

А.А. Кубанов, О.Г. Артамонова, А.Э. Карамова,
Е.Л. Васильева, Д.Г. Дерябин

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,
Москва, Российская Федерация

Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом)

Обоснование. Псориаз — тяжело протекающий дерматоз с доказанной ролью цитокинов как модуляторов кожного воспаления. Перспективным подходом к терапии псориаза является воздействие на цитокиновые сети путем ингибирования фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4). Эффективность и безопасность ингибитора ФДЭ-4 апремиласта при лечении псориаза показана в ряде контролируемых исследований, что, однако, сопровождается сообщениями о случаях неуспеха проводимой таргетной терапии. **Цель** — поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом), в качестве которых проанализированы цитокины в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. **Методы.** Проведено открытое неконтролируемое проспективное клиническое исследование у пациентов с псориазом обыкновенным (L40.0 по МКБ-10). Эффективность апремиласта оценена с использованием клинических индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI. Исходы на 26-й нед терапии сопоставлены со спектром цитокинов в биоптатах кожи, отобранных до начала лечения и проанализированных с использованием технологии xMAP. Для построения многопараметрической прогностической модели эффективности апремиласта использована неоднородная последовательная процедура распознавания. **Результаты.** В исследование включены 34 больных обыкновенным бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести. По результатам использования апремиласта сформированы две группы сравнения — с высокой (достижение значения PASI75 и более; $n = 14$) и недостаточной (PASI50 и менее; $n = 20$) эффективностью терапии. Анализ цитокинов показал обратную взаимосвязь между исходным уровнем противовоспалительного IL-10 и достигаемым изменением индекса PASI ($r = -0,37$; $p < 0,025$). С другой стороны, связь исходного уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 со значениями индекса PASI на 26-й нед терапии характеризовалась положительными коэффициентами корреляции: $r = 0,31$ ($p < 0,05$) и $r = 0,37$ ($p < 0,025$) соответственно. На основе полученных данных построена предиктивная модель эффективности апремиласта с ожидаемой предсказательной ценностью положительного результата 86%, а отрицательного — 60%. **Заключение.** Результаты проведенного исследования впервые описывают различия в профилях цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем по-разному ответивших на терапию ингибитором ФДЭ-4 апремиластом, что формирует условия для персонализации использования данного препарата.

Ключевые слова: псориаз, ингибитор фосфодиэстеразы, апремиласт, цитокины, предикторы

Для цитирования: 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 РАМН. 2020;75(5):500–507. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1361>

Обоснование

Псориаз — системное хроническое воспалительное поражение кожи, которым страдает 125 млн человек во всем мире [1]. В Российской Федерации ежегодная заболеваемость псориазом составляет 65,3 случая на 100 тыс. населения, а распространенность — 247,2 случая на 100 тыс. [2].

По современным представлениям псориаз — иммуноопосредованное заболевание, в возникновение и развитие которого вовлечены кератиноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, дендритные и тучные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством широкого спектра цитокиновых сигналов [3]. Соответственно, перспективные подходы к терапии псориаза предполагают целенаправленное (таргетное) воздействие на подобные цитокиновые сети, что должно обеспечить эффективное купирование воспалительной реакции [4]. В частности, одной из мишеней для таргетной терапии являются ферменты — фосфодиэстеразы (ФДЭ), обнаруживаемые

в виде 11 изоформ с различной тканевой специфичностью, среди которых преобладающей в клетках иммунной системы и эпителия является фосфодиэстераза 4 типа (ФДЭ-4) [5]. Биологическая роль ФДЭ-4 заключается в ее способности катализировать реакцию превращения вторичного мессенджера цАМФ в неактивную форму АМФ, что оказывает множественное воздействие на клеточный метаболизм и активирует продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, уровни экспрессии ФДЭ-4 в коже больных псориазом также характеризуются повышенными значениями [6].

Единственным селективным ингибитором ФДЭ-4, разрешенным к применению в Российской Федерации для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, является апремиласт [7, 8]. Обеспечиваемое им ингибирование ФДЭ-4 ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ [9] с последующим фосфорилированием факторов транскрипции, запускающих повышенную экспрессию противовоспалительного интерлейкина (IL)-10 [10], а также определяющих подавление образования

провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF- α), гамма-интерферона (IFN- γ), IL-17A, IL-17F и IL-23 [11]. Эффективность и безопасность таргетной терапии апремиластом показаны в целом ряде многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований [12–14].

