

На правах рукописи



Артамонова Ольга Григорьевна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва –2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Карамова Арфеня Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Хайрутдинов Владислав Ринатович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней, доцент кафедры

Креницына Юлия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Институт молекулярной патологии и патоморфологии, главный научный сотрудник

Ведущее научное учреждение:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

Защита диссертации состоится «17» апреля 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (Кубанов А.А. и соавторы, 2020). По данным литературы встречается примерно у 2% населения в мире, варьируя в диапазоне от 0,05% до 8% (Boehncke et al., 2015; Parisi, Rosa et al., 2020; Raharja, Antony et al., 2021).

В настоящее время существует большое количество методов терапии псориаза. Наиболее широко применяются иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) и фототерапия (Кубанов А.А. и соавторы, 2020). Однако, данные методы терапии сопряжены с высоким риском нежелательных явлений, требуют обязательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего курса терапии, сопровождаются в ряде случаев неэффективностью проводимой терапии и снижением достигаемого терапевтического эффекта (Naldi L. et al., 2015; Nast A. et al., 2015; Кубанов А.А. и соавторы, 2020).

Понимание роли сигнальных путей в патогенезе псориаза привело к созданию новой группы препаратов – селективных блокаторов сигнальных путей. Воздействие на внутриклеточную передачу сигналов за счет блокирования ферментов, являющихся промежуточным звеном между клеточными мембранными рецепторами, взаимодействующими с цитокинами, и внутриклеточными трансмиттерами различных сигналов, идущих к ядру клетки, позволяет им влиять на экспрессию цитокинов. В частности, фосфодиэстераза 4 типа является основным цАМФ-селективным ферментом в клетках иммунной системы: нейтрофилах, моноцитах, Т-лимфоцитах (Архипов В. В., 2014; Vujic J et al., 2017). Ее угнетение приводит к росту количества цАМФ внутри клетки, что, в свою очередь, ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения экспрессии ФНО- α , ИЛ-23, ИЛ-17 и других воспалительных цитокинов. Селективное ингибирование фосфодиэстеразы 4 типа возможно с помощью препарата апремиласт (Schafer, P., 2012; Keating, G. M., 2017; Pincelli C. et al., 2018). Эффективность и безопасность терапии апремиластом показана рядом международных клинических исследований (Papp K. et al., 2015; Crowley J. et al., 2017; Vujic I. et al., 2018;).

Вместе с тем, в литературе имеются данные, свидетельствующие о возможной неэффективности монотерапии апремиластом (Ighani A. et al., 2018; Кубанов А.А. и соавторы, 2019), что, с учетом его высокой курсовой стоимости, определяет актуальность поиска предикторов, позволяющих персонализировать использование препарата.

В проводившихся ранее исследованиях по фармакогеномике псориаза изучалась взаимосвязь между полиморфизмом геномных регионов, участвующих в патогенезе псориаза и ответом на терапию метотрексатом, циклоспорином, фототерапию (Foulkes A., 2015).

Определялись отдельные иммунологические и генетические маркеры, участвующие в развитии псориаза и их ассоциация с ответом на терапию ингибиторами интерлейкинов (Prieto-Perez R et al., 2013; Foulkes A et al., 2015; Gisondi P et al., 2017). Исследований, посвященных изучению роли полиморфизмов генов, участвующих в патогенезе псориаза (в частности гена *PDE4D* (phosphodiesterase4D) как предикторов ответа на терапию ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа не проводилось.

Иным подходом к обоснованию выбора терапии у больных псориазом являются исследования протеома, в особенности цитокинов, относящихся к семейству ИЛ-17 (ИЛ-17А, ИЛ-17F и др.) и активирующему их продукцию интерлейкину ИЛ-23 (Hawkes et al., 2017). S. Garset и соавторы (2018) отметили снижение концентраций ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ФНО- α в плазме крови больных псориазом к 4 и 16 неделям терапии апремиластом, которое сопровождалось клиническим улучшением. В работе Wallner и соавторов (2017) на модели артрита на крысах сравнивались профили по 24 цитокинам после терапии 26 различными препаратами (в том числе, апремиластом). Показано, что препараты, снижающие продукцию ИЛ-2, также снижают продукцию ИЛ-17 и ИНФ- γ . Исследований, посвященных изучению динамики уровня цитокинов в коже, как предикторов ответа на терапию ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа, не проводилось.

Поиск генетических ассоциаций у больных псориазом с успешностью проводимой терапии и анализ индивидуальных цитокиновых профилей в коже и крови пациентов с помощью высокоточных методов позволят установить возможные генетические и иммунные предикторы. На основании обнаруженных предикторов будут сформулированы критерии эффективности ингибиторов сигнальных путей (апремиласта), что поможет персонализировать назначение апремиласта больным с псориазом до начала терапии.

Степень разработанности темы исследования

Вопросам персонализированного подхода к терапии больных псориазом посвящены работы отечественных и зарубежных исследователей. Критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании клинико-иммунологических показателей опубликованы А.А. Кубановым и соавторами (2015). О наличии взаимосвязи между уровнем интерлейкинов в периферической крови и эффективностью супрессивной терапии инфликсимабом и адалимумабом указано в работах Л.Ф. Знаменской и соавторов (2012). В работе А.А. Кубановой и соавторов (2011) представлены результаты молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление молекулярных маркеров прогнозирования клинического ответа больных псориазом на лечение препаратом инфликсимаб. Данные об эффективности и

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

В публикациях М. Talamonti и соавторов (2017, 2020, 2021) описаны генетические предикторы эффективности биологической терапии у больных псориазом. Полиморфизмы и их связь с эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α , фармакогенетика ингибиторов интерлейкина проанализированы в работах R. Prieto-Pérez и соавторов (2017) и МС. Ovejero-Benito и соавторов (2017, 2019, 2020).

