периода, %						
	Терапия	Продолжительность ремиссии, нед.					
		7	17	20	24	28	34
Неотягощенный	Апремиласт	84,2	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	90,0	30,0	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	100	94,7	84,2	57,9
	Секукинумаб	100	100	100	88,0	20,0	0
	Гуселькумаб	100	100	100	100	87,0	73,9
Отягощенный	Апремиласт	16,7	0	0	0	0	0
	Адалимумаб	100	30,8	0	0	0	0
	Устекинумаб	100	100	91,7	41,7	0	0
	Секукинумаб	100	100	66,7	22,2	0	0
	Гуселькумаб	100	100	90,0	70,0	40,0	10,0

Полученные значения среднего и медианы ожидаемого времени ремиссии были статистически значимо более высокими у пациентов с неотягощенным по псориазу семейным анамнезом, что подтверждало рассчитанные значения кумулятивного показателя.

Сохранялась закономерность продолжительности безрецидивного периода в зависимости от назначенного системного агента: более длительный период достигали пациенты, получавшие гуселькумаб, устекинумаб и секукинумаб, хорошие показатели наблюдались в группе лечения адалимумабом, самые короткие ремиссии были характерны для выборки, которая использовала апремиласт (Таблица 6.38).

Таблица 6.38 – Продолжительность ремиссии в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза и получаемого ранее препарата

Семейный анамнез	Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, нед.*				Медиана, нед.
		Значение	SE	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Неотягощенный	Апремиласт	6,280	0,394	5,508	7,052	6,000
	Адалимумаб	16,455	0,459	15,554	17,355	17,000
	Устекинумаб	26,545	1,017	24,553	28,538	26,000
	Секукинумаб	23,923	0,477	22,988	24,858	25,000
	Гуселькумаб	31,960	1,104	29,797	34,123	33,000

Продолжение Таблицы 6.38

Отягощенный	Апремиласт	9,667	0,715	8,265	11,068	9,000
	Адалимумаб	19,455	0,593	18,292	20,618	20,000
	Устекинумаб	35,333	0,333	34,680	35,987	35,000
	Секукинумаб	27,375	0,460	26,472	28,278	28,000
	Гуселькумаб	38,625	2,405	33,911	43,339	40,000
Примечание: *значение $p < 0,001$ во всех случаях (лонгранговый критерий Мантела-Кокса, в том числе при проведении попарных сравнений для выявления межгрупповых различий).						

6.5 Поиск значимых факторов, влияющих на рост кумулятивного риска наступления рецидива, методом многофакторной регрессии Кокса

С целью получения более достоверных кривых безрецидивного периода была использована пропорциональная модель Кокса, позволяющая включить в проводимые расчеты, как уже ранее обнаруженные статистически значимо влияющие факторы (наличие отягощенного анамнеза, отсроченное назначение системной терапии и недостижение показателя PASI 75 на 16 неделе лечения), так и новый набор предположительно влияющих на изучаемый исход переменных, таких как длительный стаж болезни, высокий индекс PASI в момент инициации системной терапии, абсолютное и процентное количество Th17- и Treg-лимфоцитов на 0 и 16 неделе наблюдения (Таблица 6.39).

Таблица 6.39 – Влияние предположительных факторов риска на продолжительность безрецидивного периода с указанием значений отношения рисков

Фактор риска	Отношение рисков	Границы 95% ДИ		p-критерий
		Нижняя	Верхняя	
Наличие отягощенного анамнеза	14,372	6,434	32,106	<0,001
Индекс PASI 75 не достигнут к 16 нед.	7,685	2,777	21,264	<0,001
Отсроченное назначение терапии	2,881	1,539	5,393	0,001
Длительный стаж болезни	1,115	1,040	1,195	0,002
Высокий индекс PASI на 0 нед.	1,430	1,275	1,604	<0,001
CD161+(Th17), % от CD4 на 0 нед.	1,090	0,967	1,229	0,158
CD161+(Th17), абс на 0 нед.	1,011	1,002	1,020	0,021

Продолжение Таблицы 6.39

CD127-(Treg), % от CD4 на 12 мес.	0,795	0,454	1,394	0,424
CD127-(Treg), абс на 12 мес.	1,007	0,953	1,064	0,796

Статистически значимыми факторами, увеличивающими кумулятивный риск наступления обострения заболевания, оказались: наличие отягощенного анамнеза (шанс более раннего наступления рецидива заболевания составил 93,4%), отсутствие достижения индекса PASI 75 на 16 неделе лечения (88,4%), отсроченное назначение терапии (74,2%), высокие значения индекса PASI на момент инициации системной терапии (58,8%) и длительный стаж болезни (52,7%). Иммунологические показатели эффекторных клеток (абсолютное число Th17-лимфоцитов), зафиксированные на момент инициации системной терапии оказывали статистически значимое влияние на рост кумулятивного риска и также увеличивали частоту развития рецидива заболевания. Тогда как регуляторные T-клетки не оказывали какого-либо значимого влияния на рост кумулятивного риска. Также стоит отметить, что пациенты, которые к 16 неделе системного лечения не достигли индикаторного показателя индекса PASI 90, имели 69,1% шанс более раннего наступления рецидива заболевания по сравнению с теми, кто достиг к 16 неделе наблюдения снижения базового индекса PASI в пределах от 75% до 89%.

С учетом выявленных факторов риска были построены новые кривые продолжительности безрецидивного периода, которые для наглядности были сопоставлены с ранее полученным графиком общей продолжительности ремиссии (Рисунок 6.14).

Определенный интерес представляет собой расчет отношения рисков наступления рецидива заболевания для каждого из таких назначенных системных агентов, как апремиласт, адалимумаб, устекинумаб и секукинумаб, по сравнению с использованием гуселькумаба, как препарата с наиболее лучшими показателями безрецидивного периода.

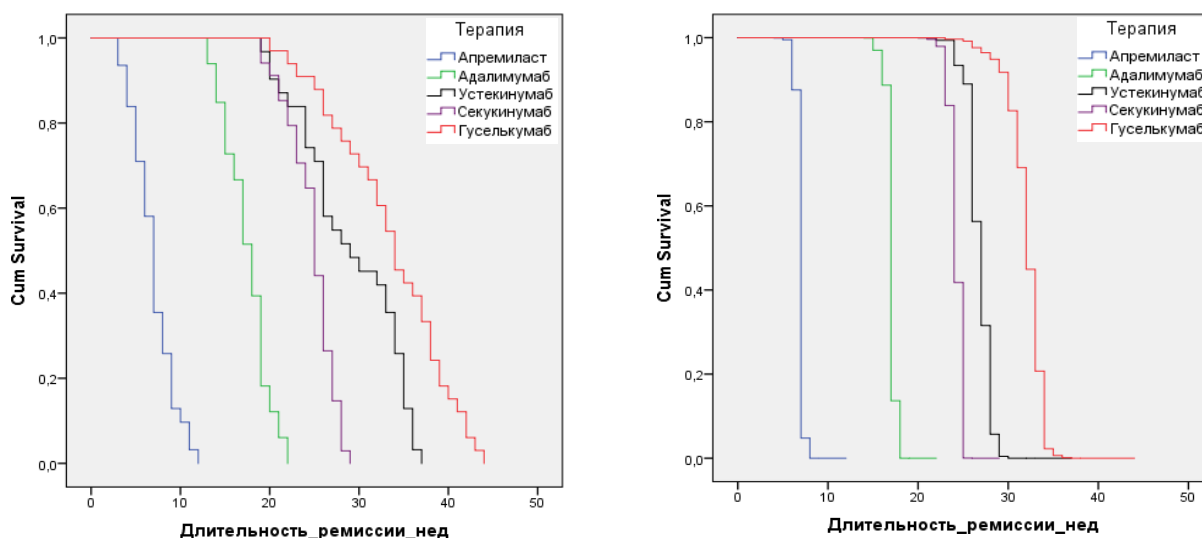


Рисунок 6.14 – Кривые общей продолжительности периода ремиссии (слева) и с учетом выявленных методом многофакторной регрессии Кокса факторов риска в зависимости от получаемого ранее системного агента

Так, статистически значимое увеличение риска наступления обострения заболевания было получено в отношении следующих препаратов: устекинумаб (HR=2,489; $p=0,002$; 95% ДИ 1,416-4,373; 71,3% шанс более раннего наступления рецидива по сравнению с назначением гуселькумаба); секукинумаб (HR=7,609; $p<0,001$; 95% ДИ 3,944-14,679; 88,3% шанс более раннего наступления рецидива) и адалимумаб (HR=89,527; $p<0,001$; 95% ДИ 37,804-212,021; 98,8% шанс более раннего наступления рецидива). В случае использования апремиласта значение отношения рисков было статистически не значимым (HR=35197991,233; $p=0,749$; 95% ДИ $<0,001$ - 6,852E53; 99,9% шанс более раннего наступления рецидива), вероятнее всего, по причине сильно различающихся значений длительности безрецидивного периода.

Несмотря на разнообразие и эффективность используемых в рамках исследования препаратов, в целом возобновление системного лечения потребовалось 25,8%, 35,3% и 12,1% пациентам в течение 6 месяцев после прекращения лечения устекинумабом, секукинумабом и гуселькумабом соответственно. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение системной терапии потребовалось в 33,3% случаев через 4 месяца после отмены, а при назначении апремиласта – в 64,5% случаев уже через 2 месяца после отмены.

По имеющимся различиям (с высоким уровнем статистической значимости) значений продолжительности безрецидивного периода между подгруппами «PASI<75» и «PASI≥75» можно заключить, что добавление процедур узкополосной UVB фототерапии в схему лечения пациентов, недостаточно ответивших на монотерапию системными препаратами к 16 неделе, хоть и позволяет добиться выраженного снижения индекса PASI, уменьшая тяжесть течения псориаза за счет синергизма терапевтических воздействий, однако, вероятнее всего, не оказывает какого-либо значимого влияния непосредственно на длительность ремиссии при последующей полной отмене лечения.

ГЛАВА 7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПОСРЕДСТВОМ ПОСТРОЕНИЯ МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

7.1 Определение значимых предикторов, предварительная оценка качества модели логистической регрессии

В качестве зависимой бинарной переменной был принят факт достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 на 16 неделе системного лечения, поскольку данная переменная влияет на наиболее интересующие исходы, позволяя спрогнозировать эффективность конкретного системного препарата и достижение длительного безрецидивного периода после отмены терапии. Определение и последующая селекция предикторов состояла из нескольких этапов, которые включали в себя: формирование начального списка независимых переменных эмпирическим подходом (субъективно), затем производилась коррекция списка с выбором наиболее значимых предикторов на основании результатов многофакторного ROC-анализа количественных и категориальных признаков с построением ROC-кривых, а также однофакторного анализа, проведенного методом Хосмера-Лемешоу.

В начальный список независимых переменных, выступающих в качестве возможных предикторов, были занесены следующие параметры: процентное и абсолютное количество Treg- и Th17-лимфоцитов, а также значение индекса PASI, зафиксированные в момент инициации системной терапии; стаж болезни; наличие отягощенного семейного анамнеза; своевременное/раннее или отсроченное назначение системной терапии; назначение определенного системного агента, назначаемого в рамках исследования (апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб).

Первоначальная выборка предикторов осуществлялась посредством многофакторного ROC-анализа, который изначально включал в себя

параметры, увеличивающие вероятность наступления неэффективности системной терапии на 16 неделе лечения (недостижение снижения индекса PASI на 75%), что наглядно отражено на Рисунке 7.1 с помощью ROC-кривых.

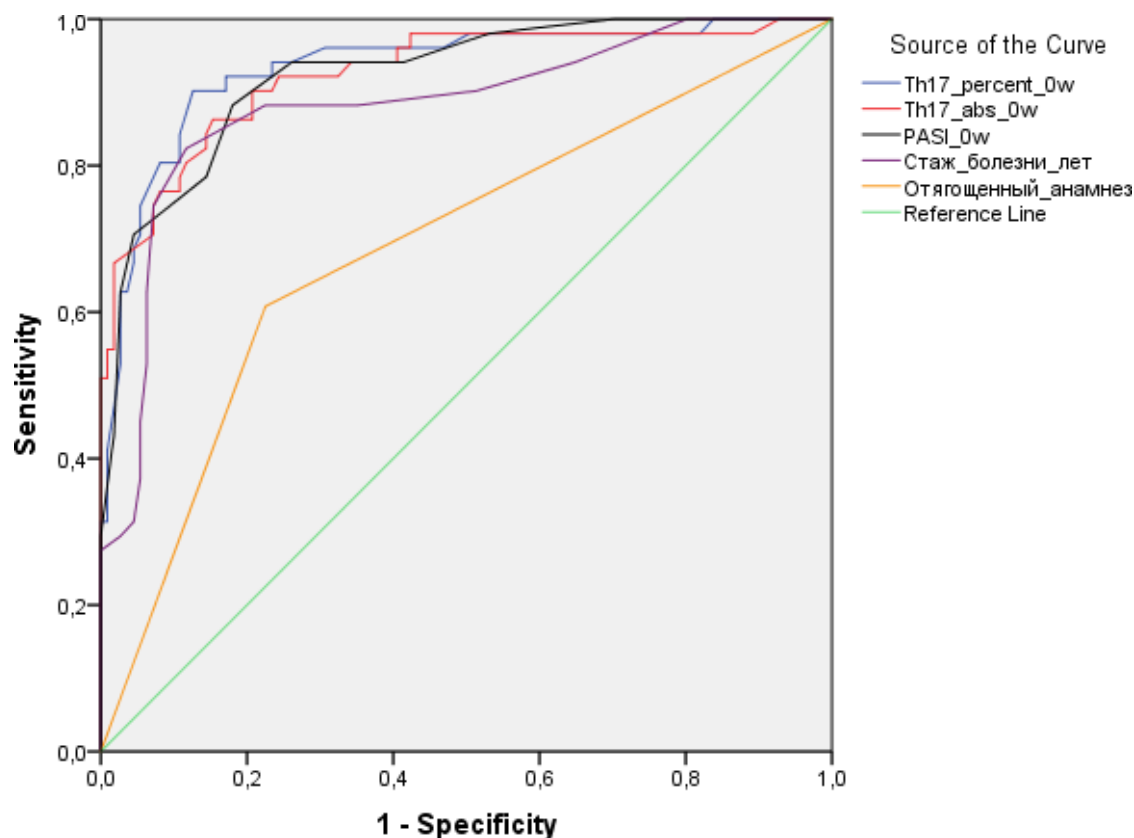


Рисунок 7.1 – Сравнение влияния предикторов на вероятность наступления события PASI 75 с помощью ROC-кривых

Наиболее значимыми предикторами, увеличивающими вероятность того, что пациент не достигнет снижения индекса PASI на 75% или более к 16 неделе системного лечения, оказались высокие значения абсолютного и процентного количества Th17-клеток на 0 неделе наблюдения, длительный стаж заболевания, а также высокий индекс PASI на момент инициации системной терапии.

Более подробные результаты ROC-анализа с описанием площади под кривой, а также пороговыми значениями с указанием чувствительности и специфичности для количественных предикторов представлены в Таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Влияние предположительных факторов риска на продолжительность безрецидивного периода с указанием значений отношения рисков

Предиктор	Пороговое значение	Se; 1-Sp, %	AUC	p	Границы 95% ДИ	
					Нижняя	Верхняя
CD161+ (Th17), % от CD4 (в момент инициации)	25,250	92,2; 82,9	0,934	<0,001	0,891	0,978
CD161+ (Th17), абс (в момент инициации)	265,00	86,3; 83,8	0,925	<0,001	0,878	0,972
Индекс PASI (в момент инициации)	17,50	88,2; 82,0	0,925	<0,001	0,882	0,967
Стаж болезни, лет	7,50	82,4; 88,3	0,882	<0,001	0,820	0,943
Отягощенный анамнез	–	–	0,691	<0,001	0,600	0,782

Примечание: Se – чувствительность, 1-Sp – специфичность, AUC – площадь под кривыми.

Интересно отметить, что указанные выше пороговые значения показателей Th17-субпопуляции лимфоцитов превышают соответствующие им референсные интервалы. Качество модели для таких предикторов, как Th17-клетки и индекс тяжести псориаза, зарегистрированных на момент инициации системной терапии, расценивалось как отличное; стаж болезни продемонстрировал очень хорошее качество для прогнозируемой модели, а факт наличия отягощенного семейного анамнеза – среднее. Значения AUC всех предикторов статистически значимо отличались от референсной линии (диагональная линия зеленого цвета).

В рамках следующего этапа проводилось выявление и оценка предикторов, увеличивающих вероятность достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе системной терапии. Анализ ROC-кривых демонстрирует отсутствие влияния процентного и абсолютного количества Treg-клеток на изучаемое событие: качество модели неудовлетворительное, значения AUC варьируют от 0,490 до 0,530 соответственно; отсутствуют статистически значимые отличия кривых описываемых предикторов от референсной линии. Тогда как кривые, отражающие факт инициации системной терапии, особенно раннее ее назначение (в течение первых трех лет после постановки диагноза

«псориаз»), имели среднее качество прогнозируемой модели ($AUC=0,669$ и $0,646$ соответственно) и статистически значимо отличались от референсной линии: $0,047$ и $0,043$ соответственно (Рисунок 7.2).