Вместе с тем анализ накапливающихся клинических данных свидетельствует о возможной неэффективности монотерапии апремиластом [15, 16], что с учетом его высокой курсовой стоимости [17] определяет актуальность поиска предикторов, позволяющих обоснованно персонализировать использование данного препарата. При этом в качестве подобных предикторов ожидаемо рассматриваются отдельные цитокины и их уровни в плазме крови или коже больных псориазом. В частности, на эту роль претендует интерлейкин IL-17F, изменение которого в процессе лечения хорошо соотносится с динамикой клинических индексов [18], уменьшением площади пораженной кожи и степенью тяжести псориаза [6, 19]. Однако в литературе отсутствуют сведения о ранних предикторах ответа на апремиласт, доступных до начала проведения таргетной терапии, что определяет целесообразность продолжения поиска в обозначенном направлении.

Цель исследования — поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом), в качестве которых проанализированы цитокины в кожных очагах поражения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое неконтролируемое проспективное клиническое исследование эффективности апреми-

ласта в терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза. Результаты терапии сопоставлены с предварительно охарактеризованным спектром цитокинов в биоптатах поврежденной кожи (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с псориазом обыкновенным (L40.0 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Для оценки степени тяжести псориаза и эффективности проводимой терапии использовали стандартизированные клинические индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза); BSA (Body Surface Area — площадь поверхности тела, пораженной псориазом); sPGA (static Physician Global Assessment — общая оценка тяжести псориаза врачом). Степень тяжести псориаза оценивали как среднюю при $10 \leq \text{PASI} < 20$, как тяжелую — при $\text{PASI} \geq 20$. Качество жизни пациентов оценивали с помощью индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни пациента).

Дополнительным критерием включения была неэффективность или непереносимость предшествующих методов лечения (топическая терапия глюкокортикостероидами, фототерапия, системная терапия метотрексатом), что сформировало основание для проведения таргетной терапии ингибитором ФДЭ-4.

Критериями не включения являлись наличие признаков латентной или активной туберкулезной инфекции, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции и сифилиса, а также стандартные противопоказания к использованию препарата апремиласт.

Условия проведения

Клиническое исследование больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, назначение и оценка эффектив-

501

A.A. Kubanov, O.G. Artamonova, A.E. Karamova, E.L. Vasileva, D.G. Deryabin

State Research Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Cytokine Levels of Skin Lesions in Moderate and Severe Psoriasis as Predictors for the Type 4 Phosphodiesterase Inhibitor (Apremilast) Therapy Effectiveness

Background. Psoriasis is a widespread skin disorder characterized by cytokines as the main modulators of skin inflammation. A promising psoriasis therapy approach is targeted on cytokine networks by inhibiting the phosphodiesterase 4 (PDE-4). The efficacy and safety of the PDE-4 inhibitor apremilast in psoriasis confirmed in multicenter controlled studies, which, however, are accompanied by reports of unsuccessful therapy cases. **Aims** — to determine early immunological predictors for PDE-4 inhibitor (apremilast) therapy efficacy based on skin lesions cytokines analyzes in patients with moderate to severe psoriasis. **Methods.** An open, uncontrolled prospective clinical study was performed. Efficacy of apremilast was analyzed by PASI, BSA, sPGA and DLQI. The outcomes at 26 therapy week were compared with the cytokine levels in skin biopsies selected before starting therapy and analyzed using xMAP technology. The multiparameter prognostic model for apremilast therapy effectiveness was developed based on a heterogeneous sequential recognition procedure. **Results.** The 34 patients with moderate to severe psoriasis were included in the study. According to the clinical outcomes, two comparison groups were formed: high (75% reduction in PASI score or more; $n = 14$) and insufficient (50% reduction in PASI score or less; $n = 20$) apremilast efficiency. Cytokines analyses showed an inverse relationship between the initial anti-inflammatory IL-10 level and the PASI reduction ($r = -0.37$; $p < 0.025$). On the other hand, the relationships between pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 levels and PASI score at the 26th week of therapy were characterized by positive correlation: $r = 0.31$ ($p < 0.05$) and $r = 0.37$ ($p < 0.025$), respectively. Based on the data obtained, a predictive model for the apremilast therapy efficiency was developed. The expected predictive values of this model were 86% for a high therapy effectiveness and 60% for an insufficient effectiveness, respectively. **Conclusions.** The study results for the first time describe the cytokine profiles in the skin lesions in patients, who responded differently to PDE-4 inhibitor therapy. These data allows to predict the treatment efficacy and give a chance to personalize apremilast usage for the moderate and severe psoriasis treatment.