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

2. Показано, что повышение уровня цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИНФ- γ и ФНО- α к 26 неделе в образцах пораженной кожи не сопровождалось клиническим ухудшением.
3. Продемонстрирована нецелесообразность применения однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D*, высоко ассоциированных с развитием псориаза (rs152312, rs2910829, rs12153798), в качестве генетических предикторов эффективности апремиласта.
4. Впервые определены позитивные и негативные иммунологические предикторы эффективности терапии апремиластом: ИЛ-1 β и ИЛ-10, соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Показана эффективность ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при неэффективности предшествующей терапии метотрексатом, в том числе у больных с поражением суставов и псориатической ониходистрофией.
2. Разработан персонализированный подход к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с учетом иммунологических показателей.
3. Создана двухфакторная прогностическая модель на основании совместного анализа цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-10 с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%. Практическое использование представленной двухфакторной модели предусматривает суммирование диагностических коэффициентов (ДК), соответствующих нахождению экспериментально определенных концентраций ИЛ-1 β и ИЛ-10 в образцах кожи.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное клиническое исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования—больные псориазом, предмет—образцы кожи и крови больных псориазом. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 4 от 27 апреля 2018 г.), соответствует ГОСТ Р 52379-2005 - Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность апремиласта (достижение PASI75 и выше) у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом составляет 41,2%. Недостаточная эффективность

апремиласта (достижение <PASI75) зарегистрирована у 58,8% больных. Из них, достижение <PASI50 отмечено у 41,2%.

2. Эффективность терапии апремиластом не связана с носительством высоко ассоциированных с развитием псориаза однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D* rs152312, rs2910829, rs12153798. Частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести с различным ответом на терапию апремиластом, не отличается от частоты в контрольной популяции.

3. Выявлена прямая взаимосвязь между эффективностью терапии и исходным уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 в коже у больных псориазом: уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 значительно выше в подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше). Повышенный уровень ИЛ-10 определялся в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью терапии (достижение <PASI75).

4. Разработанная двухфакторная математическая модель характеризуется прогностической ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Symposium (06-07 May, 2021); EADV 30TH Congress (29 SEP – 2 OCT, 2021); EADV 31st Congress, Milan, Italy (7 - 10 September, 2022).

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

Внедрение в практику результатов исследования

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

Личный вклад автора в проведенное исследование

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

Автором самостоятельно проведено обследование и лечение всех включенных в исследование больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Проведен анализ полученных результатов на всех этапах исследования и статистическая обработка данных, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации. Полученные данные использованы для публикаций статей и тезисов.

Публикации

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

Проспективное клиническое исследование проходило в 2 этапа. До включения в исследование всем пациентам предоставлялась форма информированного согласия, с указанием целей исследования, задач и методов исследования, планируемого лечения. Информированное согласие подписывалось в 2-х экземплярах. Отбор пациентов осуществлялся на основании критериев включения и невключения. До назначения терапии проводились сбор анамнеза и клинико-лабораторное обследование пациентов: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис. Пациенты основного этапа до начала терапии апремиластом были проконсультированы врачом-фтизиатром для исключения туберкулеза (рентгенография органов дыхания и проба с рекомбинантным туберкулезным аллергеном (Диаскин-тест)) и врачом-ревматологом для оценки суставов и активности псориатического артрита (стандартная рентгенография кистей, стоп, таза, переходного отдела позвоночника, при необходимости МРТ и УЗИ). На каждом визите проводились антропометрические измерения (масса тела), фотографирование кожных покровов. Собиралась информация о нежелательных явлениях. В случае развития серьезных нежелательных реакций, пациенты исключались из исследования.

Для пациентов, включенных в предварительный этап исследования и получавших терапию метотрексатом, индекс PASI рассчитывался на 0, 2, 4, 6, 10, 14 неделях терапии. Для пациентов, включенных в основной этап исследования и получавших терапию апремиластом,

индексы PASI, BSA, sPGA, рассчитывались на 0, 2, 6, 10, 14, 18, 22 и 26 неделях терапии, индексы NAPSI, DAS28, DAPSA, DLQI – на 0, 14 и 26 неделе.