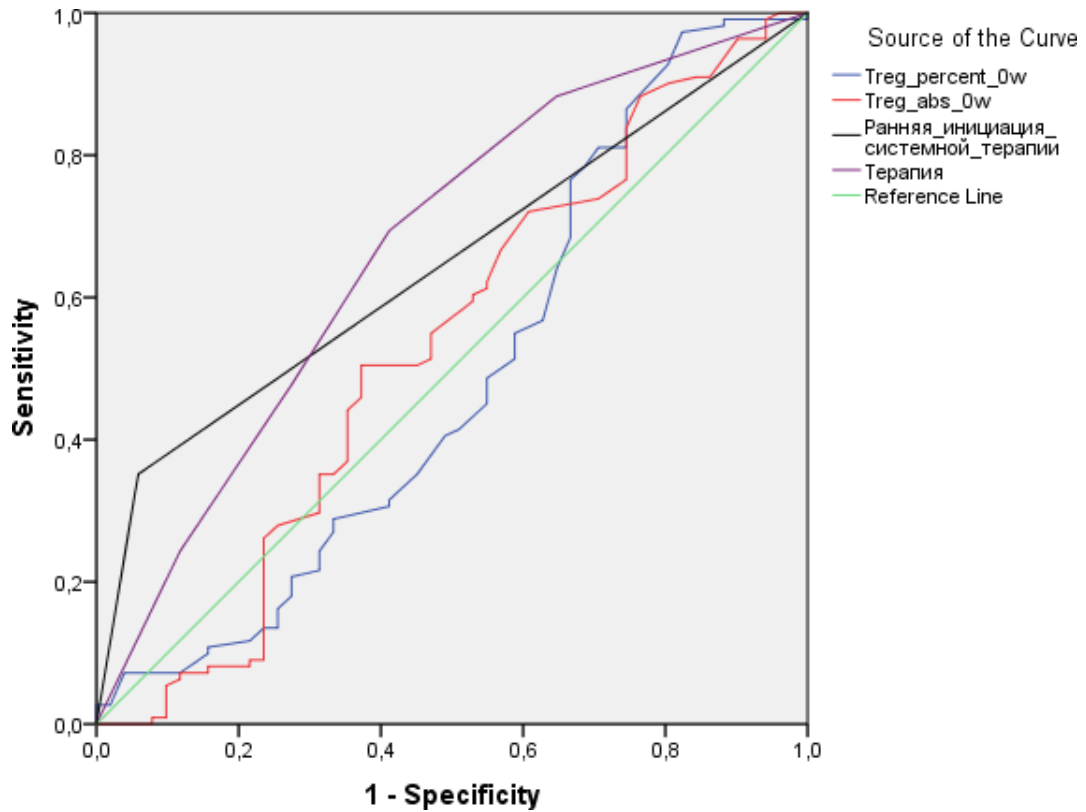


Рисунок 7.2 – Сравнение влияния предикторов на вероятность наступления события PASI 75 с помощью ROC-кривых

Для повышения качества и достоверности производимой модели логистической регрессии были допущены следующие предположения:

- используемые наблюдения независимы – справедливо;
- переменная ответа является двоичной/бинарной – справедливо. Оценивается вероятность достижения/недостижения пациентом индекса PASI 75 в течение 16 недель системного лечения;
- размер выборки набора данных достаточно велик, чтобы сделать достоверные выводы из сформированной модели логистической регрессии – справедливо;
- мультиколлинеарность независимых переменных отсутствует – справедливо. С целью ответа на данное предположение производилась

оценка взаимосвязи между каждой из возможных переменных- предикторов и переменной-откликом с применением коэффициента фактора инфляции дисперсии (VIF, Variance Inflation Factor). Значение VIF для всех предикторов было <5 , что расценивалось как отсутствие коллинеарности между ними;

- отсутствие экстремальных выбросов в используемых данных – справедливо. Оценка наличия экстремальных выбросов и влиятельных наблюдений производилась с помощью вычисления расстояния Кука для каждого отдельного наблюдения. Полученные значения варьировали от
- $<0,001$ до $0,154$, все значения были $<1,0$, следовательно, экстремальные выбросы в наборе используемых данных отсутствовали;
- имеется линейная связь между независимыми переменными и логитом переменной ответа – справедливо. Проверка осуществлялась с помощью теста Бокса-Тидвелла посредством анализа взаимодействия между непрерывными независимыми переменными и их соответствующим натуральным логарифмом: все используемые количественные переменные прошли проверку на предположение линейной взаимосвязи с логитом результата, критерий p был во всех случаях $>0,05$;

7.2 Построение модели логистической регрессии на основании иммунологических показателей (без учета системной терапии)

В случае построения прогностической модели, не учитывающей назначение конкретного системного агента, показатель R-квадрата Нагелькерке данной логистической регрессии был равен $0,817$, из чего можно сделать вывод, что $81,7\%$ доля вариации переменной ответа (достижение пациентом PASI 75 на 16 неделе лечения) объясняется сформированной прогностической моделью с использованием надежной группы предикторов.

Таблица классификации для полученной модели логистической регрессии демонстрирует высокую предсказательную способность: было правильно

спрогнозировано 92,0% случаев достижения пациентом исследуемого исхода. Основные оказывающие статистически значимое влияние на вероятность наступления изучаемого исхода предикторы с указанием значений основных переменных для воспроизведения уравнения логистической регрессии представлены в Таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Оценка модели бинарной логистической регрессии с указанием значения основных переменных в уравнении в зависимости от предиктора

Предиктор	B (коэф.)	SE	Wald	p*	Exp (B)
CD 127- (Treg), % от CD4 (в момент инициации)	-0,886	0,400	4,908	0,027	0,412
CD 127- (Treg), абс (в момент инициации)	0,089	0,031	8,140	0,004	1,093
CD161+ (Th17), % от CD4 (в момент инициации)	-0,275	0,240	1,320	0,248	0,759
CD161+ (Th17), абс (в момент инициации)	-0,051	0,018	8,115	0,004	0,950
Стаж болезни, лет	-0,305	0,099	9,394	0,002	0,737
Отягощенный анамнез	-2,758	0,968	8,116	0,004	15,763
Индекс PASI (в момент инициации)	-0,291	0,177	2,706	0,100	0,748
Константа (B0)	31,352	6,738	21,650	<0,001	4,130E+13

Примечание: * в качестве порога статистической значимости при использованном в работе подходе рекомендуется использовать значение 0,25 вместо 0,05, что обосновано снижением риска ложного исключения потенциально важных предикторов.

Таким образом, уравнение логистической регрессии для прогнозирования достижения пациентом индекса PASI 75 к 16 неделе системного лечения, без учета назначения конкретного препарата, будет представлено в следующем виде (модель №1):

$$\begin{aligned}
 y = & 31,352 + (-0,886 * X_{Treg,\%}) + (0,089 * X_{Treg,abs}) + (-0,275 * X_{Th17,\%}) + \\
 & (-0,051 * X_{Th17,abs}) + (-0,305 * X_{\text{стаж б-ни, лет}}) + (-2,758 * X_{\text{отяг. анамнез}}) + \\
 & (-0,291 * X_{\text{индекс PASI}}), \quad (7.1)
 \end{aligned}$$

где $X_{отяг. \text{ анамнез}} = 1$ при наличии отягощенного семейного анамнеза по псориазу, в случае отсутствия = 0.

Для расчета вероятности наступления искомого события, значение y подставляется в формулу:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (7.2)$$

где $e = 2,7182$.

7.3 Построение модели логистической регрессии с учетом назначаемой системной терапии

В ходе выполнения процедуры логистической регрессии был получен показатель R-квadrата Нагелькерке равный 0,934. Это указывает на то, что 93,4% долю вариации переменной отклика (достижение пациентом ответа PASI 75 на 16 неделе лечения) можно объяснить с помощью составленной модели, использующей в своей основе достаточно надежные переменные- предикторы. Согласно полученным данным из таблицы классификации, полученная модель логистической регрессии смогла правильно предсказать результат достижения пациентом исследуемого исхода в 97,5% случаев.

Таким образом, в Таблице 7.3 представлены основные влияющие на вероятность наступления исхода предикторы, использованные в модели логистической регрессии, с указанием значений основных переменных в составе уравнения (все представленные в таблице предикторы продемонстрировали свою статистическую значимость).

Таблица 7.3 – Оценка модели бинарной логистической регрессии с указанием значения основных переменных в уравнении в зависимости от предиктора

Предиктор	B (коэф.)	SE	Wald	p*	Exp (B)
CD 127- (Treg), абс (в момент инициации)	0,110	0,056	3,822	0,049	1,116

Продолжение Таблицы 7.3

CD161+ (Th17), абс (в момент инициации)		-0,081	0,037	4,747	0,029	0,922
CD161+ (Th17), % от CD4 (в момент инициации)		-1,078	0,526	4,201	0,040	0,340
Стаж болезни, лет		-0,438	0,237	3,403	0,065	0,645
Отягощенный анамнез		-6,693	2,626	6,495	0,011	806,788
Индекс PASI (в момент инициации)		-2,605	1,151	5,119	0,024	0,074
Системная терапия	Апремиласт	-		5,807	0,214	1527,208
	Адалимумаб	7,331	3,582	4,189	0,041	22119,039
	Устекинумаб	10,004	5,050	3,924	0,048	12364204,668
	Секукинумаб	16,330	6,918	5,572	0,018	1992976432,552
	Гуселькумаб	21,413	9,078	5,564	0,018	1527,208
Ранняя инициация терапии		2,845	1,995	2,033	0,154	0,058
Константа (B0)		86,371	32,400	7,106	0,008	3,240E+37

Примечание: * в качестве порога статистической значимости при использованном в работе подходе рекомендуется использовать значение 0,25 вместо 0,05, что обосновано снижением риска ложного исключения потенциально важных предикторов.

Исходя из полученных переменных, формула для расчета вероятности достижения пациентом на 16 неделе системного лечения PASI 75 в зависимости от конкретного назначаемого препарата и прогнозирования эффективности определенного системного агента, будет выглядеть следующим образом (модель №2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (7.3)$$

где $e = 2,7182$, а уравнение логистической регрессии y будет зависеть от конкретного, выбираемого в качестве системной терапии препарата:

$$y = 86,371 + (0,110 * X_{Treg,abs}) + (-0,081 * X_{Th17,abs}) + (-1,078 * X_{Th17,\%}) + \quad (7.4)$$

$$(-0,438 * X_{\text{стаж б-ни, лет}}) + (-6,693 * X_{\text{Отяг. анамнез}}) + (-2,605 * X_{\text{Индекс PASI}}) + (2,845 * X_{\text{инициация терапии}}) + (\text{Переменная для препарата}),$$

где $X_{отяг. \text{ анамнез}} = 1$ при наличии отягощенного семейного анамнеза по псориазу, в случае отсутствия = 0; $X_{инициация \text{ терапии}} = 1$ при раннем назначении системной терапии (в течение 3 лет после постановки диагноза «псориаз тяжелого течения») и = 0 при отсроченном назначении (>3 лет после постановки диагноза «псориаз тяжелого течения»), а значение «Переменная для препарата» представлено следующими вариантами на выбор: апремиласт = 0; адалимумаб = 7,331; устекинумаб = 10,004; секукинумаб = 16,330; гуселькумаб = 21,413.

7.4 Определение порогового значения составленных прогностических моделей с помощью ROC-анализа

На основании двух разработанных прогностических моделей были рассчитаны вероятности наступления исследуемого исхода (достижение пациентом ответа PASI 75 на 16 неделе системного лечения) в имеющейся базе данных. Результаты каждой модели логистической регрессии демонстрировали высокую предсказательную способность, тем не менее модель №2 (97,5% случаев) демонстрировала больший процент правильно спрогнозированных исходов по сравнению с моделью №1 (92,0% случаев), в уравнении которой отсутствовали переменные, касающиеся своевременного назначения определенного системного агента и назначенной системной тераапии. Обе модели использовали стандартный порог отсечения значений = 0,5 (50%), при этом порог вероятности <0,5 расценивался как отсутствие исхода, а >0,5 – достижение прогнозируемого исхода. С целью нахождения оптимального порога отсечения с высокой чувствительностью и специфичностью, а также определения качества и проведения сравнительного анализа созданных прогностических моделей был проведен ROC-анализ с построением кривых (Рисунок 7.3).

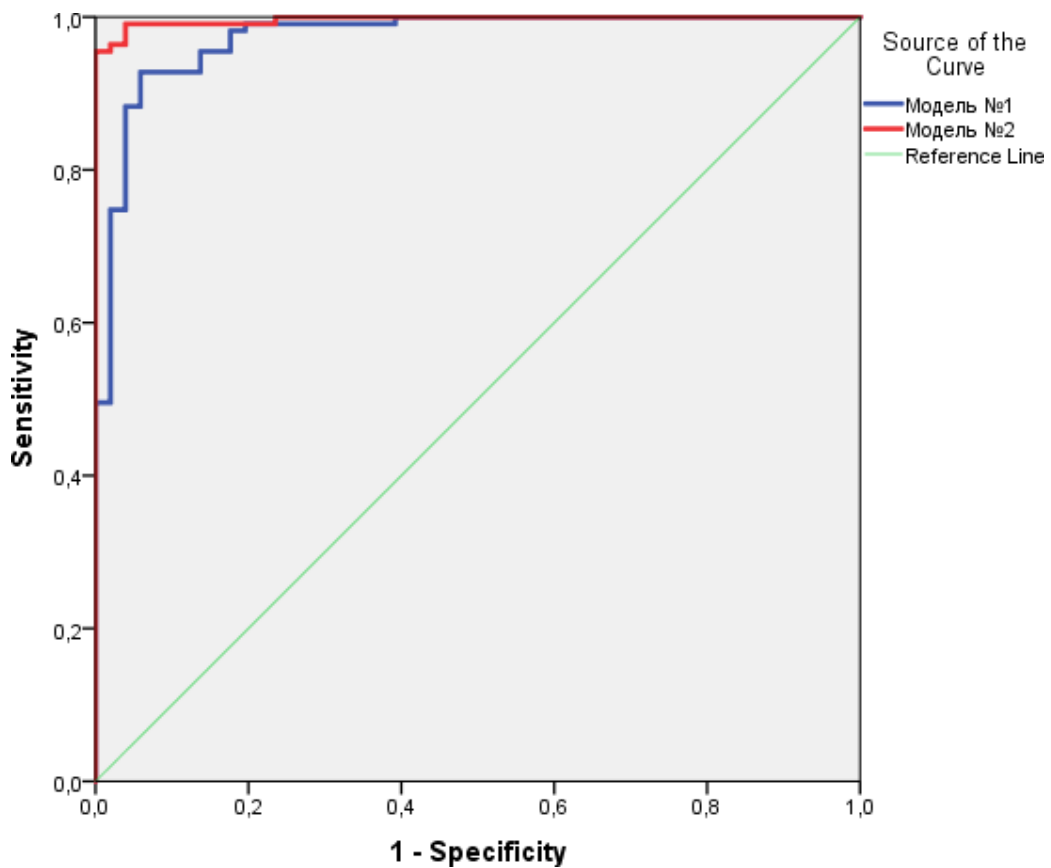


Рисунок 7.3 – ROC-кривые сравнения двух прогностических моделей, предсказывающих вероятность наступления события PASI 75

По результатам сравнительного анализа обе модели имели отличное качество: значение AUC для модели №1 составило 0,973; для модели №2 (учитывающей назначение конкретного системного препарата) – 0,997; обе модели статистически значимо отличались от референсной линии ($p < 0,001$). Оптимальное значение порога отсечения для модели №1 было равным 0,6218703 (62,1%; чувствительность 92,8%; специфичность 94,1%), данная корректировка позволила увеличить предсказательную способность модели с 92,0% правильно спрогнозированных случаев до 93,2%. Оптимальное значение порога отсечения для модели №2 было равным 0,4763849 (47,6%; чувствительность 99,1%; специфичность 96,1%), корректировка позволила увеличить предсказательную способность модели с 97,5% правильно спрогнозированных случаев до 98,1%.

В заключение можно отметить, что прогностическая модель №2, учитывающая факт своевременного назначения терапии и включающая в уравнение переменную конкретного, предпочтительного по мнению врача

системного препарата, имеет более высокое качество и прогностическую ценность, поскольку рассчитывает более точную вероятность наступления благоприятного исхода в виде достижения пациентом на фоне системного лечения индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе наблюдения, чем модель №1. Современные требования к медицинским математическим моделям и тестам для возможного их применения в клинической практике включают в себя соблюдение определенных установленных рамок показателей чувствительности (от 95% и выше) и специфичности (от 80% и выше). На основании чего можно с уверенностью утверждать, что созданная прогностическая модель №2 обладает высокой практической значимостью, полностью соблюдает вышеуказанные требования и может использоваться в клинической практике посредством внедрения разработанной формулы в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) и научно-исследовательские центры, имеющие доступ к лабораторным анализаторам, позволяющим оценить содержание приведенных в работе иммунологических показателей.

7.5 Внедрение полученных в ходе исследования результатов в реальную клиническую практику

После получения формулы и определения порогового значения прогностической модели №2 с помощью ROC-анализа, посредством программы Microsoft Excel был составлен эргономичный калькулятор для удобного и быстрого использования, который затем был внедрен в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края с целью дополнительной тестовой проверки (Рисунок 7.4).

Иммунологические показатели		
Абсолютное количество CD 127- (Treg), кл/мкл	<input type="text"/>	
Абсолютное количество CD161+ (Th17), кл/мкл	<input type="text"/>	
Процентное количество CD161+ (Th17) от CD4, %	<input type="text"/>	
Характеристика пациента		
Индекс PASI, баллы	<input type="text"/>	
Наличиеотягощенного семейного анамнеза	<input type="text"/>	при наличии отягощенного семейного анамнеза =1, в случае отсутствия = 0
Стаж болезни, лет	<input type="text"/>	
Ранняя инициация системной терапии	<input type="text"/>	при раннем назначении системной терапии (в течение 3 лет после постановки диагноза) =1, при отсроченном назначении (более 3 лет) =0
Расчет прогностической модели (апремиласт)		
Значение логистической регрессии, γ	<input type="text"/>	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	<input type="text"/>	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалимумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	<input type="text"/>	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	<input type="text"/>	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	<input type="text"/>	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	<input type="text"/>	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	<input type="text"/>	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	<input type="text"/>	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	<input type="text"/>	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	<input type="text"/>	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна

Рисунок 7.4 – Внешний вид калькулятора расчета вероятности достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе лечения

Прогностическая модель была дополнительно проверена на 23 пациентах, из которых 20 пациентам была назначена терапия, рекомендованная алгоритмом и собственными сформированными на основании полученных в работе результатов практическими рекомендациями, с выраженной положительной динамикой. Тогда как у оставшихся трех пациентов первоначальные результаты терапии были неудовлетворительными – например, пациент отказывался от того или иного варианта лечения, в том числе от назначения сопутствующего курса фототерапии, – при этом разработанная модель также демонстрировала заведомую неэффективность проводимой терапии, что указывает на ее высокую прогностическую ценность. Стоит отметить, что разработанная прогностическая модель лучше всего работает при значениях индекса PASI, не превышающих 25 баллов.