Keywords: psoriasis, phosphodiesterase 4 inhibitor, apremilast, cytokines, predictor

For citation: Kubanov AA, Artamonova OG, Karamova AE, Vasileva EL, Deryabin DG. Cytokine Levels of Skin Lesions in Moderate and Severe Psoriasis as Predictors for the Type 4 Phosphodiesterase Inhibitor (Apremilast) Therapy Effectiveness. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):500–507. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1361>

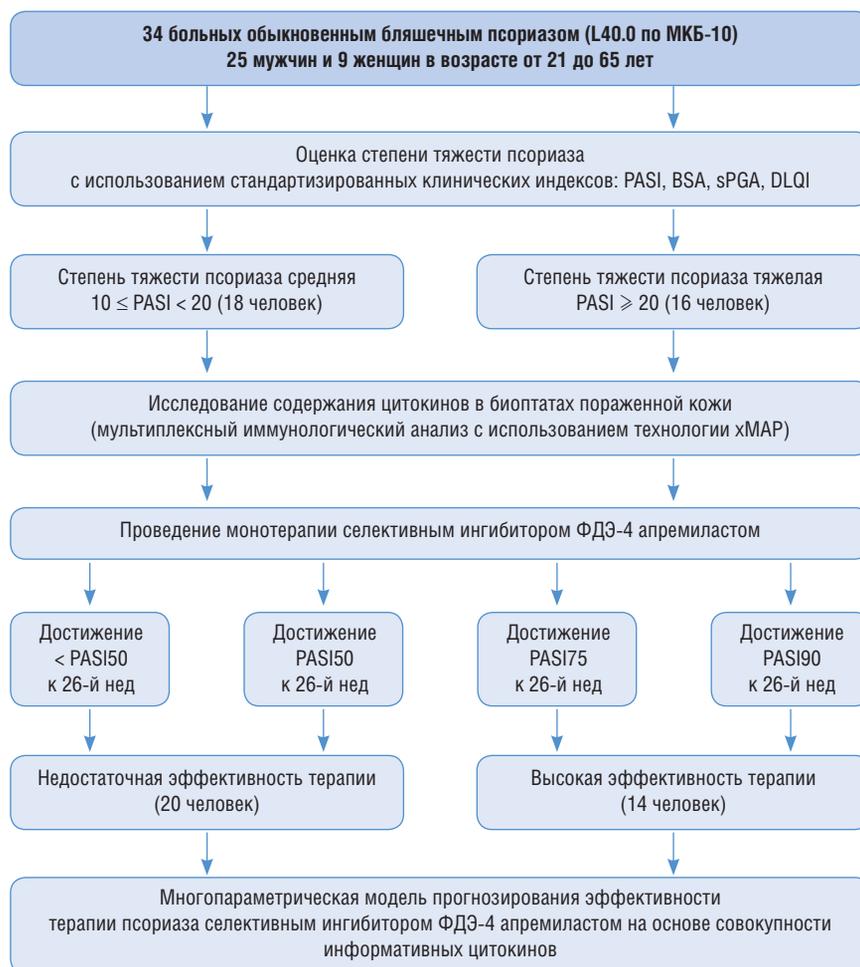


Рис. 1. Дизайн исследования, направленного на поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом)

ности проводимой терапии, а также получение образцов биологического материала выполнены сотрудниками отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Анализ цитокинового профиля кожи пациентов проведен в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов того же медицинского учреждения.

Продолжительность исследования

Все клинические и лабораторные исследования выполнены в период с января 2018 по декабрь 2019 г. Продолжительность таргетной терапии и наблюдения каждого пациента составляла 26 нед.

Описание медицинского вмешательства

Вместе с проведением клинического обследования до начала терапии от пациентов были получены образцы биологического материала — биоптаты из участков пораженной кожи размером 5 × 5 мм. Биоптаты взвешивались с точностью до миллиграмма, переносились в специальные одноразовые камеры Medicons (BectonDickinson, США), после чего фрагментировались с использованием автоматизированной системы для дезагрегации тканей Medimachine (BectonDickinson, США) в течение 2 мин с добавлением 1 мл фосфатного буфера (pH = 7,4). Полученные суспензии замораживались и хранились при -70 °С до проведения мультиплексного иммунологического анализа (см. ниже).