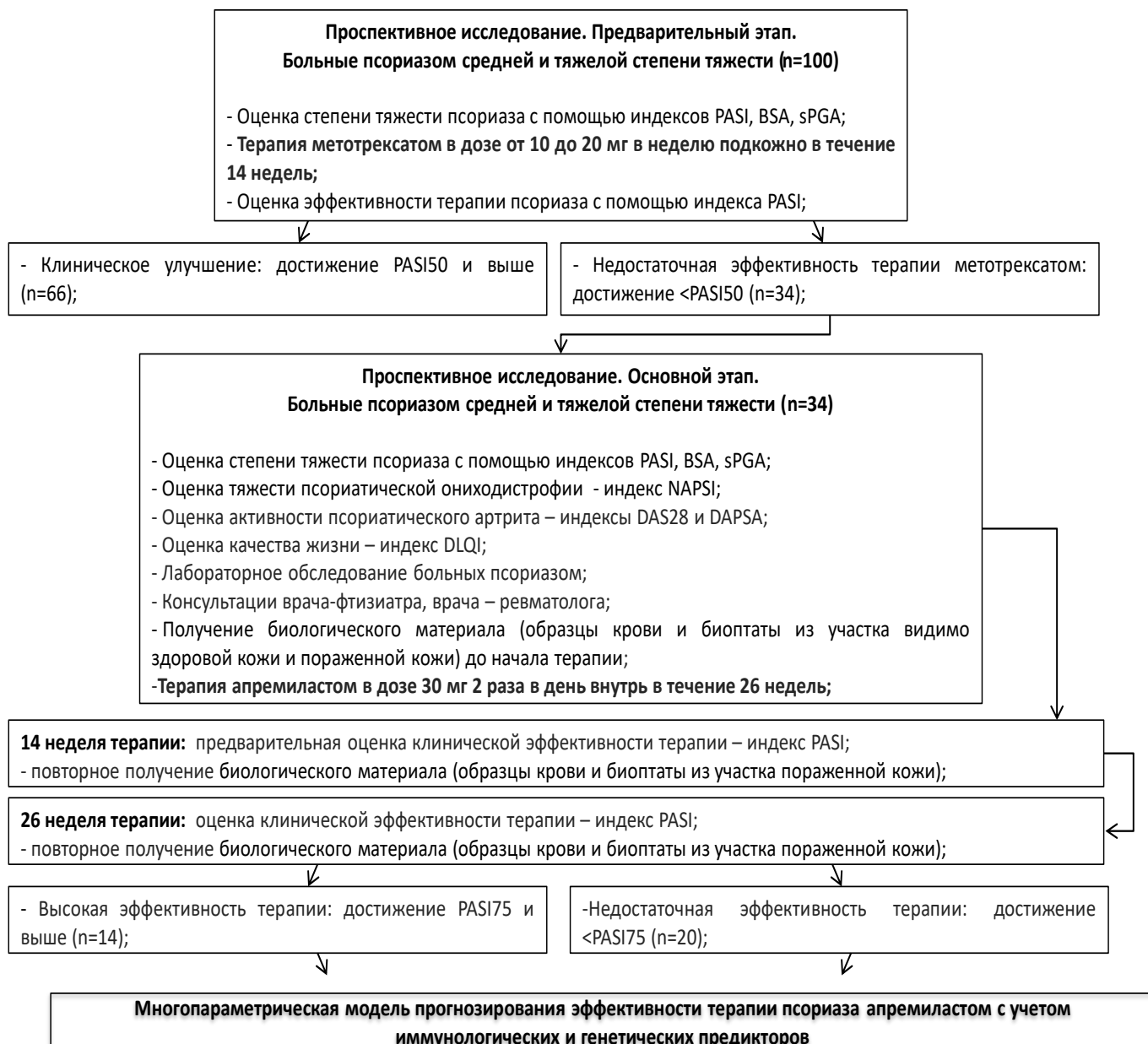


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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

Генетический анализ ассоциаций ОНП

Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) с предрасположенностью к развитию псориаза и эффективностью проводимой терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4

типа оценивалась согласно базам данных GWAS и dbGAP, а также литературным данным. Основным принципом выбора ОНП маркеров для фармакогенетических исследований стал отбор генов, участвующих в путях передачи сигнала, блокируемого препаратом апремиласт. Фермент фосфодиэстераза 4 типа кодируется геном *PDE4D*. Выявлена высокая ассоциация как минимум 3 ОНП геномного региона *PDE4D* с развитием псориаза: rs152312, rs2910829, rs12153798. Поиск генетических ассоциаций с эффективностью системной терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа и риском развития заболевания выполнен с использованием высокопроизводительного генотипирования на микрочипах «Infinium Global Screening Array Bead Chip 24» (Illumina, США).

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови и коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген–антитело» на поверхности магнитных микросфер диаметром 5 мкм. Исследование выполнено с использованием коммерческого набора реагентов Bio-Plex Pro Human Th17 Cytokine Panel 15-Plex, позволяющего одновременно определять содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- γ и ФНО- α . Анализ цитокинового профиля кожи пациентов проведен в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Учет результатов проводился автоматически в приложении Bio-Plex Manager. Полученные первичные значения содержания цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом пересчитывались в соответствии с первоначальным весом биоптата и выражались в размерности пг/мг; результаты в плазме выражались в размерности пг/мл.

Метод терапии

Предварительный этап исследования: терапия метотрексатом, в форме раствора для подкожных инъекций. Препарат назначался в начальной дозе 10 мг подкожно, далее в дозе от 10 до 20 мг в неделю подкожно. Инъекции выполнялись в участки кожи, свободные от высыпаний. Согласно клиническим рекомендациям РОДВК, пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 5 мг 1 раз в неделю, через 24 часа после инъекций метотрексатом. Больным проводили клиничко-лабораторное мониторинговое показателям общеклинического анализа крови (лейкоциты и тромбоциты), активности печеночных трансаминаз, функции почек (креатинин) еженедельно. Курс терапии метотрексатом составил 14 недель.

Основной этап исследования: терапия апремиластом, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для приема внутрь. Препарат назначался в дозе 30 мг внутрь 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 ч. В соответствии с рекомендациями

производителя, в течение первых 5 дней терапии выполнялась титрование дозы, с ее ступенчатым повышением от 10 до 30 мг за один прием. Суточная доза препарата составляла 60 мг. Курс терапии апремиластом составил 26 недель.

Методы статистической обработки данных

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для создания баз данных больных псориазом применялись электронные таблицы Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), медиана (Me), верхний и нижний квартили ($Me [Q1; Q3]$) для представления количественных данных. Для проверки нормальности распределений данных применялся критерий Шапиро–Уилка, а для оценки значимости различий между подгруппами — критерий Манна–Уитни.

Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлена в виде $M \pm \sigma$. Концентрация цитокинов представлена в виде $Me (Q1; Q3)$. Анализ корреляций уровня цитокинов в образцах плазмы с аналогичными показателями кожи для каждого этапа исследования проводился с целью поиска ассоциаций между уровнем исследуемых цитокинов и эффективностью проводимой терапии. Для расчета корреляционных связей между выборками использовался непараметрический критерий Спирмена. Уровень значимости был принят $p < 0.05$ (вероятность более 95%). Оценка прогностической значимости конкретных ОНП в отношении эффективности терапии осуществлялась прямым сопоставлением встречаемости отдельных генотипов каждого ОНП в подгруппах пациентов, с различной эффективностью проводимой терапии апремиластом. Сопоставление проводилось с использованием критерия хи-квадрат с поправкой на правдоподобие при анализе таблиц сопряженности с помощью онлайн-ресурса <http://www.physics.csbsju.edu/cgi-bin/stats/contingency>.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка клинической эффективности терапии больных псориазом метотрексатом

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

старческий возраст (75 – 89 лет) – 4 человека, было выявлено преобладание пациентов в возрасте от 18 до 44 лет.

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

Всем 100 пациентам была назначена терапия метотрексатом в начальной дозе 10 мг в сутки подкожно, далее в дозе 10-20 мг в сутки 1 раз в неделю. Первые 3 инъекции препарата больные получили в условиях стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. На 4 неделе пациенты были выписаны из стационара, продолжив амбулаторно получать метотрексат в рекомендуемой дозе от 10 до 20 мг в неделю до 14 недель.