Далее будут рассмотрены наиболее показательные случаи применения прогностической модели в реальной клинической практике и представлены исходы лечения.

Клинический случай №1. Пациент А., женщина, возраст – 53 года. После физикального осмотра, сбора анамнеза и получения результатов иммунологического обследования были установлены следующие важные для прогностической модели показатели: индекс PASI на момент осмотра равнялся 14,3 баллам, семейный анамнез по псориазу был отягощен по отцовской линии, стаж болезни приблизительно составил 16 лет, ранее биологическую терапию пациент не получал, было установлено абсолютное количество регуляторных Т-клеток – 55 кл/мкл (входит в границы нормы), процентное и абсолютное количество Th17-клеток – 24,6% и 258 кл/мкл соответственно (повышение уровней Th17-лимфоцитов). По причине тяжести заболевания и высокого индекса массы тела пациенту не подходило назначение классических иммунодепрессантов. Результаты вычисления вероятности достижения показателя PASI 75 в зависимости от системной терапии представлены на Рисунке 7.5.

Расчет прогностической модели (апремиласт)		
Значение логистической регрессии, γ	-5,9483	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	0,26039	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалимумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	1,3827	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	79,9418	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	4,0557	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	98,297	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	10,3817	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	99,9969	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	15,4647	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	100	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна

Рисунок 7.5 – Результаты расчетов разработанного на основе прогностической модели калькулятора для клинического случая №1

Несмотря на то, что произведенные расчеты указывали на низкую эффективность апремиласта в данном случае ($0,260 < 47,6$), пациентка была негативно настроена на получение терапии в виде подкожных инъекций, а также отрицательно отнеслась к назначению фототерапии, аргументировав свой отказ настороженностью в отношении увеличения риска развития рака кожи. Вследствие чего изначально был назначен препарат апремиласт.

Однако, данная терапия продемонстрировала низкую эффективность, более того, отмечалось появление новых распространенных высыпаний к 16 неделе лечения (PASI = 10,5 баллов). В связи с чем была проведена смена системного агента на устекинумаб, а пациенту после дополнительной беседы рекомендован курс узкополосной УФВ-терапии с длиной волны 311 нм. На фоне скорректированного лечения была достигнута выраженная положительная динамика к 32 неделе наблюдения: наблюдалась нормализация (снижение) уровней процентного и абсолютного числа Th17- лимфоцитов, увеличение Treg-клеток, локальный статус был представлен преимущественно поствоспалительной пигментацией с единичными высыпаниями в области нижних конечностей, PASI = 1,7 (Рисунок 7.6).



Рисунок 7.6 – Динамика кожного патологического процесса из клинического случая №1: 1-е изображение слева демонстрирует клиническую картину до назначения системной терапии, 2-е – на фоне лечения апремиластом в течение 16 недель, 3-е – регресс высыпаний на фоне терапии препаратом устекинумаб совместно с курсом фототерапии

Назначение устекинумаба в данном случае обусловлено наиболее оптимальным режимом введения – 1 раз в 12 недель после проведения индукционного курса, дополнительное проведение фототерапии связано с увеличением площади поражения кожи и необходимостью быстрее подавления активности заболевания (синергетический эффект).

Клинический случай №2. Пациент К., женщина 34 лет. Страдает псориазом в течение последних 6 лет, имеет отягощенный семейный анамнез по материнской линии, индекс PASI на момент осмотра = 16,1 баллов. Пациент ранее не получал системную терапию. Результаты иммунологического исследования: абсолютное количество регуляторных Т-клеток – 87 кл/мкл (выше границы нормы), процентное и абсолютное количество Th17-клеток – 26,5% и 293 кл/мкл соответственно (выраженное повышение уровней Th17-лимфоцитов). Также данный случай примечателен тем, что пациент предъявлял жалобы на боль в области коленных суставов, особенно после физической нагрузки. После проведения МРТ-исследования был отмечен синовит, преимущественно правого коленного сустава. С помощью прогностической модели были получены следующие значения вероятности достижения пациентом PASI 75 к 16 неделе терапии, как показателя эффективности проводимой терапии (Рисунок 7.7).

Расчет прогностической модели (апремиласт)	
Значение логистической регрессии, y	-7,6205
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	0,049017 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалимумаб)	
Значение логистической регрессии, y	-0,2895
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	42,81284 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)	
Значение логистической регрессии, y	2,3835
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	91,55549 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)	
Значение логистической регрессии, y	8,7095
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,9835 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)	
Значение логистической регрессии, y	13,7925
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,9999 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна

Рисунок 7.7 – Результаты расчетов для клинического случая №2

Учитывая наличие синовита, как начального признака псориатического артрита, пациенту в качестве препаратов выбора наиболее рекомендованы ингибиторы TNF- α (используются, как правило, в роли первой линии терапии) или IL-17A. Однако, назначение адалимумаба (ингибитор TNF- α) показало свою недостаточную эффективность в разработанной прогностической модели (44,1<47,6), тогда как применение секукинумаба, напротив, представляло собой более многообещающую терапевтическую стратегию (Рисунок 7.8).



Рисунок 7.8 – Динамика кожного патологического процесса клинического случая №2: верхние изображения – клиническая картина на момент инициации терапии, нижние – к 16 неделе лечения секукинумабом

На фоне терапии секукинумабом был достигнут полный регресс псориатических высыпаний к 16 неделе лечения, также пациент отметил уменьшение болевых ощущений в области коленных суставов. Вместе с этим отмечалась нормализация (снижение) уровня Treg-лимфоцитов (68 кл/мкл) и выраженное снижение процентного и абсолютного содержания Th17-клеток в крови – 20,6% и 192 кл/мкл соответственно.

Клинический случай №3. Пациент В., женщина, возраст – 45 лет. Первые высыпания появились 3 года назад в области волосистой части головы, со временем патологический процесс принимал более распространенный характер, отмечает выраженное обострение заболевания после перенесенной вирусной инфекции. При осмотре отмечается псориатическая эритродермия, индекс PASI составил 23,6 баллов. Семейный анамнез по дерматологическим патологиям не отягощен. Наблюдались высокие уровни процентного (25,3%) и абсолютного (301 кл/мкл) числа Th17-клеток, абсолютное количество Treg-лимфоцитов было на верхней границе нормы – 81 кл/мкл (Рисунок 7.9).

Расчет прогностической модели (апремиласт)		
Значение логистической регрессии, γ	-16,3204	
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	8,17E-06	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалимумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	-8,9894	
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	0,012474	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	-6,3164	
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	0,180352	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	0,0096	
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	50,23999	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	5,0926	
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,38945	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна

Рисунок 7.9 – Результаты расчетов прогностического калькулятора для клинического случая №3

В данной клинической ситуации наиболее предпочтительными системными агентами по результатам разработанной прогностической модели выступали

генно-инженерные биологические препараты гуселькумаб и секукинумаб. Конечно, применение, такого препарата, как устекинумаб, также может быть рассмотрено, особенно в сочетании с назначением фототерапии, тем не менее большая вероятность достижения выраженного эффекта (индикаторного показателя PASI 75) уже к 16 неделе лечения будет получена при назначении гуселькумаба или секукинумаба даже в качестве монотерапии. В результате пациенту была назначена терапия гуселькумабом, продемонстрировавшая к 16 неделе выраженную положительную динамику в виде регресса 90% имевшихся ранее высыпаний (достижение PASI 90), что наглядно прослеживается на Рисунке 7.10.



Рисунок 7.10 – Динамика кожного патологического процесса клинического случая №3: верхние изображения – клиническая картина на момент осмотра, нижние – на 16 неделе терапии гуселькумабом

Помимо этого, наблюдалась постепенная нормализация показателей клеточного иммунитета в виде незначительного снижения абсолютного числа регуляторных Т-клеток (74 кл/мкл), наряду со значительным снижением уровней процентного (22,6%) и абсолютного (211 кл/мкл) количества Th17-лимфоцитов, которые все еще находились выше установленных в настоящей работе референсных значений. Выбор гуселькумаба в данной ситуации также обоснован его высокой эффективностью при псориазической эритродермии, подтвержденной в нескольких клинических исследованиях. Стоит отметить, что секукинумаб, благодаря характерному свойству фармацевтической группы ингибиторов IL-16 в виде наступления выраженного клинического эффекта за короткий промежуток времени и лучшего влияния на нормализацию высокого содержания Treg-клеток, также мог быть рассмотрен в качестве системной терапии данному пациенту. В таких случаях следует обращать внимание на остальные факторы, связанные непосредственно с возможным нежелательным лекарственным взаимодействием (если пациент принимает другие препараты) или наличием сопутствующих/коморбидных патологий, на основании чего и назначается более предпочтительный для нужд и особенностей пациента системный агент.

Клинический случай №4. Пациент С., женщина 58 лет. Высыпания вульгарного псориаза беспокоят в течение последних 17 лет, семейный анамнез не отягощен, на момент осмотра индекс PASI составлял 10,3 баллов. Кожный патологический процесс резистентен к проводимому наружному лечению топическими глюкокортикостероидами и средствами, содержащим кальципотриол. Исследование иммунологических показателей выявило выраженное снижение абсолютного числа Treg-лимфоцитов (38 кл/мкл) и незначительное повышение процентного (22,4%) и абсолютного (219 кл/мкл) количества Th17-клеток. Вычисление вероятности достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе терапии в разработанной прогностической модели продемонстрировало 100% шанс для всех изученных в рамках проведенной диссертационной работы системных агентов. В связи с чем пациенту была назначена терапия препаратом апремиласт (Рисунок 7.11).



Рисунок 7.11 – Динамика кожного патологического процесса клинического случая №4: верхние изображения – клиническая картина на момент инициации терапии, нижние – на 16 неделе лечения апремиластом

Через 16 недель терапии апремиластом было установлено практически полное очищение кожи от псориатических высыпаний (PASI 90), кроме того, отмечалось выраженное увеличение уровня абсолютного числа регуляторных Т-лимфоцитов (56 кл/мкл) и некоторое снижение процентного (21,2%) и абсолютного (189 кл/мкл) количества Th17-клеток – в целом наблюдалась нормализация показателей клеточного иммунитета. Выбор терапии в этом случае обусловлен удобством приема препарата (пероральный путь) и более выраженным влиянием апремиласта на нормализацию уровня Treg-клеток.

Клинический случай №5. Пациент Г., мужчина 42 лет. Страдает псориазом с 31 года жизни (стаж болезни 11 лет), семейный анамнез отягощен, на момент осмотра индекс PASI равнялся 14,4 баллам, ранее получал системную терапию препаратом метотрексат – с временным положительным эффектом. Последнее обострение связывает с сильным эмоциональным стрессом. На момент подбора системной терапии было установлено, что абсолютное число Treg-лимфоцитов составляло 49 кл/мкл (ниже референсного значения), а процентное и абсолютное количество Th17- клеток – 23,6% и 227 кл/мкл соответственно (выше установленных нормальных значений). Затем с помощью калькулятора прогностической модели был также произведен расчет вероятности достижения пациентом улучшения первоначального значения индекса PASI на 75% или более к 16 неделе лечения (Рисунок 7.12).

Расчет прогностической модели (апремиласт)	
Значение логистической регрессии, y	-1,0898
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	25,16621
>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна	
Расчет прогностической модели (адалimumаб)	
Значение логистической регрессии, y	6,2412
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,80559
>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна	
Расчет прогностической модели (устекинумаб)	
Значение логистической регрессии, y	8,9142
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,98655
>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна	
Расчет прогностической модели (секукинумаб)	
Значение логистической регрессии, y	15,2402
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,99998
>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна	
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)	
Значение логистической регрессии, y	20,3232
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	100
>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна	

Рисунок 7.12 – Результаты расчетов калькулятора прогностической модели для клинического случая №5

В результате расчетов было продемонстрировано отсутствие целесообразности назначения пациенту препарата апремиласт, тогда как остальные системные агенты, напротив, обладали выраженным терапевтическим эффектом. По итогу пациенту был инициирован адалimumаб, на фоне которого отмечалась нормализация показателей клеточного иммунитета и выраженная

положительная динамика кожного патологического процесса, представленная на Рисунке 7.13.



Рисунок 7.13 – Динамика кожного патологического процесса клинического случая №5: верхние изображения – клиническая картина на момент назначения терапии, нижние – на 16 неделе лечения адалимумабом

Клинический случай №6. Пациент Д., женщина, возраст – 51 год. Семейный анамнез по псориазу не отягощен, первые высыпания появились приблизительно 10 лет назад на фоне перенесенной ангины, лечение преимущественно с использованием топических глюкокортикостероидов, системную терапию ранее не получала. Последние полгода отмечает отсутствие эффекта от наружного лечения и прогрессирующее ухудшение кожного патологического процесса,

индекс PASI на момент осмотра составил 16,7 баллов. В ходе иммунологического обследования было установлено, что абсолютное число Treg-клеток составляло 47 кл/мкл (ниже нормы), а процентное и абсолютное количество Th17-клеток – 22,9% и 238 кл/мкл соответственно (выраженное повышение содержания эффекторных клеток по сравнению с установленной нормой). Прогностическая модель выявила следующую вероятность достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе лечения (Рисунок 7.14).

Расчет прогностической модели (апремиласт)	
Значение логистической регрессии, γ	-0,3067
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	42,39227 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалimumаб)	
Значение логистической регрессии, γ	7,0243
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,91106 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)	
Значение логистической регрессии, γ	9,6973
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,99385 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)	
Значение логистической регрессии, γ	16,0233
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	99,99999 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)	
Значение логистической регрессии, γ	21,1063
Вероятность эффективности системной терапии, p , %	100 >47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна

Рисунок 7.14 – Результаты расчетов калькулятора прогностической модели для клинического случая №6

По результатам расчетов прогностической модели наблюдалась недостаточная эффективность препарата апремиласт для данного клинического случая (пограничный результат $42,3 < 47,6$) при его использовании в качестве монотерапии, остальные генно-инженерные биологические агенты демонстрировали высокий терапевтический ответ с достижением показателя PASI 75 к 16 неделе лечения. Недостаточный ответ при назначении апремиласта в данной клинической ситуации обусловлен, прежде всего, высоким содержанием в периферической крови эффекторных Th17-клеток, на которые препарат воздействует не так эффективно, как, например, на регуляторные Т-клетки. Однако, пациент был категорически против применения инъекционных

дорогостоящих препаратов. В результате чего пациенту был назначен апремиласт с сопутствующим курсом узкополосной UVB фототерапии (311нм) №30 в режиме 3 процедуры в неделю для повышения эффективности лечения и нормализации уровня Th17-лимфоцитов.

На фоне скорректированной с помощью прогностической модели терапии уже к 16 неделе была получена хорошая положительная динамика: индекс PASI равнялся 3,4 баллам (снижение первоначальных значений на 79,6%, индикаторный показатель PASI 75 достигнут), абсолютное число Treg-клеток составляло 61 кл/мкл (выраженное повышение клеток- супрессоров, нормализация уровня), процентное и абсолютное количество Th17-клеток – 21,1% и 203 кл/мкл соответственно (снижение эффекторных Т-клеток, постепенная нормализация показателей, абсолютное количество находится несколько выше установленных референсных значений). Для поддержания достигнутой положительной динамики пациенту рекомендован повторный курс фототерапии через 3-5 месяцев (в зависимости от динамики кожного патологического процесса) после консультации физиотерапевта, наряду с продолжением приема препарата апремиласт.

Исходя из всего вышеперечисленного, можно сделать вывод, что разработанный в рамках проведенного исследования калькулятор является важным прогностическим инструментом с высоким уровнем чувствительности, специфичности и достоверности, который может быть использован в практической деятельности врачей-дерматовенерологов для определения наиболее эффективной терапевтической тактики в зависимости от индивидуальных особенностей и показателей клеточного иммунитета пациентов, страдающих псориазом. Клиническая картина на фоне 16 недель лечения (апремиласт + курс фототерапии) наглядно отражена на Рисунке 7.15



Рисунок 7.15 – Динамика кожного патологического процесса клинического случая №6: верхние изображения – клиническая картина на момент поступления, нижние – к 16 неделе комбинированного лечения (апемиласт + фототерапия)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время все больше исследователей и врачей-клиницистов задаются вопросом о механизмах влияния современных системных препаратов на иммунные клетки, в том числе об открывающихся многообещающих перспективах и возможностях длительной нормализации показателей клеточного иммунитета, особенно Th17- и Treg-клеток, играющих вместе с осью IL-23/IL-17 ключевое значение в патогенезе псориаза. Исключительный интерес представляет проблема персонифицированного подбора системного препарата, исходя из индивидуальных особенностей пациента, в числе которых особое место занимает состояние иммунного статуса. Все чаще возникают вопросы, касающиеся выбора оптимального препарата для обеспечения наиболее продолжительной ремиссии заболевания, способного посредством моноклональной блокады патогенных T-лимфоцитов и/или их провоспалительных цитокинов вызвать экспансию субпопуляций регуляторных клеток, участвующих в иммунном гомеостазе кожи. Несмотря на определенный объем накопленных научных данных по взаимодействию имеющихся генно-инженерных биологических препаратов и группы малых молекул с иммунными клетками при псориазе, существует множество пробелов, в частности, связанных с применением и подтверждением полученных в лабораторных условиях результатов (чаще всего на животных моделях или культурах клеток) в реальной клинической практике на большой выборке пациентов. Так, малоизученным остается динамическое изменение клеточного иммунитета у пациентов, находящихся на системной терапии и после ее отмены, также нет как окончательно установленных соотношений между определенными иммунными клетками, так и границ их референсных значений, характерных для обострения и ремиссии заболевания. Что является крайне важным звеном не только для постижения тонкостей патогенеза болезни, но и для поиска эффективной терапии. Большие надежды возлагаются на научные работы, открывающие новые горизонты в понимании роли нарушения баланса между субпопуляциями T17- и Treg- клетками, а также изучающие влияние имеющихся в

практике методов терапии на существующий при различных аутоиммунных заболеваниях дисбаланс, поскольку именно благодаря этим исследованиям станет возможным разработать персонализированные медицинские подходы для эффективного лечения псориаза и обеспечения длительного безрецидивного периода.