В соответствии с действующими на момент проведения исследования федеральными Клиническими ре-

комендациями по ведению больных псориазом [8], всем пациентам была проведена монотерапия селективным ингибитором ФДЭ-4 апремиластом. Препарат назначался в виде таблеток в дозе 30 мг внутрь 2 раза в день (утром и вечером) с интервалом примерно 12 ч. В соответствии с рекомендациями производителя, в течение первых 5 дней терапия выполнялась титрованием дозы с ее ступенчатым повышением от 10 до 30 мг за один прием.

Исходы исследования

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в 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 IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN-γ и TNF-α. Для калибровки прибора использовался набор Calibration kit (Bio-Rad, США). Исследование каждого образца проводилось в дублях по 50 мкл суспензии согласно протоколу производителя с использованием автоматической станции отмывки микрочипов Bio-Plex ProWash Station (Bio-Rad, США). Учет результатов проводился автоматически в приложении Bio-Plex Manager. Полученные первичные значения содержания цитокинов

в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом пересчитывались в соответствии с первоначальным весом биоптатам и выражались в размерности пг/мг.

Клиническая оценка эффективности использования ингибитора ФДЭ-4 проводилась с помощью индексов PASI на 2-, 6-, 10-, 14-, 18-, 22- и 26-й нед после начала таргетной терапии. Оценка клинической эффективности с дополнительным использованием индексов BSA, sPGA и DLQI осуществлена на 14- и 26-й нед терапии. Основным показателем эффективности, использованным для формирования подгрупп сравнения с различным ответом на терапию препаратом апремиласт, являлось изменение индекса PASI к 26-й нед терапии на 90% (PASI90), на 75% (PASI75), на 50% (PASI50) или менее 50% (< PASI50) от исходного значения данного клинического индекса.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 4 от 27 апреля 2018 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов исследования цитокинов в коже больных псориазом проводилась с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределений данных применялся критерий Шапиро–Уилка, а для оценки значимости различий между подгруппами — критерий Манна–Уитни. Концентрация цитокинов представлялась в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей. Оценка соответствия между исходным уровнем цитокинов в кожных биоптатах и эффективностью последующей терапии оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена. Для построения прогностической модели ответа на терапию использовали неоднородную последовательную процедуру распознавания [20]. Оценка диагностической эффективности разработанной прогностической модели проведена в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 [21].

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 34 больных псориазом обыкновенным в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст — $38,7 \pm 12,1$ 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 — $18,9 \pm 11,8$ года). О наличии псориаза у близких родственников сообщали 10 (29,4%) из них.

У всех включенных в исследование пациентов в анамнезе указывалась недостаточная эффективность наружной терапии топическими глюкокортикостероидами. При проведении системной терапии метотрексатом у 11 пациентов отмечалась плохая переносимость данного препарата (тошнота, рвота, неблагоприятные изменения в анализах крови), у остальных на фоне лечения метотрексатом продолжали появляться новые высыпания. Фототерапию (ПУВА-терапия, средневолновая фототерапия) ранее получали 26 пациентов; из них у 3 отмечалась непереносимость данного метода (ожоги, появление невусов); у 23 ремиссия была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес; у 8 пациентов противопоказания к назначению фототерапии были выявлены изначально. Зафиксированные при обследовании значения клинического индекса PASI варьировали в диапазоне от 10 до 47 баллов, в среднем составляя $22,07 \pm 9,4$ балла; индекс BSA оценивался величинами от 12 до 79 (в среднем $36,9 \pm 18,22$); sPGA — от 3 до 4 (в среднем $3,1 \pm 0,36$); DLQI — от 10 до 25 баллов (в среднем $15,2 \pm 4,7$). Среднетяжелая и тяжелая степень тяжести псориаза констатирована у 18 (53%) и 16 (47%) пациентов соответственно. Одновременно с проведением клинического обследования от каждого пациента были получены биоптаты пораженных участков кожи весом от 19 до 88 мг, представленные для дальнейшего мультиплексного иммунологического анализа.

Основные результаты исследования

Первые клинические эффекты от использования апремиласта были зафиксированы уже на 2-й нед таргетной терапии, что проявлялось в изменении PASI на 50% от исходного значения данного индекса у 3 из 34 обследуемых пациентов (рис. 2). В свою очередь, достижение