Первый клинический эффект в виде снижения PASI на 50 и 75% от исходного значения отмечен на 4 неделе терапии у 18 и 10 больных, соответственно (Рисунок 2). К 6 неделе терапии PASI50 достигли 21 (21%) пациент, PASI75 – 17 (17%), PASI90 – 1 (1%). К 10 неделе терапии PASI50 достигли 23 (25%) пациента, PASI75 – 23 (23%) и PASI90 4 (4%) пациентов. К 14 неделе терапии PASI50 достигли 25 (25%), PASI75 – 31 (31%), PASI90 – 10 (10%) пациентов. 34 пациента не достигли значения PASI50.

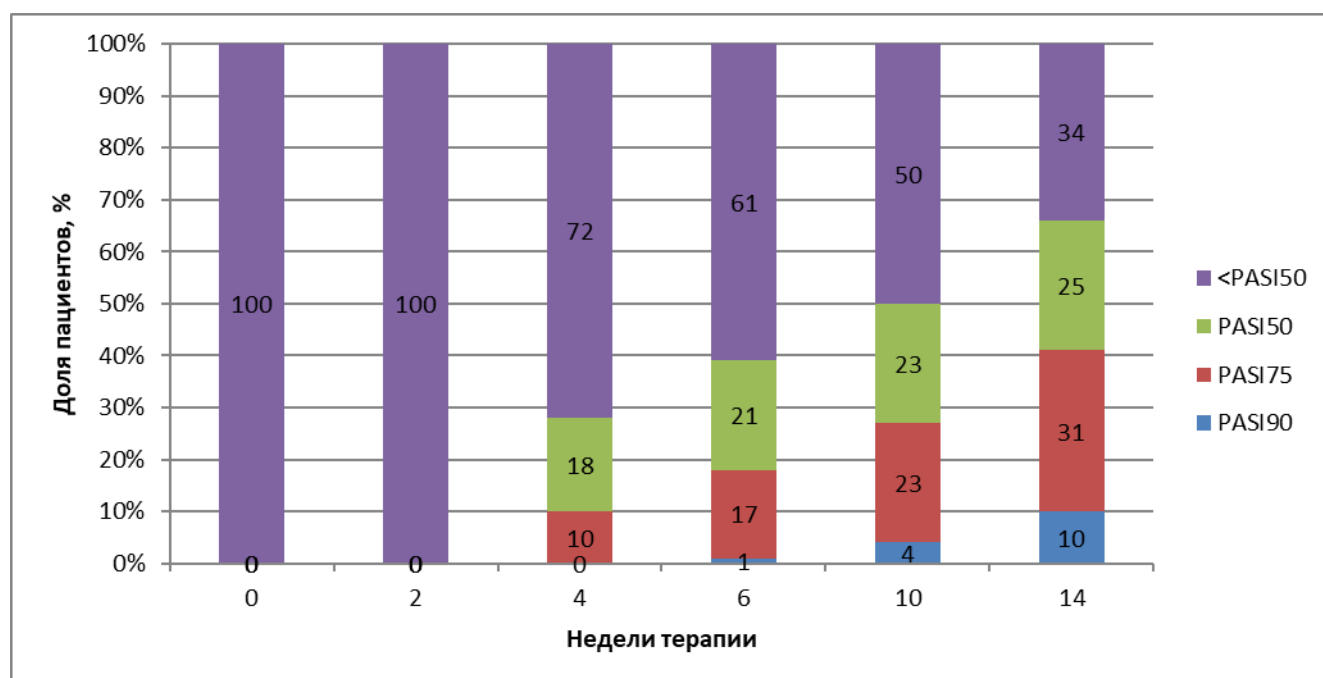


Рисунок 2 – Клиническая эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с использованием метотрексата, n=100

Особый интерес представляла группа из 34 больных, не ответивших на терапию метотрексатом - индекс PASI50 не достигнут за 14 недель терапии. Пациентам была

рекомендована терапия селективным иммунодепрессантом (ингибитор фосфодиэстеразы-4) - апремиластом.

Оценка клинической эффективности терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа апремиластом

В основной этап исследования включено 34 больных псориазом обыкновенным в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст $38,7 \pm 11,8$ года), в том числе 25 (73,5%) мужчин и 9 (26,5%) женщин. Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 2 до 44 лет (средняя длительность $18,9 \pm 11,6$ лет).

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

У 17 (50%) больных врачом-ревматологом был установлен диагноз псориатического артрита в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006), из них 9 мужчин и 8 женщин. У всех 17 пациентов поражение суставов развивалось после поражения кожи. Длительность псориатического артрита составила от 1 года до 38 лет (в среднем, $10,3 \pm 10,2$ года); дебют поражения суставов регистрировался в возрасте от 13 до 54 лет (в среднем – в $30,53 \pm 10,06$ года). У 8 (23,5%) пациентов наблюдался периферический артрит: у 3 высокой степени активности, у 5 – умеренной степени активности. Спондилит в сочетании с периферическим артритом зарегистрирован у 9 (26,5%) больных – у 2 высокой степени активности, у 7 – умеренной. До начала терапии значения индекса DAS28 варьировали в диапазоне от 2,62 до 7,13, в среднем составляя $4,2 \pm 1,5$, а значения индекса DAPSA от 12 до 33 (в среднем, $21,7 \pm 7,5$). Число болезненных суставов составило от 1 до 25 (в среднем, $9,94 \pm 8,13$), число припухших суставов – от 0 до 11 (в среднем, $3,12 \pm 3,31$).

Значения клинического индекса PASI, зафиксированные исходно, варьировали в диапазоне от 10 до 47 баллов, в среднем составляя $22,07 \pm 9,4$. Среднетяжелая степень тяжести псориаза ($10 \geq \text{PASI} < 20$) констатирована у 18 (53%) пациентов, тяжелая степень тяжести ($\text{PASI} \leq 20$) - у 16 (47%). Индекс BSA варьировал от 12 до 79% (в среднем, $36,9 \pm 18,2$); sPGA от 3 до 4 (в среднем $3,1 \pm 0,36$); DLQI от 10 до 25 баллов ($15,2 \pm 4,7$).