Стоит отметить, что в основе проведенного диссертационного исследования лежали определение и валидация по установленным международным стандартам референсных интервалов иммунных клеток (CD 127- Treg-клеток и CD161+ Th17-лимфоцитов), изучаемых впоследствии у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, что не только демонстрирует высокую достоверность полученных результатов, касающихся сравнения значений и выявления закономерностей изменения показателей клеточного иммунитета, но и отличает работу от большинства имеющихся в мировой литературе. С помощью сравнительного анализа показателей иммунного статуса во время обострения у пациентов с псориазом тяжелого течения с контрольной группой (практически здоровые лица), выступающей в качестве референсной, было установлено наличие статистически значимых отклонений от нормы показателей всех исследуемых клеток. При этом уровень Th17-клеток в преобладающем большинстве случаев был высоким (выше установленных границ нормы), а количество регуляторных T-клеток несколько варьировало: в основном отмечались более низкие значения показателя по сравнению с группой контроля, однако нередко встречались значения, находящиеся как в пределах референсных значений, так и выше их. В целом полученные данные согласуются с результатами работ зарубежных авторов по изучаемой теме.

Внимания также заслуживает подтвержденный в работе факт того, что исследуемые показатели клеточного иммунитета у взрослого пациента (старше 18 лет) не зависят от гендерного признака и возраста. Регуляторные T-клетки не имели какой-либо выраженной связи с такими индивидуальными параметрами пациентов, как PASI, отягощенный анамнез или стаж болезни. Напротив, сильная положительная взаимосвязь была установлена в отношении значений индекса

PASI и стажа заболевания с количеством Th17- лимфоцитов, как процентным, так и абсолютным ($p < 0,001$). Также прослеживалась положительная корреляционная связь средней силы между показателями Th17-клеток и наличием отягощенного семейного анамнеза ($p < 0,001$). Интересно, что на показатель распространенности и тяжести псориаза (индекс PASI) также статистически значимое влияние (положительная корреляционная связь) оказывают длительность болезни ($r_s = 0,656$, $p < 0,001$) и наличие отягощенного анамнеза ($r_s = 0,516$, $p < 0,001$). Эти наблюдения демонстрируют, что уровень Th17-клеток у больных псориазом находится в прямой зависимости от тяжести течения и длительности заболевания. Таким образом, наиболее высокие уровни данной субпопуляции лимфоцитов можно ожидать у пациентов с псориазом тяжелой степени тяжести, имеющих отягощенный семейный анамнез и длительный стаж заболевания, что подчеркивает важность ранней инициации жизненно необходимой таким пациентам современной системной таргетной терапии с целью скорейшей и эффективной нормализации показателей клеточного иммунитета для обеспечения полного регресса заболевания и длительного периода ремиссии.

Статистически значимой взаимосвязи между изменениями абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т- лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток) не было получено: вероятнее всего, это связано с ранее указанным большим разбросом значений количества регуляторных Т-клеток, индивидуальным для каждого отдельного пациента. Однако, было установлено, что на фоне нормализации уровня Th17- лимфоцитов и блокады ключевых провоспалительных цитокинов происходит регуляция количества, а также, вероятнее всего, восстановление активности и функции клеток-супрессоров.

Сравнительная оценка эффективности изучаемых в работе системных таргетных препаратов продемонстрировала наиболее высокую (и сопоставимую) эффективность таких препаратов, как устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, в снижении значений индекса PASI, наряду с выраженным уменьшением процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов к 16 неделе лечения. Высокая эффективность данных биологических препаратов в отношении

эффektorных клеток объясняется их механизмом действия, в том числе прямо направленным на дифференцировку и регуляцию Th17-клеток или на непосредственное подавление T17-клеточного ответа. Адалимумаб и апремиласт также демонстрировали статистически значимое снижение индекса PASI и уровня Th17-клеток к 16 неделе наблюдения по сравнению с установленными значениями во время инициации терапии, однако, их эффективность была гораздо ниже, чем у вышеуказанных биологических препаратов, поскольку они косвенно модулируют уровень Th17-клеток и T17-клеточный ответ. Следует отметить, что наименьшая активность в отношении Th17-клеток наблюдалась в группе применения апремиласта. Несмотря на это, применение апремиласта и адалимумаба в течение 16 недель было связано с выраженным изменением уровней процентного ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно) и абсолютного ($p=0,012$ и $p<0,001$ соответственно) количества регуляторных T-клеток: отмечалось значительное приближение к установленным референсным интервалам, особенно при их исходно низких значениях. Назначение устекинумаба характеризовалось статистически значимым увеличением абсолютного числа регуляторных T-лимфоцитов ($p=0,007$) к 16 неделе лечения, что также прослеживалось при использовании гуселькумаба, но в этом случае для нормализации показателей Tрег-клеток требовалось больше времени. Данные наблюдения подтверждают гипотезу о том, что ингибирование IL-23 увеличивает либо количество Tрег-клеток, либо восстанавливает их функцию. При применении секукинумаба также прослеживалась определенная тенденция к нормализации абсолютного количества регуляторных T-клеток ($p=0,052$), более выраженная в снижении их содержания при изначально высоком уровне в крови (на момент обострения псориаза).

Было установлено, что регистрация индикаторного показателя PASI 75 к 16 недели лечения коррелирует с прогрессивным снижением числа Th17-лимфоцитов (отрицательная связь высокой силы, $r_s = -0,787$, $p<0,001$) и является признаком эффективной, успешно подобранной системной терапии, более того, у таких пациентов сохраняется тенденция к уменьшению тяжести течения псориаза,

дальнейшему снижению количества эффекторных Т-клеток до их нормальных значений, а также появляется потенциал к регуляции и поддержанию баланса Treg-/Th17-клеток, что, в свою очередь, позволяет обеспечить длительный период ремиссии. Примечательно, что к 16 неделе лечения индикаторного показателя PASI 75 достигли 81,8% пациентов, которым был назначен гуселькумаб, 77% – получавших секукинумаб или устекинумаб, 63,6% – адалимумаб и только 41,9% пациентов из группы лечения препаратом апремиласт, что практически в 1,5-2 раза меньше по сравнению с генно-инженерными биологическими препаратами. Достижение пациентами современного стандарта эффективного терапевтического воздействия в виде снижения первоначально установленного индекса PASI на 90% и более к 16 неделе лечения было установлено в 75,7% случаев терапии гуселькумабом, 67,6% случаев – секукинумабом, 61,3% – устекинумабом, 24,2% – адалимумабом и 3,2% – апремиластом. Такая разница может быть объяснена как скоростью наступления максимального терапевтического эффекта, которая существенно различается между исследуемыми системными препаратами, так и более выраженным регулирующим влиянием современных биологических препаратов на количество Th17-клеток и T17-клеточный ответ. Эти результаты указывают на более предпочтительное использование гуселькумаба, секукинумаба и устекинумаба в клинических случаях с тяжелым, часто рецидивирующим течением псориаза, отсроченным назначением необходимой пациенту биологической терапии, а также длительным стажем заболевания, характеризующимся хроническим системным воспалением, в том числе выраженным повышением провоспалительных цитокинов и количества эффекторных Т-лимфоцитов.

Пациенты, не достигшие показателя PASI 75 к 16 неделе лечения, в независимости от проводимой терапии, как правило, имели более продолжительный стаж заболевания ($p < 0,001$) и семейную историю псориаза (60,8% случаев, $p < 0,001$), кроме того, у них наблюдались более высокие значения индекса PASI ($p < 0,001$), а также абсолютного ($p < 0,001$) и процентного ($p < 0,001$) количества Th17-клеток в крови как на момент инициации системной терапии, так

и к 16 неделе наблюдения, по сравнению с теми, кто достиг указанного индикаторного показателя за этот же временной период. В некоторых случаях недостаточная эффективность проводимой системной терапии также сопровождалась очень низкими или, наоборот, крайне высокими уровнями регуляторных Т-лимфоцитов, зафиксированными на момент инициации и к 16 неделе лечения. Подобное повышение количества регуляторных Т-клеток можно расценивать как компенсаторный механизм, происходящий у некоторых индивидов в ответ на выраженное системное воспаление, опосредованное Th17-клетками, уровень которых в этих случаях также значительно превышает допустимую норму. Несмотря на возможное повышение числа Treg-клеток, они неспособны подавлять активацию Th17-клеток, а также их эффекторные Т-клеточные ответы и пролиферацию (дисфункция регуляторных Т-клеток). Более того, внутри кластера Treg-лимфоцитов могут присутствовать Т-клетки, продуцирующие IL-17A или IL-17F (возможно явление пластичности – трансформации регуляторных клеток в эффекторные). Из чего можно сделать вывод о том, что клинический ответ на системную терапию зависит и может быть спрогнозирован с помощью комплексного анализа индивидуальных показателей, включающих в себя определение содержания ключевых для псориаза субпопуляций Т-клеток периферической крови. Прогнозируя заранее «успешность» того или иного системного препарата у конкретного пациента, врач может увеличить эффективность терапии путем внесения корректировок в тактику лечения: дополнительно назначая сопутствующий классический иммунодепрессант или курсы фототерапии, или вовсе меняя выбранный ранее системный таргетный препарат.

Так, хорошие результаты демонстрирует добавление пациентам с недостаточным ответом на системную терапию к 16 неделе лечения курса узкополосной средневолновой УФВ-терапии (с длиной волны 311 нм), которая оказывает синергетическое действие, влияя на задействованные в патологическом процессе иммунные клетки, тем самым обеспечивая локальную и системную иммуносупрессию. Однако, несмотря на улучшение эффективности проводимой

монотерапии, даже после завершения курса фототерапии у таких пациентов наблюдаются более высокие значения индекса PASI, а также процентного и абсолютного количества Th17- лимфоцитов, чем у тех, кто достиг хорошего терапевтического ответа уже к 16 неделе лечения ГИБП. Это указывает на необходимость более раннего назначения сопутствующей системному препарату терапии пациентам, у которых вероятность достижения индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе наблюдения сомнительна. Применение подобной терапевтической стратегии с момента инициации системным препаратом в когорте пациентов с заранее спрогнозированным недостаточным ответом и/или сильными отклонениями уровней Treg- и Th17-клеток от референсных диапазонов позволяет добиться выраженного улучшения кожного патологического процесса и нормализации показателей клеточного иммунитета за более короткий промежуток времени, что является крайне важным фактором для обеспечения благоприятного долгосрочного прогноза заболевания. Однако, в таких случаях может потребоваться назначение поддерживающего лечения в виде повторных курсов фототерапии для сохранения достигнутого эффекта.

Длительность ремиссии после отмены системной терапии статистически отличалась ($p < 0,001$) и зависела от получаемого ранее препарата: наиболее длительный средний безрецидивный период был у пациентов, которым была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб – 33,5 недель, следующими по продолжительности периода ремиссии в порядке убывания были устекинумаб – 29,0, секукинумаб – 24,7 и адалимумаб – 17,4, худшие показатели длительности ремиссии были установлены для апремиласта (6,9 недель). Интересно, что более продолжительный безрецидивный период был характерен для пациентов, достигших индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе лечения, по сравнению с теми, у кого отмечался недостаточный клинический ответ на проводимую системную терапию ($p < 0,001$): 9,0 против 5,3 недель для апремиласта; 18,9 недель против 14,9 для адалимумаба; 25,9 против 20,8 недель в группе секукинумаба; 31,2 неделя против 21,5 недели для устекинумаба; и 35,6 недель против 24,3 при назначении гуселькумаба. Немаловажное значение на продолжительность

безрецидивного периода после отмены терапии оказывал факт отсроченного назначения таргетного системного препарата (спустя три и более года от момента постановки диагноза псориаза тяжелого течения), высокий индекс PASI и высокое содержание Th17- лимфоцитов на момент инициации системной терапии, длительный стаж болезни и наличие отягощенного семейного анамнеза, во всех этих случаях наблюдался более высокий кумулятивный риск наступления обострения с течением времени, а значит и более короткий период ремиссии. Так, несмотря на высокую эффективность таких биологических препаратов, как секукинумаб, устекинумаб и гуселькумаб, возобновление системной терапии потребовалось 35,3%, 25,8% и 12,1% пациентам соответственно уже в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение системной терапии потребовалось в 33,3% случаев уже через 4 месяца после отмены, а при назначении апремиласта – в 64,5% случаев уже через 2 месяца после отмены препарата. Добавление процедур узкополосной UVB фототерапии хоть и позволяло увеличить эффективность проводимого системного лечения, однако, по всей видимости, не оказывало какого-либо значимого влияния непосредственно на длительность ремиссии после отмены системной терапии.

Наступление рецидива после отмены системного лечения характеризовалось соответствующими изменениями показателей клеточного иммунитета: увеличением содержания Th17- и снижением количества Treg-клеток периферической крови, отличных от установленных референсных диапазонов, при этом выраженность этих изменений напрямую зависела от множества статистически значимых факторов. Так, число регуляторных T-лимфоцитов на момент обострения псориаза сильно коррелировало с их уровнем, установленным на момент инициации и к 16 неделе лечения, данные результаты были справедливы и по отношению к Th17-клеткам. Последние также имели сильные положительные корреляционные связи со значениями индекса PASI (с тяжестью течения заболевания) на момент инициации терапии и к 16 неделе лечения, а также с наличием отягощенного семейного анамнеза и стажем болезни

($p < 0,001$ во всех случаях). Кроме того, была установлена сильная отрицательная взаимосвязь количества Th17- клеток на момент рецидива с фактом достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе терапии. Из чего можно сделать заключение о том, что более быстрое повышение уровня Th17-клеток, ведущее к обострению вульгарного псориаза, наблюдается у пациентов, имевших изначально высокое содержание клеток данной субпопуляции лимфоцитов в крови как до назначения системной терапии, так и на фоне продолжительного лечения, чему способствует более тяжелое, хроническое течение заболевания, чаще наблюдающееся у лиц с отягощенным семейным анамнезом. Эти результаты дополнительно акцентируют необходимость своевременного назначения эффективной системной терапии и указывают на важность нормализации показателей клеточного иммунитета для достижения продолжительного периода ремиссии.

Вместе с этим открываются новые возможности использования Th17-клеток в качестве маркера обострения псориаза, особенно при отсутствии видимых клинических проявлений, например, на фоне отмены системной терапии в период полной ремиссии заболевания. При динамическом наблюдении уровень Th17-лимфоцитов может быть использован как показатель успешно подобранной терапии, позволяющий также производить мониторинг эффективности лечения с течением времени с целью своевременной замены системного агента, не допуская обострения болезни. Кроме того, субпопуляции T-клеток могут выступать в роли прогностического фактора, позволяя заранее сделать вывод об эффективности того или иного лекарственного средства системного действия у конкретного больного.

Так, разработанная в рамках диссертационного исследования прогностическая модель обладает высокой предсказательной способностью и позволяет вычислить вероятность наступления такого благоприятного исхода, как достижение пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе системного лечения. Данный параметр был выбран не случайно, поскольку именно он позволяет наиболее точно спрогнозировать интересующие специалиста

последствия терапии: оценить эффективность конкретного системного препарата, возможность нормализации показателей клеточного иммунитета и наступления длительного безрецидивного периода после отмены лечения. Кроме того, данный параметр находится в прямой зависимости от тяжести течения заболевания, содержания в периферической крови ключевых субпопуляций лимфоцитов, особенно Th17-клеток, и ряда других важных переменных-предикторов (стаж болезни; наличие отягощенного семейного анамнеза; факт своевременного назначения системной терапии). Тестовое внедрение прогностической модели в формате калькулятора в практическую деятельность ЛПУ оказалось успешным – модель продемонстрировала высокую прогностическую ценность, правильно установив исход системной терапии в 100% случаев (23 из 23).

В целом у всех применяемых в рамках диссертационного исследования препаратов наблюдался благоприятный долгосрочный профиль безопасности и переносимости, не было зарегистрировано случаев развития злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний на фоне лечения и через 1 год после отмены терапии. Полученные данные о НЯ и потенциальные статистические сигналы безопасности были прогнозируемыми и сопоставимыми с имеющимися сведениями из официальных инструкций и научных работ, касающихся профиля безопасности применяемых в рамках данной работы лекарственных средств системного действия. Профиль безопасности в группах, где проводилось комплексное лечение с включением узкополосной фототерапии, не отличался от групп, где применялась таргетная системная монотерапия.