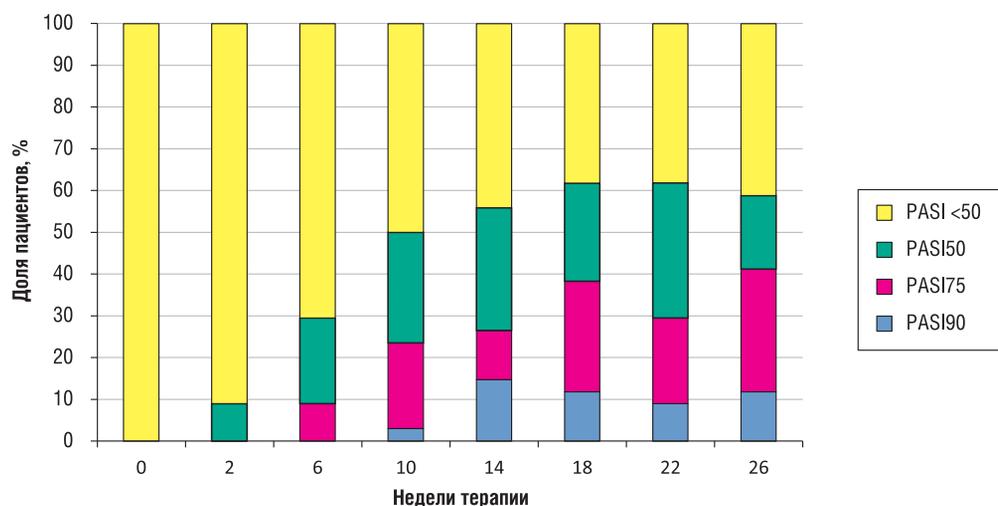


Рис. 2. Клиническая эффективность таргетной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с использованием ингибитора фосфодиэстеразы 4 (апремиласта): по оси абсцисс — недели от начала терапии; по оси ординат — доля пациентов (%) с изменением PASI на 90% (PASI90), на 75% (PASI75), на 50% (PASI50) или менее 50% (< PASI50) от исходного значения данного клинического индекса

индексов PASI75 и PASI90, характеризующих высокую эффективность проводимого лечения, регистрировалось с 6-й и 10-й нед соответственно.

К 14-й нед терапии PASI50 достигли 10 (29,4%), PASI75 — 4 (11,8%), а PASI90 — 5 (14,7%) пациентов. При этом 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 $5,3 \pm 4,7$ ($p < 0,000005$).

Продолжение терапии до 26-й нед сопровождалось дальнейшей позитивной динамикой: 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 $6,3 \pm 5,5$ ($p < 0,000005$). При этом зафиксировано увеличение доли пациентов, у которых изменение PASI составило 75% (10 человек; 29,4%), что сопровождалось некоторым снижением доли пациентов, достигших PASI50 (6 человек; 17,6%) и PASI90 (4 человека; 11,8%). В то же время у 14 (41,2%) пациентов изменение PASI к завершению 26-й нед терапии происходило менее чем на 50% от исходно зарегистрированного значения данного клинического индекса (см. рис. 2).

Полученный результат явился основанием для формирования двух групп сравнения с целью поиска вероятных иммунологических предикторов ответа на апремиласт: с высокой эффективностью таргетной терапии (значения PASI75 и выше; $n = 14$) и с ее недостаточной эффективностью (PASI50 и менее; $n = 20$).

Дополнительные результаты исследования

Результаты мультиплексного иммунологического анализа свидетельствовали о наличии в коже пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом широкого спектра цитокинов, каждый из которых на уровне выше технического порога детекции обнаруживался в 61 (100%) исследу-

дованном биоптате. При этом присутствие IL-1 β , IL-22, IL-31, IL-33, IFN- γ и TNF- α было определено во всех представленных образцах; наличие IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-23 установлено в 83 (94%) проанализированных пробах, а содержание IL-4, IL-6 и IL-25 оказалось выше технического порога детекции в 61 (72%) случае. В свою очередь, наиболее высокое количественное содержание отдельных цитокинов было продемонстрировано для IL-33 (51,45 [32,68–81,01] пг/мг) и IL-31 (5,55 [3,60–21,55] пг/мг); во время как присутствие в концентрациях более 1 пг/мг было характерно для IL-17F (1,43 [0,83–2,18] пг/мг), IL-21 (1,20 [0,41–2,04] пг/мг) и IL-22 (1,28 [0,88–2,01] пг/мг), а медианные значения концентраций прочих анализируемых цитокинов находились в диапазоне 0,03–0,59 пг/мг (табл. 1).

Сравнительный анализ концентраций цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем продемонстрировавших различный ответ на апремиласт, показал более чем трехкратное превышение уровня IL-10 в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью последующего лечения (0,44 [0,16–1,11] пг/мг) в сравнении с подгруппой с высокой эффективностью проведенной терапии (0,13 [0,01–0,37] пг/мг). Подтверждением этого явилось и обнаружение значимого отрицательного коэффициента корреляции ($r = -0,37$; $p < 0,025$), обратного связывающего исходный уровень IL-10 в кожных биоптатах с достигаемым к 26-й нед терапии изменением индекса PASI.