Наличие сопутствующих заболеваний было установлено у 21 (61,7%) пациента. Наиболее часто встречалась эндокринная патология: ожирение I, II или III степени у 11 (31,9%)

пациентов, сахарный диабет 2 типа у 2 (5,8%) и гипотиреоз у 1 (2,9%). Кардиоваскулярная патология – артериальная гипертензия I-II степени у 5 (14,7%) пациентов. Со стороны желудочно-кишечного тракта выявлен жировой гепатоз у 1 (2,9%) пациента. Перечисленные заболевания являются коморбидными для псориаза и утяжеляют его течение. Лечение по поводу сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз) получали 7 (20,5%) пациентов.

Проведена оценка клинической эффективности терапии больных псориазом селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с помощью изменений индекса PASI (Кубанов и соавторы, 2018, 2020). Результаты представлены на Рисунке 3.

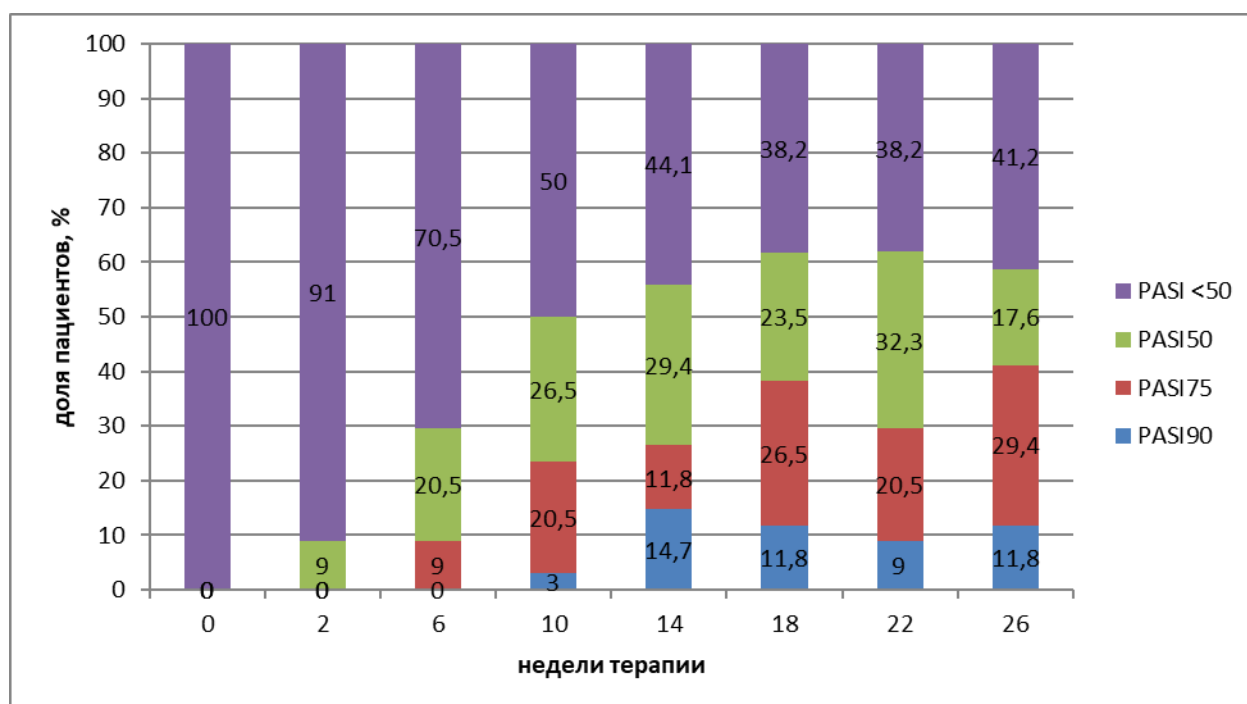


Рисунок 3 – Клиническая эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с использованием ингибитора фосфодиэстеразы 4 (апремиласта), n=34

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

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

Была проведена оценка изменений клинических индексов на 14 и 26 неделях терапии в сравнении с исходными данными. К 14 неделе терапии среднее значение индекса PASI уменьшилось с $22,07 \pm 9,4$ до $9,01 \pm 7,4$ ($p < 0,001$), BSA – с $36,9 \pm 18,22$ до $17,93 \pm 14,35$ ($p < 0,000001$), sPGA – с $3,1 \pm 0,36$ до $1,96 \pm 0,96$ ($p < 0,0001$), DLQI – с $15,2 \pm 4,7$ до $5,3 \pm 4,7$ ($p < 0,000005$). К 26 неделе среднее значение индекса PASI уменьшилось до $7,6 \pm 5,8$ ($p < 0,001$); BSA - до $16,95 \pm 15,5$ ($p < 0,00003$); sPGA до $1,86 \pm 0,93$ ($p < 0,00004$); DLQI до $6,3 \pm 5,5$ ($p < 0,000005$).

Выраженный клинический эффект (PASI75 и выше) монотерапии апремиластом к 26 неделе достигнут у 14 больных. Среди них средняя степень тяжести псориаза была зарегистрирована у 7 пациентов, тяжелая степень тяжести – у 7. У 13 пациентов из 14 отмечалось поражение суставов. В группе пациентов, не достигших выраженного клинического эффекта ($< \text{PASI}75$) со стороны кожного процесса, зарегистрировано 20 пациентов. Из них, средняя степень тяжести до начала терапии была выявлена у 9 пациентов, тяжелая – у 11.

Дополнительно была оценена эффективность монотерапии апремиластом в отношении псориатического артрита (Кубанов и соавторы, 2018) и псориатической ониходистрофии. У больных с поражением суставов ЧБС, в среднем, после лечения статистически значимо уменьшилось с $9,9 \pm 8,1$ до $2,5 \pm 3,2$ ($p = 0,006$), ЧПС – с $3,1 \pm 3,3$ до $0,8 \pm 0,9$ ($p = 0,021$). Значение индекса DAS28 уменьшилось с $4,2 \pm 1,5$ до $2,43 \pm 1,04$ ($p = 0,001$) к 26 неделе терапии, а индекса DAPSA - с $21,7 \pm 7,5$ до $7,5 \pm 9,0$ ($p = 0,006$). Кроме того, к 26 неделе терапии 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) достигнуто у 14 (81,2%) больных.