Таким образом, подводя итоги проведенной работы, можно с уверенностью отметить важность иммунологического обследования пациента с псориазом тяжелого течения для установления содержания в периферической крови основных субпопуляций лимфоцитов (CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клеток), являющихся важным прогностическим инструментом для установления вероятности успешного терапевтического ответа на определенный системный агент у каждого конкретного пациента в зависимости от его индивидуальных особенностей. Исход в виде достижения к 16 недели лечения индикаторного

показателя PASI 75 является признаком эффективной, рационально подобранной системной терапии, которая может обеспечить улучшение течения заболевания и длительный период ремиссии, благодаря нормализации иммунологических показателей и поддержанию баланса Treg-/Th17-клеток. Своевременная инициация индивидуально подобранной эффективной системной терапии является жизненно важным фактором наступления длительного безрецидивного периода, поскольку именно такой подход с большей вероятностью способен восстановить исходное равновесие иммунной системы. Судя по полученным результатам, включая изменения показателей клеточного иммунитета в динамике, сравнение периодов ремиссии, можно предположить, что наиболее эффективными биологическими агентами, обеспечивающими лучшую иммунную толерантность (нормализацию баланса эффекторных [выраженное снижение количества] и регуляторных клеток, с преимущественным восстановлением их функции и увеличением количества последних) и наиболее длительный безрецидивный период, являются ингибиторы IL-23 – гуселькумаб и устекинумаб. Следующей по эффективности выступает блокада IL-17A с помощью препарата секукинумаб, который выражено уменьшает количество Treg-клеток при их высоком содержании в крови и подавляет активацию Th17-лимфоцитов, снижая их уровень. Апремиласт и адалимумаб в меньшей степени воздействуют на эффекторные клетки (требуется дольше времени для снижения уровня Th17-лимфоцитов), тем не менее их использование может быть полезным для нормализации количества и функциональной активности регуляторных T-клеток, особенно у пациентов с низким содержанием клеток-супрессоров в периферической крови и незначительным повышением эффекторных Th17-лимфоцитов. Добавление к системному лечению фототерапии позволяет дополнительно снизить количество Th17-лимфоцитов (стимуляция гибели эффекторных клеток) и повысить число и функциональную активность регуляторных T-клеток. Полученные в настоящей работе сведения расширяют возможности персонализированного назначения современных системных биологических препаратов, позволяя достигать высоких терапевтических

результатов. В любом случае все еще предстоит изучить предназначение других иммунных клеток (в частности, резидентных Т-клеток памяти) в патогенезе псориаза, их прогностическую роль и возможные пути эффективного терапевтического воздействия для достижения глобальной цели в виде разработки методов лечения, позволяющих полностью излечить пациентов от псориаза, путем нормализации и стабильного поддержания нормального иммунного гомеостаза.

ВЫВОДЫ

1. Уровень экспрессии основных показателей клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом, статистически значимо отличался от значений, полученных у здоровых лиц: для CD4 ($p=0,015$), для CD 127- (Treg), абс. ($p=0,008$); для CD161+ (Th17) ($p<0,001$); и для CD161+ (Th17), абс. ($p<0,001$). Во всех случаях не было обнаружено какой-либо статистически значимой зависимости показателей клеточного иммунитета от возраста или половой принадлежности.

2. Установлена статистически значимая ($p<0,001$ во всех случаях) положительная корреляционная связь высокой силы между значениями индекса PASI, стажа заболевания и содержания в периферической крови процентного ($r_s=0,798$ и $0,644$ соответственно) и абсолютного количества Th17-клеток ($r_s=0,766$ и $0,611$ соответственно). Последние также имели статистически значимую ($p<0,001$) положительную корреляционную связь средней силы с фактом наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза ($r_s=0,504$ и $0,438$ соответственно). В случае анализа абсолютного и процентного содержания Treg-лимфоцитов не было обнаружено статистически значимой корреляционной связи со всеми перечисленными выше параметрами.

3. Во время обострения псориаза у большинства пациентов отмечаются преимущественно высокие уровни абсолютного и процентного количества Th17-лимфоцитов периферической крови, причем содержание регуляторных T-клеток, как правило, находится ниже нормальных значений. Для периода ремиссии заболевания характерна нормализация показателей клеточного иммунитета и восстановление баланса Th17-/Treg-клеток (увеличение числа регуляторных и снижение количества эффекторных клеток), при этом допустимо постепенное снижение содержания Th17-клеток, наблюдающееся в динамике, особенно на фоне длительного получения системной таргетной терапии.

4. Сравнительная оценка эффективности системных таргетных препаратов к 16 неделе лечения продемонстрировала высокую сопоставимую ($p>1,000$) эффективность таких препаратов, как устекинумаб, секукинумаб и

гуселькумаб, назначение которых характеризовалось достижением индикаторного показателя PASI 75 и 90 в 77,4% и 61,3% случаев для устекинумаба; 76,4% и 67,6% – секукинумаба; 81,8% и 75,7% – гуселькумаба соответственно. Эффективность адалимумаба ($p < 0,05$) и апремиласта ($p < 0,001$) была статистически значимо ниже: достижение индикаторного показателя PASI 75 и 90 – 63,6% и 24,2% в группе адалимумаба; 41,9% и 3,2% – в группе апремиласта.

5. Установлено, что достижение PASI 75 вне зависимости от системного препарата к 16 недели лечения значимо ($p < 0,001$) коррелирует с выраженным снижением абсолютного ($r_s = -0,788$) и процентного ($r_s = -0,787$) содержания Th17-лимфоцитов периферической крови, а также сопровождается нормализацией уровня Treg-клеток. Системные препараты в порядке убывания эффективности снижения количества эффекторных клеток представлены следующим образом: устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб, адалимумаб, апремиласт. Нормализация количества Treg-клеток лучше всего отмечается при использовании адалимумаба, гуселькумаба и апремиласта, в меньшей степени – при назначении устекинумаба и секукинумаба.

6. Лучшие показатели длительности безрецидивного периода после отмены системной терапии были получены в группе лечения препаратом гуселькумаб – 33,5 недели, меньшая продолжительность ремиссии была зафиксирована при назначении устекинумаба – 29,0, секукинумаба – 24,7 и адалимумаба – 17,4 недель, худшие показатели длительности ремиссии были установлены для апремиласта – 6,9 недель, при этом все полученные значения статистически значимо отличались между собой ($p < 0,001$). Более высокий кумулятивный риск наступления обострения с течением времени наблюдался у пациентов, имевшихотягощенный семейный анамнез ($HR = 14,372$, $p < 0,001$), не достигших PASI 75 к 16 неделе лечения ($HR = 7,685$, $p < 0,001$), с отсроченным (через 3 года после установления диагноза «псориаз тяжелого течения») назначением системной терапии ($HR = 2,881$, $p = 0,001$), длительным стажем заболевания ($HR = 1,115$, $p = 0,002$), высокими изначальными значениями индекса PASI ($HR = 1,430$, $p < 0,001$) и абсолютного количества Th17-клеток ($HR = 1,011$, $p = 0,021$).

7. Дополнительное назначение узкополосной УФБ-фототерапии 311 нм позволяет обеспечить статистически значимое снижение содержания в периферической крови Th17-лимфоцитов вне зависимости от используемого системного препарата при его недостаточной эффективности к 16 неделе терапии. Другим важным свойством фототерапии является повышение числа регуляторных клеток при их низком уровне, сохраняющемся на фоне продолжительной монотерапии системными таргетными препаратами. Таким образом добавление процедур фототерапии позволяет увеличить эффективность проводимого системного лечения, однако не оказывает статистически значимого влияния на длительность ремиссии после отмены лечения.

8. Все методы терапии, исследованные в работе, показали благоприятный долгосрочный профиль безопасности, не было зарегистрировано случаев развития злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний на фоне лечения (12 месяцев) и через 1 год после отмены терапии. Были выявлены следующие статистически наиболее значимые сигналы безопасности: секукинумаб – герпетическая инфекция (ROR=11,636); адалимумаб – повышение печеночных трансаминаз и развитие инфекций верхних дыхательных путей (ROR=10,625 и 2,464 соответственно); апремиласт – диарея и тошнота (ROR=4,368 и 2,877 соответственно).

9. В соответствии с полученными результатами и выявленными статистически значимыми переменными-предикторами была разработана прогностическая модель с высокой предсказательной способностью – 98,1% (чувствительность – 99,1%; специфичность – 96,1%), позволяющая вычислить вероятность достижения индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе системного лечения в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических особенностей пациента. Тестовое внедрение прогностической модели в формате калькулятора в практическую деятельность лечебно-профилактического учреждения позволило установить ее высокую прогностическую ценность: исход системной терапии был верно определен в 100% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение в клиническую практику разработанной прогностической модели, направленной на рациональный выбор системного препарата в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических особенностей пациента, позволит добиться высокой эффективности терапии, характеризующейся снижением тяжести течения заболевания, а также постепенной нормализацией показателей клеточного иммунитета с восстановлением и поддержанием баланса Th17-/Treg-клеток, наряду с достижением длительного безрецидивного периода, в том числе после отмены лечения.

2. Определение показателей клеточного иммунитета (CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клетки) может применяться в практической деятельности для подбора системной терапии и установления тяжести заболевания. Проведение иммунологических исследований в динамике (1 раз в 4-6 месяцев) позволит производить мониторинг эффективности лечения и своевременную смену тактики. Также данные показатели могут быть использованы в качестве маркера обострения псориаза, в том числе при наблюдении за пациентами, находящимися в стадии клинической ремиссии (отсутствие видимых проявлений болезни).

3. В случаях, когда прогностическая модель демонстрирует низкую/недостаточную эффективность определенного системного препарата, то данная терапевтическая стратегия не является предпочтительной и должна рассматриваться в последнюю очередь. Однако, если имеются противопоказания или отсутствует возможность назначения другого лекарственного препарата системного действия, то применение «заведомо неэффективного» системного агента с момента его инициации должно сопровождаться сопутствующим проведением курса узкополосной UVB- фототерапии 311 нм (в том числе с назначением дополнительных, поддерживающих курсов фототерапии в дальнейшем).

4. В случаях, когда прогностическая модель демонстрирует высокую эффективность нескольких системных агентов, то выбор наиболее оптимального из них должен основываться на наличии у пациента сопутствующих/коморбидных патологий, оценке взаимодействия лекарственных средств (при постоянном приеме других жизненно необходимых системных препаратов) и индивидуальных предпочтений пациента по режиму приема и пути введения (подкожные инъекции, пероральный прием).

5. Ингибиторы IL-23 (устекинумаб и гуселькумаб) обладают наиболее высокой клинической эффективностью и лучше остальных системных таргетных препаратов (апремиласт, адалимумаб, секукинумаб) способствуют нормализации уровней Th17- и Treg-клеток, преимущественно увеличивая количество последних, что позволяет достичь наиболее продолжительного периода ремиссии.

6. Ингибитор IL-17 – секукинумаб демонстрирует высокую эффективность и быстрое наступление клинического ответа посредством значимого снижения уровня эффекторных клеток и нормализации содержания в периферической крови Treg-лимфоцитов, особенно при их изначально высоких значениях, связанных, вероятнее всего с явлением пластичности или компенсаторным повышением вследствие выраженного системного воспаления.

7. Системные препараты апремиласт и адалимумаб имеют менее выраженное влияние на эффекторные клетки и подавление T17- клеточных ответов по сравнению с другими препаратами (устекинумаб, гуселькумаб и секукинумаб), однако обладают лучшей способностью к нормализации уровня регуляторных клеток, позволяя значимо увеличить их количество при изначально низком содержании в крови. Использование апремиласта и адалимумаба может быть предпочтительно у пациентов с выраженным снижением количества клеток-супрессоров и незначительным повышением Th17-лимфоцитов, в остальных случаях (высокие уровни эффекторных клеток) их применение лучше сочетать с курсами фототерапии (даже при прогнозируемой «достаточной эффективности» агентов в разработанной модели) или заменить препаратами с более высокой эффективностью.

8. У пациентов с отягощенным семейным анамнезом, высокими значениями индекса PASI, длительным стажем болезни и выраженными отклонениями уровней эффекторных и регуляторных клеток всегда стоит рассматривать дополнительное назначение к системному лечению курса узкополосной UVB-фототерапии 311 нм.

9. Своевременное (в течение первых трех лет с момента установления пациенту диагноза псориаза тяжелого течения) назначение эффективной системной терапии обеспечит большую вероятность достижения высокого клинического ответа (PASI 90-100) и восстановления иммунного гомеостаза (исходного равновесия), а также позволит улучшить прогноз заболевания в долгосрочной перспективе, исключая развитие нежелательных последствий хронического системного воспалительного процесса.

10. При сохранении высоких уровней Th17-клеток на фоне системной терапии в течение длительного времени (более 6 месяцев без признаков значимого снижения содержания эффекторных клеток в крови) требуется смена системного агента, подбор которого должен проводиться с применением разработанной прогностической модели.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМП – антимикробные пептиды

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ДК – дендритные клетки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота ИМТ – индекс массы тела

мДК – миелодные дендритные клетки

пДК – плазмоцитоидные дендритные клетки РНК – рибонуклеиновая кислота

США – Соединенные Штаты Америки УФБ – ультрафиолетовое-В излучение

ФДЭ-4 – фосфодиэстераза-4

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат цГМФ – циклический гуанозин-монофосфат

ADAMSTL5 – дизинтегрин-подобный домен металлопротеиназ, содержащий тромбоспондин типа 1, мотив-подобный домен 5

CLA – кожный лимфоцитарный антиген GWAS – полногеномный поиск

ассоциаций HLA – главный комплекс гистосовместимости IFN – интерферон

IL – интерлейкин

ILC – врожденные лимфоидные клетки iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

JAK – янус-киназа

NK – естественные киллеры

NKT-клетки – Т-клетки с функциями естественных киллеров NO – оксид азота

PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза PLA2 – фосфолипаза A2

PLA2G4D – липидные антигены, генерируемые фосфолипазой A2 группы IVD

ROR – рецептор ретиноевой кислоты

STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции Tc – цитотоксические

Т-клетки

Th – Т-хелперы

TLR – Toll-подобный рецептор TNF- α – фактор некроза опухоли- α Treg – регуляторные Т-клетки

TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин ТҮК – тирозинкиназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аликбаев, Т.З. Оценка показателей иммунного статуса больных среднетяжелых и тяжелых форм псориаза / Т.З. Аликбаев // Трансляционная медицина: от теории к практике: сборник научных трудов 9-й всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов. – Санкт-Петербург: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. – С. 15-19.
2. Блинова, Е.А. Участие ИЛ-7 в патогенезе псориаза / Е.А. Блинова, А.В. Колерова, В.А. Козлов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 4. – С. 162.
3. Васильева, Е.Л. Особенности содержания цитокинов в коже больных псориазом / Е.Л. Васильева, О.Г. Артамонова, А.Э. Карамова // Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии: сборник тезисов XXXII Зимней молодежной научной школы. – Москва: ИБХ РАН, 2020. – С. 155.
4. Выбор терапии псориаза: ингибирование ИЛ-23 p19–данные клинических исследований и реальной практики / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, М.И. Глузмин, М.В. Дурлештер // Медицинский алфавит. – 2022. – № 8. – С. 71-74.
5. Григорьев, Д.В. Комбинированное лечение псориаза широкополосной средневолновой фототерапией и метотрексатом / Д.В. Григорьев // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 8. – С. 413-416.
6. Дашук, А.М. Определение некоторых показателей иммунной системы у больных псориазом / А.М. Дашук, Н.А. Пустовая, Е.И. Добржанская // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 4-7 (13). – С. 79-82.
7. Евдокимов, Е.Ю. Иммунологические и клинические особенности псориаза у ВИЧ-инфицированных больных / Е.Ю. Евдокимов, А.В. Сундуков, Е.А. Горелова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – №. 4. – С. 82-91.

8. Зайцев, В.М. Практическая медицинская статистика: учебное пособие / В.М. Зайцев, С.И. Савельев; под ред. А.И. Потапова, О.Г. Хурцилава. – Тамбов: Цифра, 2013. – 579 с.
9. Зильберберг, Н.В. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии больных псориазом / Н.В. Зильберберг, Я.В. Кашеева, М.М. Кохан // Лечащий врач. – 2021. – № 10. – С. 41-45.
10. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста / А.П. Топтыгина, Е.Л. Семикина, С.В. Петричук [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 409-420.
11. Изучение содержания нейтрофилов, несущих молекулы адгезии, у больных псориазом в зависимости от соматотипа / С.Л. Кашутин, А.К. Шерстенникова, О.В. Калмин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 4 (48). – С. 97-105.
12. Изучение соотношения субпопуляций лимфоцитов в капиллярной крови папулы и в венозной крови при псориазе / А.К. Шерстенникова, С.Л. Кашутин, В.С. Неклюдова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26, № 3. – С. 31-36.
13. Иммуногистохимический анализ Foxp3+ т- регуляторных клеток и его роль в оценке эффективности терапии псориаза / Ю.А. Новиков, В.А. Охлопков, Д.С. Трошина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 24-30.
14. Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность наталиума / Л.С. Круглова, Н.С. Руднева, А.Л. Бакулев, А.А. Хотко // Медицинский алфавит. – 2022. – № 1 (27). – С. 14-20.
15. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита / О.Ю. Олисова, Д.А. Свистунова, Л.М. Чернявская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 2. – С. 74-80.

16. Кандалова, О.В. Патогенез псориаза: прошлое, настоящее, будущее / О.В. Кандалова, Д.Е. Ключникова, Т.В. Айвазова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 191-200.
17. Кольцова, И.В. Распространенность коморбидной патологии у больных с псориазом в условиях дерматологического стационара / И.В. Кольцова, И.Б. Башкова // Междисциплинарный студенческий научный вестник. – 2020. – № 2 (9). – С. 4.
18. Коморбидности псориаза в детском возрасте / Н.Н. Мурашкин, Л.С. Круглова, Ю.А. Коваленко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 460-467.
19. Концентрации некоторых цитокинов и лактоферрина в крови и супернантатах культур клеток периферической крови больных псориазом / В.Н. Зорина, И.Г. Коняхина, Т.Г. Рябичева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 409-414.
20. Круглова, Л.С. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов / Л.С. Круглова, А.В. Осина, А.А. Хотко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 3. – С. 191-196.
21. Круглова, Л.С. Биологическая терапия и иммуногенность: блокатор ИЛ-17 как представитель нового класса таргетной терапии псориаза / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.А. Королева // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 14-22.
22. Круглова, Л.С. Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 24. – С. 48-52.
23. Круглова, Л.С. Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы) / Л.С. Круглова, А.А. Осина, А.А. Хотко // Медицинский алфавит. – 2019. – № 1 (7). – С. 5-8.
24. Круглова, Л.С. Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с

коморбидной патологией / Л.С. Круглова, А.А. Хотко // Медицинский алфавит. – 2020. – № 24. – С. 18-22.