В свою очередь, уровень двух других цитокинов IL-1 β и IL-6 в коже пациентов с высокой эффективностью последующего лечения 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 со слабым откликом на монотерапию апремиластом. Соответственно, связь исходного уровня данных цитокинов со значениями индекса PASI на 26-й нед терапии характеризовалась статистически значимыми положительными

Таблица 1. Концентрация определяемых цитокинов в биоптатах кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом до начала терапии апремиластом, пг/мг

Определяемый цитокин	Концентрация в коже пациентов ($n = 34$)	Концентрация в подгруппах	
		с недостаточной эффективностью терапии ($n = 20$)	с высокой эффективностью терапии ($n = 14$)
IL-1 α	0,47 [0,39; 1,16]	0,43 [0,29; 0,74]	0,70 [0,41; 1,16]
IL-4	0,13 [0,02; 0,30]	0,13 [0,06; 0,26]	0,13 [0,03; 0,59]
IL-6	0,07 [0; 0,25]	0,06 [0; 0,14]	0,10 [0,01; 0,37]
IL-10	0,21 [0,06; 0,86]	0,44 [0,16; 1,11]	0,13 [0,01; 0,29]
IL-17A	0,54 [0,46; 0,69]	0,54 [0,47; 0,92]	0,54 [0,38; 0,67]
IL-17F	1,43 [0,83; 2,18]	1,43 [1,04; 2,24]	1,53 [0,83; 2,12]
IL-21	1,20 [0,41; 2,04]	1,66 [0,47; 2,11]	0,82 [0,11; 1,89]
IL-22	1,28 [0,88; 2,01]	1,61 [0,82; 2,06]	1,13 [0,90; 1,83]
IL-23	0,42 [0,26; 0,82]	0,74 [0,21; 0,84]	0,37 [0,28; 0,66]
IL-25	0,03 [0; 0,05]	0,03 [0; 0,06]	0,02 [0; 0,05]
IL-31	5,55 [3,60; 21,55]	5,58 [2,91; 11,71]	5,27 [4,17; 25,91]
IL-33	51,45 [32,68; 81,01]	51,45 [33,53; 86,34]	50,36 [33,92; 75,40]
IFN- γ	0,18 [0,14; 0,28]	0,20 [0,16; 0,56]	0,16 [0,14; 0,23]
TNF- α	0,59 [0,41; 1,07]	0,55 [0,40; 1,02]	0,65 [0,43; 1,32]

Таблица 2. 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
IL-1 β	2,23	0–0,5	3,32
		0,5 и более	–6,38
IL-10	0,89	0–0,15	–3,19
		0,15 и более	2,49

Примечание. ДК — диагностический коэффициент.

коэффициентами корреляции: $r = 0,31$ ($p < 0,05$) для IL-1 β и $r = 0,37$ ($p < 0,025$) для IL-6.

Для прочих проанализированных цитокинов различия их концентраций в кожных биоптатах от пациентов с различной эффективностью последующей таргетной терапии были выражены значительно меньше или отсутствовали (см. табл. 1), а статистически значимые корреляционные взаимосвязи с достигаемыми значениями индекса PASI не регистрировались.

Полученный результат сформировал основу для рассмотрения цитокинов IL-1 β и IL-6 в качестве возможных позитивных, а IL-10 — в качестве негативного предиктора эффективности терапии апремиластом. Однако расчет диагностической информативности определения IL-1 β и IL-6 в подгруппах с различной эффективностью проведенного лечения оценивал таковую как высокую (2,23) только для первого из них, в то время как у второго она оказывалась ниже порога (0,5), рекомендуемого для отбора параметров для включения в многопараметрические модели [20]. Дополнительным аргументом в пользу исключения IL-6 являлась его высокая положительная корреляция с уровнями IL-1 β ($r = 0,61$; $p < 0,05$), что делало одновременное определение обоих параметров технически избыточным. В свою очередь, информативность использования IL-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) (табл. 2).

Практическое использование представленной модели предусматривает суммирование ДК, соответствующих нахождению экспериментальной определенных концентраций IL-1 β и IL-10 в указанных диапазонах, после чего значение Σ ДК от –3,89 и менее указывает на ожидаемо высокую эффективность последующей таргетной терапии (PASI75 и выше), а величины выше указанного порога заставляют ожидать недостаточную клиническую эффективность использования апремиласта (PASI50 и ниже).