Исходно значения индекса NAPSI псориатической ониходистрофии ногтевых пластин кистей и стоп варьировали от 0 до 160 баллов ($50,5 \pm 46,5$). При этом, значения NAPSI ногтевых пластин кистей варьировали от 0 до 80 (в среднем, $17,3 \pm 22,3$); ногтевых пластин стоп – от 0 до 80 (в среднем, $33,5 \pm 27,6$). К 14 неделе терапии индекс NAPSI снизился до $40,1 \pm 36,1$ (от 0 до 112 баллов) ($p < 0,0004$), а к 26 неделе до $36,5 \pm 35,2$ (от 0 до 112 баллов) ($p < 0,0002$). В отношении псориатической ониходистрофии ногтевых пластин стоп NAPSI снизился к 14 неделе терапии до $26,9 \pm 24,2$ (от 0 до 80) ($p < 0,0003$), к 26 неделе до $23,1 \pm 24,2$ (от 0 до 80) ($p < 0,0003$). В отношении ногтевых пластин кистей до $13,2 \pm 17,2$ (от 0 до 60) ($p < 0,005$) к 14 неделе и до $11,5 \pm 14,7$ (от 0 до 54) ($p < 0,007$) к 26 неделе, соответственно. Было отмечено, что изменения ногтевых пластин в виде подногтевого гиперкератоза и симптома «масляного пятна» (признаки поражения ногтевого ложа) отвечают на терапию апремиластом лучше, чем онихолизис (признак поражения ногтевого ложа) и симптом «наперстка» (признак поражения ногтевого матрикса).

Проведена оценка безопасности терапии апремиластом. Развитие одного или нескольких кратковременных побочных эффектов от монотерапии апремиластом регистрировалось у 17 (50%) больных (Кубанов и соавторы., 2020). Большинство нежелательных реакций на терапию

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

Однонуклеотидные полиморфизмы гена *PDE4D*, кодирующего фермент фосфодиэстеразу 4 типа, и их взаимосвязь с эффективностью проводимой терапии

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

Сведения о 3 ОНП представлены в виде таблицы частот встречаемости референсного аллельного варианта (Таблица 1). Результаты проведенного исследования сопоставлены с доступными базами данных полногеномных исследований, в частности, со значениями популяционной частоты встречаемости различных аллельных вариантов в европейской популяции, анализируемой проектом «1000 геномов».

Таблица 1 – Частота встречаемости аллельных вариантов, исследованных ОНП гена *PDE4D* у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавших терапию ингибитором фосфодиэстеразы-4 (апремиласт)

Референсная Последовательность SNP	Референсный аллельный вариант (РА)	Альтернативные аллельные варианты	PASI <50	PASI 50-75	PASI >75	Частота РА в объединенной группе пациентов	Частота РА в популяции Европы по данным проекта 1000 genomes
rs152312	G	(A, T)	1	1	1	1	0.9
rs2910829	A	G	0.63	0.58	0.65	0.63	0.56
rs12153798	T	C(G)	0.94	1	0.85	0.89	0.837

Сопоставления распределений генотипов 3 ОНП: rs152312, rs2910829, rs12153798 проведены в выборках пациентов с различной эффективностью терапии: недостаточной эффективностью ($PASI < 50$), средней эффективностью ($PASI 50 - PASI < 75$) и высокой эффективностью ($PASI \geq 75$ и выше) с использованием критерия хи-квадрат. В результате сравнения подгрупп больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, демонстрирующих различный ответ на терапию апремиластом, статистически значимые различия для 3 ОНП геномного региона *PDE4D* определены не были. Анализ результатов показал, что частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов не отличается от частоты в контрольной популяции.

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

Динамика уровня цитокинов в образцах кожи

Присутствие ИЛ-1 β , ИЛ-22, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- γ и ФНО- α было определено во всех представленных образцах поврежденной кожи; ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-23 обнаружены в 83 – 94 % образцов, а ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-25 - в 61 – 72 % случаев. Наиболее высокое количественное содержание отдельных цитокинов было продемонстрировано для ИЛ-33 (51,45 [32,68 - 81,01] пг/мг) и ИЛ-31 (5,55 [3,60 - 21,55] пг/мг).

Сравнительный анализ концентраций цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем продемонстрировавших различный ответ на апремиласт, показал более чем трехкратное превышение уровня ИЛ-10 в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью последующего лечения (достижение $PASI < 75$) - 0,44 [0,16 - 1,11] пг/мг в сравнении с подгруппой высокой эффективности проведенной терапии (достижение $PASI 75$ и выше) - 0,13 [0,01 - 0,37] пг/мг. Обнаружен значимый отрицательный коэффициент корреляции ($r = -0,37$; $p < 0,025$), обратный связывающий исходный уровень ИЛ-10 в образцах кожи с достигаемым к 26-й неделе терапии изменением индекса $PASI$.

В свою очередь, уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 в коже пациентов с высокой эффективностью последующего лечения (достижение $PASI 75$ и выше) оказывался заметно выше: (0,70 [0,41 - 1,16] пг/мг) и (0,10 [0,01 - 0,29] пг/мг) против (0,43 [0,29 - 0,74] пг/мг) и (0,06 [0,00 - 0,14] пг/мг) в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии (достижение $PASI < 75$). Связь исходного уровня данных цитокинов со значениями индекса $PASI$ на 26-ой неделе терапии характеризовалась статистически значимыми положительными коэффициентами корреляции: $r = 0,31$ ($p < 0,05$) для ИЛ-1 β и $r = 0,37$ ($p < 0,025$) для ИЛ-6.

Для прочих проанализированных цитокинов различия их концентраций в образцах пораженной кожи пациентов с различной эффективностью последующей терапии

апремиластом были выражены значительно меньше или отсутствовали, а статистически значимые корреляционные взаимосвязи с достигаемыми значениями индекса PASI не регистрировались.