25. Круглова, Л.С. Достижимы ли цели терапии псориаза в реальной клинической практике / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, Н.С. Руднева // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 112-119.

26. Круглова, Л.С. Иммуногенность препаратов биологической терапии / Л.С. Круглова, А.А. Хотко // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 34. – С. 22-29.

27. Круглова, Л.С. Инновационный отечественный препарат - новая эра терапии больных псориазом / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 479-485.

28. Круглова, Л.С. Опыт применения секукинумаба при различных формах псориаза в Краснодарском крае / Л.С. Круглова, А.А. Хотко // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 7-10.

29. Круглова, Л.С. Псориаз волосистой части головы – актуальные вопросы диагностики и терапии / Л.С. Круглова, С.Н. Турбовская, А.А. Хотко // Фарматека. – 2018. – № S4. – С. 35-42.

30. Круглова, Л.С. Псориаз и психиатрическая коморбидность / Л.С. Круглова, А.В. Пушкина, А.А. Хотко // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 8. – С. 8-13.

31. Круглова, Л.С. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.А. Петрий // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 7. – С. 25-28.

32. Меркушова, Е.Д. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза: подходы к таргетной терапии / Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, Л.В. Ганковская // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 449-458.

33. Михайличенко, А.Ф. Субпопуляционный состав т- клеток памяти в коже больных псориазом в разные периоды заболевания / А.Ф. Михайличенко, В.Р. Хайрутдинов // XII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов: сборник материалов. – Санкт-Петербург: Общественная организация «Человек и его здоровье», 2018. – С. 87-88

34. Олисова, О.Ю. Возможности применения аутологичных регуляторных т-клеток при вульгарном псориазе / О.Ю. Олисова, С.Н. Быковская, В.В. Гудова // Инновации в науке и практике: сборник статей по материалам VII международной научно-практической конференции: в 5-ти частях. – Уфа, 2018. – Т. 4. – С. 171-176.
35. Олисова, О.Ю. Роль регуляторных т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе / О.Ю. Олисова, В.В. Гудова, С.Н. Быковская // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 7 (382). – С. 10-14.
36. Олисова, О.Ю. Современные методы лечения псориаза / О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, В.Б. Пинегин // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 9. – С. 483-484
37. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациентки с псориазом, псориазическим артритом и сопутствующей патологией / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 3. – С. 174-180.
38. Опыт применения таргетного препарата апремиласт в терапии псориаза / И.Н. Сормолотова, И.В. Кибалина, О.Б. Кошечкина [и др.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5, № 6. – С. 15-19.
39. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориазическим артритом / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.А. Королева, М.И. Глузмин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 108-113.
40. Опыт терапии секукинумабом тяжелых форм псориаза / Ю.В. Нефедьева, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 354-359.
41. Оценка количества субпопуляций CD4+ клеток с экспрессией энтонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом / Д.Г. Купцова, Т.В. Радыгина, С.В. Петричук [и др.] // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 587-596.

42. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита / Е.В. Матушевская, М.В. Коновалова, Е.В. Владимирова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 634-643.

43. Патогенетическая роль нейтрофилов и внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе кожных заболеваний / Г.Р. Джафарова, В.В. Корякина, Е.Д. Микулич [и др.] // Актуальные проблемы патофизиологии: сборник научных статей Международной научно- практической конференции / Под общей ред. Н.В. Ларевой. – Чита, 2022. – С. 59-61.

44. Переверзина, Н.О. Фототерапия при псориазе. В сборнике: Молодой исследователь: вызовы и перспективы / Н.О. Переверзина, И.А. Переверзина, И.А. Мацнева // Молодой исследователь: вызовы и перспективы: сборник статей по материалам XL международной научно-практической конференции. – Москва: Интернаука, 2017. – Т. 15. – С. 67-72.

45. Побежимова, О.О. Роль цитокинов при псориазе / О.О. Побежимова, А.В. Жестков, О.С. Козлова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8 (176). – С. 79-83.

46. Показатели клеточного иммунитета и клетки-супрессоры миелоидного происхождения у детей с псориазом / Д.Г. Купцова, Т.В. Радыгина, Н.Н. Мурашкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 3. – С. 55-65.

47. Притуло, О.А. Современные представления о патогенезе псориаза / О.А. Притуло, И.В. Рычкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 141-153.

48. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии - клиническое обоснование / А. С. Жуков, А.А. Хотко, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 1. – С. 58-66.

49. Псориаз / Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев, Т.В. Коротаева [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 328 с.

50. Псориаз и метаболический синдром: обзор литературы / М.А. Уфимцева, А.А. Попов, Л.В. Федотова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 369-374.
51. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? / З.Р. Хисматуллина, А.М. Аминова, Д.П. Курочкин [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 139-147.
52. Резидентные т-клетки памяти: роль в патогенезе псориаза и новые возможности в терапии / П.И. Лазарева, Е.С. Трапезникова, В.А. Ступин [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 8. – С. 201-205.
53. Роль CLA⁺т-клеток в патогенезе псориаза / А.В. Патрушев, В.Ю. Никитин, М.Е. Мешкова [и др.] // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: материалы XIV Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов / Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 85-86.
54. Роль TLR9 и компонентов инфламмосомного комплекса в иммунопатогенезе псориаза / Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, О.А. Свитич [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-1 (22). – С. 406-408.
55. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза / А.Ю. Пашкин, Е.И. Воробьева, В.Р. Хайрутдинов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 163-170.
56. Сикорская, Т.А. Современные представления о патогенезе и медикаментозной терапии псориаза (литературные и собственные данные) / Т.А. Сикорская, А.П. Музыченко, М.В. Качук // Медицинский журнал. – 2017. – № 2 (60). – С. 42-52.
57. Смирнова, С.В. Иммунологические маркеры псориаза и псориатического артрита / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 142.

58. Смольяникова, В.А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза / В.А. Смольяникова, А.Э. Карамова, М.А. Нефедова // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 1. – С. 30-37.

59. Соболева, А.Г. Генетически модифицированные животные как модели патологического процесса при псориазе / А.Г. Соболева, А.В. Мезенцев, С.А. Брускин // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48, № 4. – С. 587.

60. Современные возможности системной терапии псориаза / Ю.Н. Перламутров, Т.В. Айвазова, К.Б. Ольховская [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 486-490.

61. Современные представления о патогенезе, клинике и течении тяжелого псориаза / Т.З. Аликбаев, Е.В. Фролова, М.Д. Гулордава [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 9-16.

62. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты bcd-057-2/Calypso-международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы / Т.В. Коротаева, А.В. Самцов, А.Л. Бакулев [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 71-84.

63. Сывороточный уровень растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости при псориазе / А.В. Караулов, Ф. Кхедри, Г.Ю. Курников [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 2. – С. 84-89.

64. Трухачева, Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие / Н.В. Трухачева. – Ростов-на-Дону, 2017. – 324 с.

65. Хотко, А.А. Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом на фоне терапии апремиластом / А.А. Хотко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 2. – С. 46-49.

66. Хотко, А.А. Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом на фоне применения узкополосной фототерапии при недостаточном эффекте таргетных препаратов / А. А. Хотко // Курортная медицина. – 2023. – № 3. – С. 92-100.

67. Хотко, А.А. Анализ продолжительности ремиссии псориаза после отмены таргетной терапии: поиск предикторов раннего рецидива заболевания / А.А. Хотко, Н.Н. Мурашкин // Медицинский алфавит. – 2023. – № 24. – С. 84-89.
68. Хотко, А.А. Воспалительные заболевания кишечника и устекинумаб у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, М.В. Дурлештер // Медицинский алфавит. – 2021. – № 34. – С. 35-38.
69. Хотко, А.А. Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной клинической практике на примере перехода на гуселькумаб / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 31. – С. 86-94.
70. Хотко, А.А. Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь // Медицинский алфавит. – 2021. – № 9. – С. 21-23.
71. Хотко, А.А. Кардиоваскулярные риски у пациентов с псориазом (обзор литературы) / А.А. Хотко, Н.С. Руднева // Медицинский алфавит. – 2021. – № 34. – С. 12-17.
72. Хотко, А.А. Комбинированное применение узкополосной средневолновой фототерапии и таргетных препаратов у пациентов с псориазом / А.А. Хотко // Курортная медицина. – 2023. – № 2. – С. 122-127.
73. Хотко, А.А. Малые молекулы в сочетании с узкополосной УФВ-терапией в лечении больных псориазом / А.А. Хотко, Л.С. Круглова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 24. – С. 29-32.
74. Хотко, А.А. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациента с онкологическим анамнезом / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 8. – С. 97-101.
75. Хотко, А.А. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23 - данные клинических исследований и реальной практики / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 4. – С. 49-59.

76. Хотко, А.А. Цертолизумаб пэгол в лечении псориаза и псориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь // Медицинский алфавит. – 2021. – № 9. – С. 79-82.

77. Хотко, А.А. Эффективность применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов со среднетяжелым псориазом / А.А. Хотко, М.И. Глазмин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 119-122.

78. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы / Е.В. Файзуллина, А.Р. Марсина, И.М. Хисматулина [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 395-401.

79. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза / А.А. Хотко, Л.С. Круглова, М.Ю. Помазанова, Р.А. Хотко // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 28-32.

80. Эффективность узкополосной фототерапии в лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв / М.А. Гуреева, А.В. Молочков, Г.Э. Баграмова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 8. – С. 525-532.

81. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия, 2002. – 267 с.

82. Юнусбаева, М.М. HLA-CW 06:02 зависимая пролиферация т клеток больных псориазом на собственный белок кератин 17 / М.М. Юнусбаева, Ф.С. Билалов, Б.Б. Юнусбаев // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов международного конгресса. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 831.

83. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions / E.P. van Puijenbroek, A.

Bate, H.G.M. Leufkens [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2002. – Vol. 11. – P. 3-10.

84. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23, and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses / E. Volpe, N. Servant, R. Zollinger [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 650-657.

85. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci / Y. Liu, C. Helms, W. Liao [et al.] // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4. – P. e1000041.

86. A lack of confirmation with alternative assays questions the validity of IL-17 expression in human neutrophils using immunohistochemistry / F. Tamarozzi, H.L. Wright, H.B. Thomas [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2014. – Vol. 162. – P. 194-198.

87. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon-alfa monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis / R. Bissonnette, K. Papp, C. Maari [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 427-436.

88. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R / C. Parham, M. Chirica, J. Timans [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 5699-5708.

89. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment / W. Lapolla, B.A. Yentzer, J. Bagel [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 64. – P. 936-949.

90. A single intradermal injection of IFN- γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin / L.M. Johnson-Huang, M. Suárez-Fariñas, K.C. Pierson [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 1177-1187.

91. Activation of neutrophils by autocrine IL-17-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, ROR γ t and dectin-2 / P.R. Taylor, S. Roy, S.M. Leal Jr [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 143-151.

92. Adhesive mechanisms governing interferon-producing cell recruitment into lymph nodes / T.G. Diacovo, A.L. Blasius, T.W. Mak [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 202. – P. 687-696.

93. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane

overview / J.A. Singh, G.A. Wells, R. Christensen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 2011. – P. CD008794.

94. Ahlehoff, O. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study / O. Ahlehoff // *J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 273. – P. 197-204.

95. Ahlehoff, O. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study / O. Ahlehoff // *J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 270. – P. 147-157.

96. AK Inhibition as a Therapeutic Strategy for Immune and Inflammatory Diseases / D.M. Schwartz, Y. Kanno, A. Villarino [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2017. – Vol. 16. – P. 843-862.

97. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris / F. Chamian, M.A. Lowes, S.L. Lin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 2075-2080.

98. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis / C. Conrad, O. Boyman, G. Tonel [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 836-842.

99. Alwawi, E.A. Treating Psoriasis with Adalimumab / E.A. Alwawi, S.L. Mehlis, K.B. Gordon // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 345-351.

100. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses / L.C. Zaba, I. Cardinale, P. Gilleaudeau [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 3183-3194.

101. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis / E. Toichi, G. Torres, T.S. McCormick [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 4917-4926.

102. AP-1 activated by toll-like receptors regulates expression of IL-23 p19 / W. Liu, X. Ouyang, J. Yang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 24006-24016.

103. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity / P.H. Schafer, A. Parton, L. Capone [et al.] // *Cell Signal.* – 2014. – Vol. 26. – P. 2016-2029.

104. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE 4) 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) / K. Papp, K. Reich, C.L. Leonardi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73. – P. 37-49.
105. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance / E. Samarasekera, L. Sawyer, J. Parnham [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. e6712.
106. Assessment of diseases progress in psoriasis / R. Marks, S. Barton, D. Shuttleworth [et al.] // *Arch Dermatol* – 1989. – Vol. 125. – P. 235-240.
107. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population / L. Sun, H. Cheng, Z.X. Wang [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 1005-1009.
108. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells, and other leukocytes / J. Fuentes-Duculan, K.M. Bonifacio, J.E. Hawkes [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2017. – Vol. 26. – P. 1075-1082.
109. Capon, F. The Genetic Basis of Psoriasis / F. Capon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 2526.
110. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA / R. Lande, G. Chamilos, D. Ganguly [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 203-213.
111. CCR6 as a possible therapeutic target in psoriasis / M.N. Hedrick, A.S. Lonsdorf, S.T. Hwang [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2010. – Vol. 14. – P. 911-922.
112. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice / M.N. Hedrick, A.S. Lonsdorf, A.K. Shirakawa [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2317-2329.
113. CD4⁺CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood / C. Baecher-Allan, J.A. Brown, G.J. Freeman [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 1245-1253.

114. CD56^{bright}CD162 NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation / C. Ottaviani, F. Nasorri, C. Bedini [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 36. – P. 118-128.
115. CD8(+) T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon-alpha/beta signaling / S. Hida, K. Ogasawara, K. Sato [et al.] // *Immunity.* – 2000. – Vol. 13. – P. 643-655.
116. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22 / D. Hijnen, E.F. Knol, Y.Y. Gent [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 973-979.
117. CD8(+) T cells mediate RAS-induced psoriasis-like skin inflammation through IFN- γ / A.J. Gunderson, J. Mohammed, F.J. Horvath [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 955-963.
118. Certolizumab Pegol for the Treatment of Patients with Moderate-to-severe Chronic Plaque Psoriasis: Pooled Analysis of Week 16 Data from Three Randomized Controlled Trials / A. Blauvelt, K. Reich, M. Lebwohl [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 546-552.
119. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system / B.J. Nickoloff, B. Bonish, B.B. Huang [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2000. – Vol. 24. – P. 212-225.
120. Characterization of central and effector CD4⁺ memory cells in psoriasis / A.V. Kolerova, D.A. Mikailova, M.A. Beimanova [et al.] // *Medical Immunology (Russia).* – 2021. – Vol. 23. – P. 969-974.
121. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates an increase of NKp44⁺ ILC3 in psoriasis / F. Villanova, B. Flutter, I. Tosi [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 984-991.
122. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment / C. Albanesi, C. Scarponi, S. Pallotta [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 249-258.

123. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis / T. Mabuchi, T.W. Chang, S. Quinter [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2012. – Vol. 65. – P. 4-11.
124. Chiricozzi, A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis / A. Chiricozzi // *Actas Dermo-Sifiliogr.* – 2014. – Vol. 105. – P. 9-20.
125. Chu, C.C. Harnessing dendritic cells in inflammatory skin diseases / C.C. Chu, P. Di Meglio, F.O. Nestle // *Semin. Immunol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 28-41.
126. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis / S. Kagami, H.L. Rizzo, J.J. Lee [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 1373-1383.
127. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10 / A.B. Kimball, T. Kawamura, K. Tejura [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2002. – Vol. 138. – P. 1341-1346.
128. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. — Third Edition CLSI document C28-A3, 2008.
129. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN- gamma inducers—IL-12, IL-18 and IL-23 / G. Piskin, U. Tursten, R.M. Sylva-Steenland [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2004. – Vol. 13. – P. 764-772.
130. Cloning of a gene for a novel epithelium-specific cytosolic phospholipase A2, cPLA2delta, induced in psoriatic skin / H. Chiba, H. Michibata, K. Wakimoto [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 12890-12897.
131. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci / D. Ellinghaus, E. Ellinghaus, R.P. Nair [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 90. – P. 636-647.
132. Combined use of laser capture microdissection and cDNA microarray analysis identifies locally expressed disease-related genes in focal regions of psoriasis vulgaris skin lesions / H. Mitsui, M. Suárez-Fariñas, D.A. Belkin [et al.] // *J. Investig.*

Dermatol. – 2012. – Vol. 132. – P. 1615-1626.

133. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis / U. Hüffmeier, S. Uebe, A.B. Ekici [et al.] // Nat. Genet. – 2010. – Vol. 42. – P. 996-999.

134. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: Enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients / M.B.M. Teunissen, J.M. Munneke, J.H. Bernink [et al.] // J. Investig. Dermatol. – 2014. – Vol. 134. – P. 2351-2360

135. Content of CD4+T cell subpopulations in predicting the efficacy of biological therapy for psoriasis in children / D. G. Kuptsova, T. V. Radigina, O. V. Kurbatova [et al.] // Medical Immunology (Russia). – 2023. – Vol. 25(5). – P. 1071-1078.

136. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris / J.R. Abrams, M.G. Lebwohl, C.A. Guzzo [et al.] // J. Clin. Investig. – 1999. – Vol. 103. – P. 1243-1252.

137. Cutaneous Expression of a Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin Type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in Psoriasis goes beyond Melanocytes / K.M. Bonifacio, N. Kunjraiva, J.G. Krueger [et al.] // J. Pigment Disord. – 2016. – Vol. 3. – P. 244.

138. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis / G. Tonel, C. Conrad, U. Laggner [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185. – P. 5688-5691.

139. Cutting edge: Phenotypic characterization and differentiation of human CD8+ T cells producing IL-17 / T. Kondo, H. Takata, F. Matsuki [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182. – P. 1794-1798.

140. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: important signaling modulators and therapeutic targets / F. Ahmad, T. Murata, K. Shimizu [et al.] // Oral Dis – 2015. – Vol. 21. – P. e25-50.

141. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases / L.M. Johnson-Huang, N.S. McNutt, J.G. Krueger [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 29. – P. 247-256.

142. Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease / F. Zhou, H. Cao, X. Zuo [et al.] // *Nat. Genet.* – 2016. – Vol. 48. – P. 740-746.

143. Deep Sequencing of the T-cell Receptor Repertoire Demonstrates Polyclonal T-cell Infiltrates in Psoriasis / J.L. Harden, D. Hamm, N. Gulati [et al.] // *F1000Research.* – 2015. – Vol. 4. – P. 460.

144. Deng, Y. The Inflammatory Response in Psoriasis: A Comprehensive Review / Y. Deng, C. Chang, Q. Lu // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 50. – P. 377-389.

145. Dermal clusters of mature dendritic cells and T cells are associated with the CCL20/CCR6 chemokine system in chronic psoriasis / T.G. Kim, H. Jee, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1462-1465.

146. Development, cytokine profile, and function of human interleukin 17-producing helper T cells / N.J. Wilson, K. Boniface, J.R. Chan [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 950-957.

147. Di Cesare, A. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis / A. Di Cesare, P. Di Meglio, F.O. Nestle // *J. Investig. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1339-1350.

148. Differential expression of ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 by endothelial cells in psoriasis and contact dermatitis / P.K. Das, O.J. de Boer, A. Visser [et al.] // *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.).* – 1994. – Vol. 186. – P. 21-22.

149. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany / M. Augustin, K. Kruger, M.A. Radtke [et al.] // *Dermatology* – 2008. – Vol. 216. – P. 366-372.

150. Distinct roles of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model / K. Nakajima, T. Kanda, M. Takaishi [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 4481-4489.

151. Dowlatshahi, E.A. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study / E.A. Dowlatshahi // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 2347-2354.

152. Dual Role of Act1 in Keratinocyte Differentiation and Host Defense: TRAF3IP2 Silencing Alters Keratinocyte Differentiation and Inhibits IL-17 Responses / S. Lambert, W.R. Swindell, L.C. Tsoi [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – P. 1501-1511.
153. Dynamic regulatory network controlling TH17 cell differentiation / N. Yosef, A.K. Shalek, J.T. Gaublotme [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 496. – P. 461-468.
154. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: Mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation / H. Sugiyama, R. Gyulai, E. Toichi [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 164-173.
155. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques / L.M. Johnson-Huang, M. Suárez-Fariñas, M. Sullivan-Whalen [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 2654-2663.
156. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes / L.C. Zaba, M. Suárez-Fariñas, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 1022-1030.
157. Effective treatment of psoriasis with narrowband UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways / E. Rácz, E.P. Prens, D. Kurek [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131(7). – P. 1547-1558.
158. Effects of adalimumab therapy in adult subjects with moderate-to-severe psoriasis on Th17 pathway / A. Balato, M. Schiattarella, R. Di Caprio [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1016-1024.
159. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled, parallel-group, dose-comparison study / K.A. Papp, R. Kaufmann, D. Thaçi [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – P. e376-383.
160. 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) / C. Paul, J. Cather, M. Gooderham [et al.] // *Br J Dermatol* – 2015. – Vol. 173. – P. 1387-1399.

161. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial / K. Papp, J.C. Cather, L. Rosoph [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 738-746.

162. Endothelial cell adhesion molecules in psoriasis / M.L. Lee, T. To, E. Nicholson [et al.] // *Australas. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 35. – P. 65-70.

163. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci / L.C. Tsoi, S.L. Spain, E. Ellinghaus [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7001.

164. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis / K. Reich, K. Krüger, R. Mössner [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 1040-1047.

165. Epidemiology and medication pattern change of psoriatic diseases in Taiwan from 2000 to 2013: a nationwide, population-based cohort study / J.C-C. Wei, L-H. Shi, J-Y. Huang [et al.] // *J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 45. – P. 385-392.

166. Epidemiology of frequently occurring skin diseases in Italian children from 2006 to 2012: a retrospective, population-based study / A. Cantarutti, D. Donà, F. Visentin [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 668-678.

167. European Medicines Agency. Apremilast Prescribing Information, 2020 [Электронный ресурс]. – URL: www.aemps.es/cima

168. Evidence for recruitment of plasmacytoid dendritic cell precursors to inflamed lymph nodes through high endothelial venules / H. Yoneyama, K. Matsuno, Y. Zhang [et al.] // *Int. Immunol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 915-928.

169. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17 inhibition in psoriasis / K. Reich, K.A. Papp, R.T. Matheson [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 529-535.

170. Expanding the psoriasis disease profile: Interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis / M. Suárez-Fariñas, K. Li, J. Fuentes-

Duculan [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 2552-2564.

171. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis / J. Li, X. Chen, Z. Liu [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 330-332.

172. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B / I. Ketikoglou, S. Karatapanis, I. Elefsiniotis [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 107-109.

173. Farhi, D. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: Review of three multicenter clinical trials / D. Farhi // *Drugs Today.* – 2010. – Vol. 46. – P. 259-264.

174. Fierlbeck, G. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations / G. Fierlbeck, G. Rassner, C. Müller // *Arch. Dermatol.* – 1990. – Vol. 126. – P. 351-355.

175. Foulkes, A.C. Brodalumab in Psoriasis: Evidence to Date and Clinical Potential / A.C. Foulkes, R.B. Warren // *Drugs Context.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1-11.

176. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system / S. Sakaguchi, M. Miyara, C.M. Costantino, D.A. Hafler // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 490-500.

177. Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 1853-1860.

178. Fredriksson, T. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // *Dermatologica.* – 1978. – Vol. 157. – P. 238-244.

179. Functional specialization of human circulating CD16 and CD1c myeloid dendritic-cell subsets / D. Piccioli, S. Tavarini, E. Borgogni [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 5371-5379.

180. Gall, J.S. Infliximab for the Treatment of Plaque Psoriasis / J.S. Gall, R.E. Kalb // *Biologics.* – 2008. – Vol. 2. – P. 115-124.

181. Gelfand, J.M. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population / J.M. Gelfand // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 704-708.
182. Gelfand, J.M. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States / J.M. Gelfand // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 573.
183. Gelfand, J.M. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis / J.M. Gelfand // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – P. 1735-1741.
184. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 / A. Strange, F. Capon, C.C. Spencer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 985-990.
185. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning / C. Ryan, M. Sadlier, E. De Vol [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 978-983.
186. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci / P.E. Stuart, R.P. Nair, E. Ellinghaus [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 1000-1004.
187. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2 / E. Ellinghaus, D. Ellinghaus, P.E. Stuart [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 991-995.
188. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility / X. Yin, H.Q. Low, L. Wang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 6916.
189. Giretzlehner, M. Technical and Medical Aspects of Burn Size Assessment and Documentation / M. Giretzlehner, I. Ganitzer, H. Haller // *Medicina.* – 2021. – Vol. 57. – P. 242.
190. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, I.Y.K. Iskandar, E. Kontopantelis [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 377-385.
191. Goldminz, A.M. Ustekinumab for psoriasis and psoriatic arthritis / A.M.

Goldminz, A.B. Gottlieb // *J Rheumatol Suppl.* – 2012. – Vol. 89. – P. 86-89.

192. Griffiths, C.E.M. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E.M. Griffiths, J.N. Barker // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 263-271.

193. Gudjonsson, J.E. Psoriasis / J.E. Gudjonsson, J.T. Elder // *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* / Ed. L.A. Goldmith. – 8th edn. – McGraw-Hill Education, 2012. – P. 197-231.

194. Gudjonsson, J.E. Psoriasis: epidemiology / J.E. Gudjonsson, J.T. Elder // *Clin Dermatol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 535-546.

195. 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 / A. Menter, A. Gottlieb, S.R. Feldman [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – Vol. 58(5). – P. 826-850.

196. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis / H. Sofen, S. Smith, R.T. Matheson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – P. 1032-1040.

197. Hahn, M. The role of IL-4 in psoriasis / M. Hahn, K. Ghoreschi // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 13. – P. 171-173.

198. Hartman, R.I. Psoriasis and latitude: analytic approaches and future data needs / R.I. Hartman, A.B. Kimball // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77. – P. e59.

199. Highly purified Th17 cells from BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice / D. Bending, H. De la Peña, M. Veldhoen [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2009. – Vol. 119. – P. 565-572.

200. Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells / T. Cupedo, N.K. Crellin, N. Papazian [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 66-74.

201. Human IL-17: A novel cytokine derived from T cells / Z. Yao, S.L. Painter, W.C. Fanslow [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155. – P. 5483-5486.

202. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation / E. Segura, M. Touzot, A. Bohineust [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol. 38. – P. 336-348.

203. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161⁺CD41⁺ T

cell precursor / L. Cosmi, R. De Palma, V. Santarasci [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205. – P. 1903-1916.

204. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis / S. Mashiko, S. Bouguermouh, M. Rubio [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – P. 351-359.e1.

205. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis / J.L. Harden, L.M. Johnson-Huang, M.F. Chamian [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 553-556.

206. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris / L. Diluvio, S. Vollmer, P. Besgen [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 7104-7111.

207. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V α 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis / U. Laggner, P. Di Meglio, G.K. Perera [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187. – P. 2783-2793.

208. Identification of cellular pathways of “type 1”, Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis / A.S. Haider, M.A. Lowes, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 1913-1920.

209. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: A new therapeutic approach / K. Asadullah, W. Sterry, K. Stephanek [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1998. – Vol. 101. – P. 783-794.

210. IL-17 amplifies human contact hypersensitivity by licensing hapten nonspecific Th1 cells to kill autologous keratinocytes / D. Pennino, K. Eyerich, C. Scarponi [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 4880-4888.

211. IL-17 as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis / L. Derycke, N. Zhang, G. Holtappels [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2012. – Vol. 11. – P. 193-200.

212. IL-17 enhances vitamin D $_3$ -induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes / M. Peric, S. Koglin, S.M. Kim [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 8504-8512.

213. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model / A. Chiricozzi, K.E. Nograles, L.M. Johnson-Huang [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – P. e90284.

214. IL-17 is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suárez-Fariñas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130. – P. 145-154.e9.

215. IL-17, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-sectional, Hospital-based Study / C. Fotiadou, E. Lazaridou, E. Sotiriou [et al.] // J. Cutan. Med. Surg. – 2015. – Vol. 19. – P. 555-560.

216. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger / S. Ferretti, O. Bonneau, G.R. Dubois [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 2106-2112.

217. IL17A and IL17F gene polymorphism association with psoriasis risk and response to treatment in a Polish population / M. Białecka, R. Ostasz, M. Kurzawski [et al.] // Dermatology. – 2016. – Vol. 232. – P. 592-596.

218. IL-17-producing CD8⁺ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines / C. Ortega, A.S. Fernández, J.M. Carrillo [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol. 86. – P. 435-443.

219. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis / E. Witte, G. Kokolakis, K. Witte [et al.] // J. Investig. Dermatol. – 2014. – Vol. 134. – P. 2757-2767.

220. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- γ are not / K. Wolk, H.S. Haugen, W. Xu [et al.] // J. Mol. Med. – 2009. – Vol. 87. – P. 523-536.

221. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: A potential role in psoriasis / K. Wolk, E. Witte, E. Wallace [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2006. – Vol. 36. – P. 1309-1323.

222. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / C.L. Langrish, Y. Chen, W.M. Blumenschein [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 233-240.
223. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis / J.R. Chan, W. Blumenschein, E. Murphy [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 2577-2587.
224. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17 / H.L. Rizzo, S. Kagami, K.G. Phillips [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 1495-1502.
225. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis / L. Van der Fits, S. Mourits, J.S. Voerman [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 5836-5845.
226. Immunomodulation by interleukin-10 therapy decreases the incidence of relapse and prolongs the relapse-free interval in Psoriasis / M. Friedrich, W.D. Döcke, A. Klein [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2002. – Vol. 118. – P. 672-677.
227. Immunosurveillance by Hematopoietic Progenitor Cells Trafficking through Blood, Lymph, and Peripheral Tissues / S. Massberg, P. Schaerli, I. Knezevic-Maramica [et al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 131. – P. 994-1008.
228. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: Enhanced expression in psoriatic skin / G. Piskin, R.M. Sylva-Steenland, J.D. Bos [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 1908-1915.
229. In vivo induction of cutaneous inflammation results in the accumulation of extracellular trap-forming neutrophils expressing ROR γ t and IL-17 / R.R. Keijsers, A.G.M. Hendriks, P.E.J. van Erp [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1276-1284.
230. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database / G.A. Vena, G. Altomare, F. Ayala [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 593-598.

231. Incidence of psoriasis in children: a population-based study / M.M. Tollefson, C.S. Crowson, M.T. McEvoy [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 979-987.

232. Incidence, prevalence, and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study / D.A. Springate, R. Parisi, E. Kontopantelis [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2017. – Vol. 176. – P. 650-658.

233. Increase in TNFalpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a) / M.A. Lowes, F. Chamian, M.V. Abello [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 19057-19062.

234. Increased expression of IL-17 and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial / R. Bissonnette, S. Nigen, R.G. Langley [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1298-1305.

235. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris / E. Lee, W.L. Trepicchio, J.L. Oestreicher [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 125-130.

236. Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris / A. Chiricozzi, M. Suárez-Fariñas, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 174. – P. 136-145.

237. Increased levels of IL-17 in tear fluid of moderate-to-severe psoriatic patients are reduced by adalimumab therapy / A. Chiricozzi, M.V. Cannizzaro, G.A. Salandri [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016. – Vol. 30. – P. e128-e129

238. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: Mechanism and pathological relevance in psoriasis / I. Kryczek, A.T. Bruce, J.E. Gudjonsson [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 4733-4741.

239. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus / L.A. Monticelli, G.F. Sonnenberg, M.C. Abt [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1045-1054.

240. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes

account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis / A. Chiricozzi, E. Guttman-Yassky, M. Suarez-Farinas [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 677-687.

241. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S.C. Liang, X.Y. Tan, D.P. Luxenberg [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 2271-2279.

242. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages / L.E. Harrington, R.D. Hatton, P.R. Mangan [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1123-1132.

243. Interleukin 22 early affects keratinocyte differentiation, but not proliferation, in a three-dimensional model of normal human skin / E. Donetti, L. Cornaghi, F. Arnaboldi [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2016. – Vol. 345. – P. 247-254.

244. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes / C. Albanesi, C. Scarponi, A. Cavani [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115. – P. 81-87.

245. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng, D.M. Danilenko, P. Valdez [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 445. – P. 648-651.

246. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease / K. Ghoreschi, P. Thomas, S. Breit [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 40-46.

247. Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema / M. Quaranta, B. Knapp, N. Garzorz [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6. – P. 244ra90.

248. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis / T.P. Singh, M.P. Schön, K. Wallbrecht [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. e51752.

249. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis / R. Caruso, E. Botti, M. Sarra [et al.] // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1013-1015.

250. Ixekizumab Treatment for Psoriasis: Integrated Efficacy Analysis of Three Double-Blinded, Controlled Studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3) / K.A. Papp, C.L. Leonardi, A. Blauvelt [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 178. – P. 674-681.
251. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects / S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina [et al.] // *Drugs* – 2017. – Vol. 77. – P. 521-546.
252. Keratinocytes contribute intrinsically to psoriasis upon loss of Tnfr1 function / S.K. Ippagunta, R. Gangwar, D. Finkelstein [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113. – P. E6162–E6171.
253. Kim, J. The immunopathogenesis of psoriasis / J. Kim, J.G. Krueger // *Dermatol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – P. 13-23.
254. Kim, N. Comorbidities in psoriasis patients / N. Kim, B. Thrash, A. Menter // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – Vol. 29. – P. 10-15.
255. Krueger, J.G. An autoimmune “attack” on melanocytes triggers psoriasis and cellular hyperplasia / J.G. Krueger // *J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 212. – P. 2186.
256. Lack of Placental Transfer of Certolizumab Pegol during Pregnancy: Results from CRIB, a Prospective, Postmarketing, Pharmacokinetic Study / X. Mariette, F. Förder, B. Abraham [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77. – P. 228-233.
257. Lande, R. Plasmacytoid dendritic cells: Key players in the initiation and regulation of immune responses / R. Lande, M. Gilliet // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1183. – P. 89-103.
258. Langley, R.G. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician’s Global Assessment / R.G. Langley, C.N. Ellis // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2004. – Vol. 51. – P. 563-569.
259. Lebwohl, M. Psoriasis / M. Lebwohl // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1197-1204.
260. Lew, W. Psoriasis vulgaris: Cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and ‘Type 1’ inflammatory gene expression / W. Lew, A.M. Bowcock, J.G.

Krueger // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25. – P. 295-305.