Итоговый расчет прогностической эффективности предложенной модели в соответствии с принятым алгоритмом [21] характеризовал ее величиной 71% с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

Нежелательные явления

Большинство нежелательных реакций на терапию апремиластом были выявлены в течение первых 2 нед наблюдения: головные боли — у 7 пациентов; диарея — у 6; тошнота — у 5; головокружение — у 2; носовые кровотечения — у 2 пациентов. Наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, проходящие, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

Обсуждение

Несмотря на относительно небольшой период использования апремиласта для терапии псориаза, данный препарат доказал свою клиническую эффективность и безопасность в целом ряде рандомизированных клинических исследований [12, 22], а в настоящее время широко используется в клинической практике [23, 24].

Полученные результаты подтвердили безопасность использования апремиласта для заявленных целей, одновременно продемонстрировав некоторые ограничения его эффективности, определяемые достижением клинического индекса PASI75 и выше менее чем в половине проанализированных случаев. При этом в качестве наиболее вероятных причин подобной ситуации следует назвать значительную длительность и тяжесть течения псориаза у включенных в исследование пациентов, а также их нечувствительность к традиционным методам лечения. Одновременно полученные результаты подтвердили актуальность основной задачи настоящего исследования, направленного на поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом), позволяющих обоснованно персонализировать его назначение.

Проведенный с этой целью мультиплексный иммунологический анализ биоптатов пораженной кожи пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом позволил констатировать в них присутствие широкого спектра цитокинов, каждый из которых обнаруживался выше порога аналитической детекции в 61–100% случаев. Однако большинство из них с доказанной ролью в патогенезе псориаза — TNF- α , IL-17, IL-23 и др. — не демонстрировали различий в группах с высокой и недостаточной эффективностью терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом). Подобный результат может объясняться функционированием названных цитокинов как участников эффекторного звена воспаления, в настоящее время рассматриваемых как перспективные мишени для биологической терапии [25, 26], в то время как дизайн проведенного исследования был ориентирован на поиск ранних предикторов ответа на таргетную терапию.

В этой связи достаточно логичным оказывается обнаруженное нами положительное предиктивное значение IL-1 β , высокие уровни которого соответствуют индукции воспаления [27] и являются триггером образования других провоспалительных цитокинов. Соответственно, назначение апремиласта таким пациентам позволяет обеспечить подавление образования провоспалительных цитокинов на достаточно ранних этапах воспалительной реакции, что клинически регистрируется как существенное снижение PASI от исходного значения данного клинического индекса.

С другой стороны, отрицательное предиктивное значение IL-10 соответствует представлениям о нем как противовоспалительном цитокине с «антипсориазической»

активностью [28]. Тем самым высокие уровни данного цитокина в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом способны выступать индикаторами регресса воспалительной реакции, на фоне которого назначение апремиласта уже не сопровождается дополнительной положительной динамикой и, таким образом, является нецелесообразным.

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

Тем самым полученный результат является первым шагом на пути построения многопараметрической предиктивной модели, призванной оптимизировать и персонализировать использование апремиласта в схемах фармакотерапии псориаза. При этом вероятным направлением дальнейшего совершенствования разрабатываемой модели является поиск информативных генетических предикторов [29, 30], призванных дополнительно дифференцировать группы пациентов, потенциально чувствительных или резистентных к терапии ингибиторами ФДЭ-4.

Заключение

Полученные данные впервые описывают различия в профилях цитокинов в кожных очагах поражения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем по-разному ответивших на терапию ингибитором ФДЭ-4 апремиластом. При этом зафиксировано альтернативное распределение ряда про- и противовоспалительных цитокинов, первые из которых

(IL-1β, L-6) коррелировали с высокой эффективностью последующей таргетной терапии, а вторые (IL-10) на высоком уровне обнаруживались у пациентов, в дальнейшем продемонстрировавших только слабое или умеренное изменение комплекса клинических индексов. Совместный учет информативных цитокинов позволил разработать оригинальную многопараметрическую модель прогноза эффективности апремиласта, что формирует основу для персонализации использования данного препарата при терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-15-00372 «Прогнозирование ответа на таргетную терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза»).