В образцах неповрежденной кожи больных псориазом, полученных до начала лечения, наибольшие значения концентрации выявлены для ИЛ-33, ИЛ-31 и ИЛ-21, а минимальные значения определены для ФНО-а, ИЛ-25 и ИЛ-6. Наибольшие количественные значения концентрации цитокинов в образцах поврежденной кожи больных псориазом, полученных до начала терапии, определены для ИЛ-33 и ИЛ-31, минимальные значения - для цитокинов ИЛ-25, ИЛ-6, ИНФ- γ и ИЛ-4. К 14 неделе терапии наибольшие значения концентрации интерлейкинов в поврежденной коже сохранялись для ИЛ-33 и ИЛ-31. Наименьшие количественные показатели зарегистрированы у ИЛ-25, ИЛ-6, ИНФ- γ и ИЛ-4. К 26 неделе терапии наибольшие значения определяются у ИЛ-33 и ИЛ-22, наименьшие – у ИЛ-25, ИЛ-6, ИЛ-31 и sCD40L. Наблюдалось постепенное повышение концентрации интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-33 на протяжении всего наблюдения. Концентрации 9 из 15 интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИНФ- γ и ФНО- α) снизилась к 14 неделе, а затем значительно увеличилась к 26 неделе терапии, независимо от исходного уровня. При этом наибольший рост на фоне лечения апремиластом, по сравнению с исходными данными, показывают ИЛ-33; ИЛ-1 β , ИЛ-4. Концентрации 4 цитокинов – ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, sCD40L – снижаются на протяжении всего исследования.

При сопоставлении концентраций в образцах поврежденной кожи, полученных исходно, и на 14 неделе терапии статистически значимые различия установлены для ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-31, ИНФ- γ ($p < 0,05$). В то же время между образцами, полученными на 14 и 26 неделях, также как и между образцами, полученными исходно, и образцами, полученными на 26 неделе, различий в концентрациях цитокинов не обнаружено. В видимо непораженных участках кожи по сравнению с пораженными участками, полученными исходно, обнаружены значимые различия концентраций цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- α ($p < 0,05$).

Динамика уровня цитокинов в образцах крови

Чаще всего до начала терапии в образцах плазмы крови обнаруживалось присутствие цитокинов: ИЛ-17А (58,8%), ИЛ-17F (в 76,5% случаев), ИЛ-22 (70,6%), ИЛ-23 (52,9%), ИЛ-31(70,6%), sCD40L (70,6%), ФНО-а (82,4%), ИНФ- γ (52,4%).

Наиболее высокое количественное содержание отдельных цитокинов в образцах плазмы крови больных псориазом до начала терапии было продемонстрировано для ИЛ-31 (271,28 [78,12 – 557,87] пг/мл), ИЛ-33 (69,94 [0 – 128,57] пг/мл), sCD40L (47,36 [16,57 - 71,47] пг/мл), ИЛ-17F (34,65 [19,38 – 58,23] пг/мл), ИЛ-22 (31,70 [6,15 – 50,48] пг/мл) (Таблица 2).

Таблица 2 – Значения концентраций определяемых цитокинов в образцах плазмы крови больных псориазом, в пг/мл

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

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

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

Особый интерес представляет высокий уровень ИЛ-31 в образцах плазмы крови большинства обследованных пациентов (более 70% образцов). Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на зуд различной степени выраженности. Выраженность зуда оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы зуда (ВАШ) в баллах от 0 до 10. У 22 (64%) пациентов отмечался умеренный зуд (от 6 до 8 баллов по ВАШ), у 10 (29%) – зуд слабой степени тяжести (от 3 до 5 баллов), у 1 (2,9%) пациента зарегистрирован зуд тяжелой степени (от 8 до 10 баллов), и у 1 (2,9%) пациента зуд отсутствовал. Однако, корреляции между интенсивностью зуда и уровнем ИЛ-31 не выявлено.

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

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

Полученные результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем продемонстрировавших различный ответ на терапию апремиласт, позволили рассмотреть цитокины ИЛ-1 β и ИЛ-6 в качестве возможных позитивных, а ИЛ-10 — в качестве негативного предиктора эффективности терапии апремиластом.

Для построения прогностической модели ответа на терапию проведен расчет диагностической информативности определения ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. Для ИЛ-1 β диагностическая информативность оценивалась как высокая – 2,23, в то время у ИЛ-6 она оказалась ниже порога (0,5), рекомендуемого для отбора параметров для включения в многопараметрические модели (Е.В. Гублер, 1973). Дополнительным аргументом в пользу исключения ИЛ-6 являлось обнаружение его высокой положительной корреляции с уровнями ИЛ-1 β ($r = 0,61$; $p < 0,05$), что делало одновременное определение обоих параметров технически избыточным. В свою очередь, информативность использования ИЛ-10 для заявленных целей находилась на достаточном уровне - 0,89, что легло в основу определения его диагностических диапазонов и расчета соответствующих им диагностических коэффициентов (ДК) (Таблица 3).

Таблица 3 – Аналитические характеристики цитокинов кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, включенных в прогностическую модель ответа на терапию апремиластом

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

Практическое использование представленной двухфакторной модели предусматривает суммирование ДК, соответствующих нахождению экспериментально определенных концентраций ИЛ-1 β и ИЛ-10 в указанных диапазонах, после чего значение Σ ДК от –3,89 и менее указывает на ожидаемо высокую эффективность последующей терапии апремиластом (достижение PASI75 и выше), а величины выше указанного порога указывают на ожидаемо недостаточную клиническую эффективность использования апремиласта (<PASI75). Совместный анализ цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-10 и их учет в рамках двухкомпонентной модели, использующей алгоритм неоднородной последовательной процедуры распознавания, позволили

ретроспективно объяснить эффективность проведенной терапии у 71% включенных в исследование пациентов с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

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

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

ВЫВОДЫ

1. Апремиласт эффективен у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести при наличии поражения суставов и ногтевых пластин, наличии сопутствующей патологии (эндокринной патологии, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях ЖКТ), неэффективности предшествующей терапии метотрексатом. Достижение PASI75 и выше зарегистрировано у 41,2% пациентов.