261. Long-term data on the proposed adalimumab biosimilar BCD-057 in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized controlled trial / A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, A. L. Bakulev [et al.] // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17(2). – P. e0263214.

262. Lonsdorf, A.S. Chemokine receptors in T-cell- mediated diseases of the skin / A.S. Lonsdorf, S.T. Hwang, A.H. Enk // J. Investig. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 2552-2566.

263. López-Ferrer, A. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis / A. López-Ferrer, E. Vilarrasa, L. Puig // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 11. – P. 1177-1188.

264. Mabuchi, T. Epidermal CCR6+ $\gamma\delta$ T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasiform dermatitis / T. Mabuchi, T. Takekoshi, S.T. Hwang // J. Immunol. – 2011. – Vol. 187. – P. 5026-5031.

265. Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin / W.Y. Jiang, A.D. Chattedee, S.P. Raychaudhuri [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 40. – P. 699-703.

266. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis / A.M. Lin, C.J. Rubin, R. Khandpur [et al.] // J. Immunol. – 2011. – Vol. 187. – P. 490-500.

267. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma / L. Ackermann, I.T. Harvima, J. Pelkonen [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 140. – P. 624-633.

268. Mease, P.J. Prevalence of rheumatologist diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics / P.J. Mease // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 729-735.

269. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis / C. Pincelli, P.H. Schafer, L.E. French [et al.] // J Drugs Dermatol. – 2018. – Vol. 17. – P. 835-840.

270. Mehta, D. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical

guidelines / D. Mehta, H.W. Lim // *Am J Clin Dermatol.* – 2016. – Vol. 17(2). – P. 125-133.

271. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis / A. Arakawa, K. Siewert, J. Stöhr [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 212. – P. 2203-2212.

272. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority / H. Witjes, A. Khatri, P.M. Diderichsen [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 107. – P. 435-442.

273. Migration of dendritic cell subsets and their precursors / G.J. Randolph, J. Ochando, S. Partida-Sánchez [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 293-316.

274. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis / C. Jeon, S. Sekhon, D. Yan [et al.] // *Hum Vaccin Immunother.* – 2017. – Vol. 13(10). – P. 2247-2259.

275. Mori, L. Presentation of lipid antigens to T cells / L. Mori, G. De Libero // *Immunol. Lett.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1-8.

276. Mrowietz, U. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus / U. Mrowietz, K. Kragballe, K. Reich // *Arch Dermatol Res.* – 2011. – Vol. 303. – P. 1-10.

277. Nair, R.P. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways / R.P. Nair, K.C. Duffin, C. Helms // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 199-204.

278. Nair, R.P. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis / R.P. Nair, A. Ruether, P.E. Stuart // *J. Investig. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128. – P. 1653-1661.

279. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens / M.M. Kleinpenning, T. Smits, J. Boezeman [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 1351-1356.

280. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic

analysis and modelling study / R. Parisi, I.Y.K. Iskandar, E. Kontopantelis [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1590.

281. Natural interferon alpha/beta-producing cells link innate and adaptive immunity / N. Kadowaki, S. Antonenko, J.Y. Lau [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192. – P. 219-226.

282. Neutrophils are not the dominant interleukin-17 producer in psoriasis / K. Yamanaka, A. Yamagiwa, T. Akeda [et al.] // *J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 44. – P. e170-e171.

283. New insights into the role of T cells in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis / J. Karczewski, A. Dobrowolska, A. Rychlewska-Hańczewska [et al.] // *Autoimmunity*. – 2016. – Vol. 49. – P. 435-450.

284. Nickoloff, B.J. Injection of pre-psoriatic skin with CD4. T cells induces psoriasis / B.J. Nickoloff, T. Wrone-Smith // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 145-158.

285. Nogueira, M. T. Guselkumab for the treatment of psoriasis—evidence to date / M. Nogueira, T. Torres // *Drugs Context*. – 2019. – Vol. 8. – P. 1-11.

286. Onuma, S. Immunohistochemical studies of infiltrating cells in early and chronic lesions of psoriasis / S. Onuma // *J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 223-232.

287. Overrepresentation of IL-17 and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis / P.C. Res, G. Piskin, O.J. de Boer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – P. e14108.

288. PASI vs PO-PASI: Patient-Oriented PASI (PO-PASI) is comparable to clinician score PASI [published online ahead of print, 2021 Nov 10] / A. Montes de Oca Pedrosa, A. Oakley, J. Rogers [et al.] // *Australas J Dermatol.* – Vol. 63(1). – P. e67-e70.

289. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey / M.G. Lebwohl, H. Bachelez, J. Barker [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 871-881.

290. Perforin expression is upregulated in the epidermis of psoriatic lesions / M.

Kastelan, L. Prpić Massari, F. Gruber [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 151. – P. 831-836.

291. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8⁺ T cells / A. Johnston, J.E. Gudjonsson, H. Sigmundsdottir [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 138. – P. 83-93.

292. Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annunziato, L. Cosmi, V. Santarlasci [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 1849-1861.

293. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity / H.C. Heystek, A.C. Thierry, P. Soulard [et al.] // *Int Immunol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 827-35.

294. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation / Y. Cai, X. Shen, C. Ding [et al.] // *Immunity.* – 2011. – Vol. 35. – P. 596-610.

295. Plasmacytoid dendritic cells activated by influenza virus and CD40L drive a potent TH1 polarization / M. Cella, F. Facchetti, A. Lanzavecchia [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1. – P. 305-310.

296. Plasmacytoid dendritic cells regulate Th cell responses through OX40 ligand and type I IFNs / T. Ito, R. Amakawa, M. Inaba [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 4253–4259.

297. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide / R. Lande, J. Gregorio, V. Facchinetti [et al.] // *Nature.* – 2017. – Vol. 449. – P. 564-569.

298. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production / F.O. Nestle, C. Conrad, A. Tun-Kyi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 202. – P. 135-143.

299. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells / T. Duhon, R. Geiger, D. Jarrossay [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 857-863.

300. Psoriasis – As an autoimmune disease caused by molecular mimicry / H. Valdimarsson, R.H. Thorleifsdottir, S.L. Sigurdardottir [et al.] // *Trends Immunol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 494-501.
301. Psoriasis / J.E. Greb, A.M. Goldminz, J.T. Elder [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol. 2. – P. 16082.
302. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan, [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76. – P. 377-390.
303. Psoriasis and suicidality: a systematic review and meta-analysis / S. Singh, C. Taylor, H. Kornmehl [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77. – P. 425-40.
304. Psoriasis exacerbation induced by interferon-alpha. Report of two cases / P. Pauluzzi, F. Kokelj, V. Perkan [et al.] // *Acta Derm.-Venereol.* – 1993. – Vol. 73. – P. 395.
305. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21 / X.J. Zhang, W. Huang, S. Yang [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 205-210.
306. Psoriasis induced by interferon-alpha / J. Funk, T. Langeland, E. Schruppf [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 125. – P. 463-465.
307. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell polarizing myeloid dendritic cells / L.C. Zaba, J. Fuentes-Duculan, N.J. Eungdamrong [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 79-88.
308. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States / A.W. Armstrong, M.D. Mehta, C.W. Schupp [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2021. – Vol. 157. – P. 940-946.
309. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors / M. Gilliet, C. Conrad, M. Geiges [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140. – P. 1490-1495.
310. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: A case series / M.A. Lowes, J.A. Turton, J.G. Krueger [et al.] // *BMC Dermatol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 9.
311. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A. Lowes, T. Kikuchi, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* –

2008. – Vol. 128. – P. 1207-1211.

312. Psoriasis: A disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes / H. Valdimarsson, B.S. Baker, I. Jónsdóttir [et al.] // *Immunol. Today.* – 1986. – Vol. 7. – P. 256-259.

313. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / D.D. Gladman, C. Antoni, P. Mease [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64 (Suppl. 2). – P. ii14-ii17.

314. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a / K.L. Cheung, R. Jarrett, S. Subramaniam [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 213. – P. 2399-2412.

315. PSORS2 is due to mutations in CARD14 / C.T. Jordan, L. Cao, E.D. Roberson [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 90. – P. 784-795.

316. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides / V. Hornung, S. Rothenfusser, S. Britsch [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4531-4537.

317. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis / C.T. Jordan, L. Cao, E.D. Roberson [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 90. – P. 796-808.

318. Reduction in tissue plasmin: a new mechanism of action of narrowband ultraviolet B in psoriasis / D. Metwally, K. Sayed, R. Abdel Hay [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2015. – Vol. 40(4). – P. 416-420.

319. Regulation of interleukin-12/interleukin-23 production and the T-helper 17 response in humans / L. Lyakh, G. Trinchieri, L. Provezza [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2008. – Vol. 226. – P. 112-131.

320. Relevance of in vitro 3-D skin models in dissecting cytokine contribution to psoriasis pathogenesis / A. Chiricozzi, M. Romanelli, S. Panduri [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 893-898.

321. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin / L.C. Zaba, M. Suárez-Fariñas, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 302-308.

322. Response of murine and normal human skin to injection of allogeneic blood-derived psoriatic immunocytes: Detection of T cells expressing receptors typically present on natural killer cells, including CD94, CD158, and CD161 / B.J. Nickoloff, T. Wrono-Smith, B. Bonish [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135. – P. 546-552.

323. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis / S.L. Gottlieb, P. Gilleaudeau, R. Johnson [et al.] // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 442-447.

324. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin / W. Vermi, E. Riboldi, V. Wittamer [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 509-515.

325. Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: A novel potential therapeutic target? / A. Chiricozzi, R. Saraceno, M.S. Chimenti [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2014. – Vol. 18. – P. 513-525.

326. Schafer, P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis / P. Schafer // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83. – P. 1583-1590.

327. Sealed Envelope Ltd. Create a blocked randomisation list, 2022 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>

328. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8 / D. Ganguly, G. Chamilos, R. Lande [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 1983-1994.

329. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene / R.P. Nair, P.E. Stuart, I. Nistor [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 78. – P. 827-851.

330. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and

its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis / F. Capon, P. Di Meglio, J. Szaub [et al.] // *Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 122. – P. 201-206.

331. Sequencing-based approach identified three new susceptibility loci for psoriasis / Y. Sheng, X. Jin, J. Xu [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 4331.

332. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis / S.B. Yilmaz, N. Cicek, M. Coskun [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2012. – Vol. 304. – P. 465-469.

333. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O. Arican, M. Aral, S. Sasmaz [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2005. – Vol. 2005. – P. 273-279.

334. Skin inflammation induced by the synergistic action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1 α , and TNF- α recapitulates some features of psoriasis / K. Guilloteau, I. Paris, N. Pedretti [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 5263-5270.

335. Sozzani, S. Dendritic cell trafficking: More than just chemokines / S. Sozzani // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2005. – Vol. 16. – P. 581-592.

336. Spearman's correlation [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.statstutor.ac.uk/resources/uploaded/spearmans.pdf>

337. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells / D. Jarrossay, G. Napolitani, M. Colonna [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 3388-3393.

338. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice / M.L. Cho, J.W. Kang, Y.M. Moon [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 5652-5661.

339. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens / N. Kadowaki, S. Ho, S. Antonenko [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 863-869.

340. Suppression of molecular inflammatory pathways by Toll-like receptor 7, 8, and 9 antagonists in a model of IL-23-induced skin inflammation / M. Suárez-

Fariñas, R. Arbeit, W. Jiang [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e84634.

341. Sustained in vivo signaling by long-lived IL-2 induces prolonged increases of regulatory T cells / C.J. Bell, Y. Sun, U.M. Nowak [et al.] // J. Autoimmun. – 2015. – Vol. 56. – P. 66-80.

342. Stromal-cell regulation of dendritic-cell differentiation and function / M. Svensson, P.M. Kaye // Trends Immunol. – 2006. – Vol. 27. – P. 580-587.

343. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis / S. Garcet, K. Nograles, J. Correa da Rosa [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 142. – P. 1010-1013.e6.

344. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset / J.F. Schlaak, M. Buslau, W. Jochum [et al.] // J. Investig. Dermatol. – 1994. – Vol. 102. – P. 145-149.

345. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26 / S. Meller, J. Di Domizio, K.S. Voo [et al.] // Nat. Immunol. – 2015. – Vol. 16. – P. 970-979.

346. Tacke, F. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets / F. Tacke, G.J. Randolph // Immunobiology. – 2006. – Vol. 211. – P. 609-618.

347. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development / P. Di Meglio, F. Villanova, A.A. Navarini [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 138. – P. 274-276.e6.

348. Taylor, P.R. IL-17 production by neutrophils / P.R. Taylor, E. Pearlman // Immunol. Lett. – 2016. – Vol. 169. – P. 104-105.

349. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naïve CD4+ T cells / M. Afkarian, J.R. Sedy, J. Yang [et al.] // Nat. Immunol. – 2002. – Vol. 3. – P. 549-557.

350. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology / M.J. McGeachy, K.S. Bak-Jensen, Y. Chen [et al.] // Nat. Immunol. – 2007. – Vol. 8. – P. 1390-1397.

351. TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis / H. Wang, T. Peters, A. Sindrilaru [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2629-2639.

352. Th17 cells carrying TCR recognizing epidermal autoantigen induce psoriasis-like skin inflammation / S. Nishimoto, H. Kotani, S. Tsuruta [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 3065-3072.

353. Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells / N. Martin-Orozco, Y. Chung, S.H. Chang [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 39. – P. 216-224.

354. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways / K.E. Nogales, L.C. Zaba, E. Guttman-Yassky [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 1092-1102.

355. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: Implications for psoriasis pathogenesis / E.G. Harper, C. Guo, H. Rizzo [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 2175-2183.

356. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling / S. Eyerich, K. Eyerich, D. Pennino [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2009. – Vol. 119. – P. 3573-3585.

357. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis / R. Lande, E. Botti, C. Jandus [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 5621.

358. The CD16(+) (FcγRIII(+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting / G.J. Randolph, G. Sanchez-Schmitz, R.M. Liebman [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 517-527.

359. The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis / A. Batycka-Baran, P. Besgen, R. Wolf [et al.] // *J Photochem Photobiol B.* – 2016. – Vol. 161. – P. 396-401.

360. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: Preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 17-26.

361. The IL- 23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte

responses / M.A. Lowes, C.B. Russell, D.A. Martin [et al.] // *Trends Immunol.* – 2013. – Vol. 34. – P. 174-181.

362. The IL-17 cytokine family / S.L. Gaffen, J.M. Kramer, J.J. Yu [et al.] // *Vitam. Horm.* – 2006. – Vol. 74. – P. 255-282.

363. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans / P. Di Meglio, A. Di Cesare, U. Laggner [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6. – P. e17160.

364. The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention / J.J. O'Shea, D.M. Schwartz, A.V. Villarino [et al.] // *Annu. Rev. Med.* – 2015. – Vol. 66. – P. 311-328.

365. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: A type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients / L.M. Austin, M. Ozawa, T. Kikuchi [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 1999. – Vol. 113. – P. 752-759.

366. Therapeutic and immunomodulatory effects of glucosamine in combination with low-dose cyclosporine a in a murine model of imiquimod-induced psoriasis / C.H. Kim, J.Y. Kim, A.Y. Lee [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 756. – P. 43-51.

367. Therapeutic elimination of the type 1 interferon receptor for treating psoriatic skin inflammation / J. Gui, M. Gober, X. Yang [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136(10). – P. 1990–2002.

368. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis / E. Volpe, L. Pattarini, C. Martinez-Cingolani [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 373-381.

369. Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: A pooled analysis of two randomized controlled trials / A. Blauvelt, H. Sofen, K. Papp [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – P. 2305-2312.

370. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways

in psoriasis plaques / A.B. Gottlieb, F. Chamian, S. Masud [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 2721-2729.

371. TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection / N.V. Serbina, T.P. Salazar-Mather, C.A. Biron [et al.] // *Immunity.* – 2003. – Vol. 19. – P. 59-70.

372. TNFalpha and its receptors in psoriatic skin, before and after treatment with etanercept / G. Caldarola, C. De Simone, A. Carbone [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 961-966.

373. Torres, T. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis / T. Torres, L. Puig // *Am J Clin Dermatol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 23-32.

374. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study / M. Icen, C.J. Bell, Y. Sun [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 60. – P. 394-401.

375. Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: a population-based study / L. Eder, J. Widdifield, C.F. Rosen [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2019. – Vol. 71. – P. 1084-1091.

376. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-17 differently affects Langerhans cell distribution and activation in an innovative three-dimensional model of normal human skin / F. Prignano, F. Arnaboldi, L. Cornaghi [et al.] // *Eur. J. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 94. – P. 71-77.

377. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity / A.N. Theofilopoulos, R. Baccala, B. Beutler [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 307-336.

378. Ultraviolet irradiation promotes FOXP3 transcription via p53 in psoriasis / D. Zhang, Y. Chen, L. Chen [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2016. – Vol. 25(7). – P. 513-518.

379. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis / B. Homey, M.C. Dieu-Nosjean, A. Wiesenborn [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 6621-6632.

380. Wakkee, M. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort

/ M. Wakkee, R.M. Herings, T. Nijsten // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 962-967.

381. Weigert, C. Interleukin 4 as a potential drug candidate for psoriasis / C. Weigert, M. Röcken, K. Ghoreschi // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2008. – Vol. 3. – P. 357-368.

382. Weyand, C.M. Ectopic lymphoid organogenesis: A fast track for autoimmunity / C.M. Weyand, P.J. Kurtin, J.J. Goronzy // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 787-793.

383. WHO. Global report on psoriasis. – Geneva: World Health Organization, 2016.

384. Yeung, H. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study / H. Yeung // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149. – P. 1173-1179.

385. Zachariae, H. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study / H. Zachariae // *Acta Derm. Venereol.* – 2002. – Vol. 82. – P. 108-113.