2. В выборках пациентов с различной эффективностью терапии не были определены статистически значимые различия для ОНП rs152312, rs2910829, rs12153798 геномного региона *PDE4D*. Частота аллеля дикого (нормального) типа в выборке пациентов не отличается от частоты в контрольной популяции.

3. На фоне терапии апремиластом в образцах пораженной кожи наблюдалось статистически значимое снижение концентраций 5 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- α) к 14 неделе терапии. В системном кровотоке больных на фоне терапии апремиластом происходило значимое снижение концентрации цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-22, ИЛ-23, ИНФ- γ , ИЛ-33.

4. Выявлена прямая взаимосвязь между эффективностью терапии и исходным уровнем ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-10 в коже у больных псориазом. В подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии (достижение PASI75 и выше) значительно повышен уровень ИЛ-1b и ИЛ-6 (позитивные предикторы), в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью терапии (достижение <PASI75) - повышен уровень ИЛ-10 (негативный предиктор). Для построения прогностической двухфакторной модели ответа на терапию были отобраны два

цитокина с высокой диагностической информативностью (ДИ): ИЛ-1 β (ДИ 2,23) и ИЛ-10 (0,89). В основе модели лежит суммация диагностических коэффициентов (ДК), соответствующих концентрациям ИЛ-1 β и ИЛ-10 в образцах кожи ($0 - 0,5$ или $\geq 0,5$ для ИЛ-1 β ; $0 - 0,15$ или $\geq 0,15$ для ИЛ-10). При значениях $\Sigma ДК \leq -3,89$ ожидается высокая эффективность последующей терапии апремиластом (достижение PASI75 и выше), при значениях $> -3,89$ - недостаточная клиническая эффективность использования апремиласта ($< PASI75$). Предсказательная ценность положительного результата двухфакторной модели составляет 86%, отрицательного — 60%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определены сроки наступления улучшения в течении кожного процесса на фоне применения апремиласта. Первый клинический эффект от использования апремиласта был зафиксирован на 2 неделе терапии в виде снижения PASI на 50 % от исходного значения у 3 из 34 обследуемых пациентов. Достижение ключевых значений в виде PASI75 и выше наблюдалось уже к 6 неделе – у 3 (9%), а к 14 неделе терапии - у 9 (26,5%). Назначение апремиласта возможно при средней и тяжелой степени тяжести псориаза, наличии поражения суставов и ногтевых пластин, наличии сопутствующей патологии (эндокринной патологии, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях ЖКТ), неэффективности предшествующей терапии метотрексатом.

2. Назначение селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа апреиласт показано пациентам с псориазом ногтей. При этом, более целесообразно назначать данный вид терапии пациентам с изменением ногтевых пластин кистей и стоп в виде подногтевого гиперкератоза и симптома «масляного пятна» (признаки поражения ногтевого ложа).

3. Целесообразность терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа апреиласт возможно оценить путем определения в образцах поврежденной кожи у пациента до начала терапии уровней ИЛ-1 β (позитивный предиктор эффективности терапии апреиластом) и ИЛ-10 (негативный предиктор) с дальнейшим использованием прогностической модели, в основе которой лежит расчет диагностических коэффициентов, соответствующих уровню указанных цитокинов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2018. – Т. 73. – №. 2. – С. 81-87 [Scopus]

2. Кубанов А. А., Карамова А.Э., **Артамонова О.Г.** Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита // **Научно-практическая ревматология.** – 2018. – Т. 56. – №. 6. – С. 722-726 [**Scopus**]
3. Kubanov A.A., Solomka V.S., Karamova A.E., Verbenko D.A., Vasileva E.L., **Artamonova O.G.** The effect of apremilast therapy on skin cytokine levels in patients with psoriasis // **Russian Open Medical Journal.** – 2020. – Т. 9. – С. 310-316 [**Scopus**]
4. Вербенко Д.А., Карамова А.Э., **Артамонова О.Г.**, Дерябин Д. Г., Кубанов А.А. Поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью терапии селективным ингибитором клеточного фосфорилирования «апремиласт» у больных псориазом // **Медицинская генетика.** – 2020. – Т. 19. – №. 10. – С. 56-57
5. Кубанов А.А., **Артамонова О.Г.**, Карамова А.Э., Васильева Е.Л., Дерябин Д.Г. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом) // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2020. – Т. 75. – №. 5. – С. 500-507 [**Scopus**]
6. **Артамонова О.Г.**, Васильева Е.Л. Содержание цитокинов IL-17A и IL-17F в коже больных псориазом на фоне таргетной терапии ингибитором фосфодиэстеразы-4 // В книге: Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии. Сборник тезисов XXXII Зимней молодежной научной школы. 2020. С. 150.
7. **Артамонова О.Г.**, Васильева Е.Л. Особенности содержания цитокинов в коже больных псориазом // В книге: Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии. Сборник тезисов XXXII Зимней молодежной научной школы. 2020. С. 155.
8. Verbenko D.A., Karamova A.E, **Artamonova O.G.** et al. Apremilast Pharmacogenomics in Russian Patients with Moderate-to-Severe and Severe Psoriasis // **Journal of Personalized Medicine.** – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 20 [**Web of Science, Scopus**]
9. **Артамонова О.Г.**, Карамова А.Э., Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Васильева Е.Л., Кубанов А. А. Влияние селективных блокаторов янус-киназ и фосфодиэстеразы 4-го типа на концентрацию цитокинов в коже и крови больных псориазом // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2021. – Т. 171. – №. 2. – С. 170-174 [**Web of Science, Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДК – диагностический коэффициент

ИЛ (IL) – интерлейкин

ИФН (IFN) - интерферон

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

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

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – с-реактивный белок

ФДЭ-4 - фосфодиэстераза 4 типа

ФНО- α - фактор некроза опухоли- α

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

BSA (Body Surface Area) - площадь поражения кожи псориазом

CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis) - критерии псориатического артрита

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

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

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

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

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

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

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

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

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