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Кубанов — разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; А.Э. Карамова — анализ литературы, формирование группы пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, регистрация клинических исходов терапии; О.Г. Артамонова — отбор биологических образцов (кожных биоптатов), наблюдение больных, расчет клинических индексов; Е.Л. Васильева — экспериментальное исследование профиля цитокинов в кожных биоптатах, статистический анализ результатов исследования; Д.Г. Дерябин — интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
2. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., и др. *Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 гг. (статистические материалы).* — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2019. [Aleksandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, et al. *Resursi i deyatelnost' meditsinskih organizatsii dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost infektsiyami, peredavaemyi polovim putem, zaraznimi koznymi boleznyami i zabolevaniyami kozi za 2018–2018 gg. (statisticheskie materialy).* Moscow: Department monitoring, analiza i strategicheskogo razvitiya zdorovoohraneniya Minzdrava Rossii; FGBU "Centralnyi nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdorovoohraneniya" Minzdrava Rossii; FGBU "Gosudarstvennyy nauchnyy centr dermatovenerologii i kosmetologii" Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.)]
3. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
4. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD011535. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub2>
5. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1048. doi: [10.3389/fphar.2018.01048](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048)
6. Pincelli C, Schafer PH, French LE, et al. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(8):835–840.
7. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017;77(4):459–472. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0709-1>
8. Псориаз: клинические рекомендации / РОДVK. — М., 2016. [Psoriasis: Klinicheskie rekomendatsii / RODVK. Moscow; 2016. (In Russ.)] Available from: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/
9. Schafer PH, Truzzi F, Parton A, et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex. *Cell Signal.* 2016;28(7):753–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.01.007>
10. Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on

- innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26(9):2016–2029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.05.014>
11. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(12):1583–1590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.001>
 12. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.049>
 13. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310–317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.052>
 14. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, et al. Apremilast in psoriasis—a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):254–259. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14598>
 15. Ighani A, Georgakopoulos JR, Shear NH, et al. Maintenance of therapeutic response after 1 year of apremilast combination therapy compared with monotherapy for the treatment of plaque psoriasis: A multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):953–956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.043>
 16. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Возможности комбинированной терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и ингибитором дигидрофолатредуктазы (метотрексат) у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести и псориатическим артритом // *Вестник РАМН*. — 2019. — Т. 74. — № 5. — С. 292–298. [Kubanov AA, Artamonova OG, Karamova AE. Possibility of combined therapy with an oral phosphodiesterase-4 inhibitor (apremilast) and dihydrofolatereductase inhibitor (methotrexate) in patients with psoriatic arthritis plaque psoriasis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(5):292–298. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1121>
 17. Куликов А.Ю., Макарова Е.И. Оценка клинико-экономической эффективности применения лекарственного средства апремиласт в лечении псориатического артрита // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2017. — Т. 5 — № 2. — С. 29–34. [Kulikov AY, Makarova EI. Assessment of clinical and economic effectiveness of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(2):29–34. (In Russ.)]
 18. Medvedeva IV, Stokes ME, Eisinger D, et al. Large-scale Analyses of Disease Biomarkers and Apremilast Pharmacodynamic Effects. *Sci Rep*. 2020;10(1):605. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57542-5>
 19. Garcet S, Nograles K, Correa da Rosa J, et al. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):1010–1013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.039>
 20. Гублер Е.В., Генкин А.А. *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях*. — Ленинград: Медицина, 1973. [Gubler EV, Genkin AA. *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyah*. Leningrad: Medicina; 1973. (In Russ.)]
 21. *ГОСТ Р 53022.3-2008. Требования к качеству клинических лабораторных исследований*. — Ч. 3. — М., 2010. [GOST R 53022.3-2008. *Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy*. Chast' 3. Moscow; 2010. (In Russ.)]
 22. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387–1399. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14164>
 23. Shah BJ, Mistry D, Chaudhary N, Shah S. Real-world efficacy and safety of apremilast monotherapy in the management of moderate-to-severe Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):51–57. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_169_19
 24. Augustin M, Kleyn CE, Conrad S, Sator PG, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Treated with Apremilast in the Real World: Results from the APPRECIATE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16431>
 25. Tucker R. Interleukins in moderate to severe psoriasis. *Hospital Pharmacy Europe*. 2020. [Published on 9 January 2020.] Available from: <https://hospitalpharmacyeurope.com/news/reviewsresearch/interleukins-in-moderate-to-severe-psoriasis>
 26. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–119. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>
 27. Kim HJ, Kim SH, Park J, et al. Up-regulation of receptor antagonist interleukin-1 family members in psoriasis and their regulation by pro-inflammatory cytokines. *J Dermatol Sci*. 2016;82(3):204–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.02.003>
 28. Al-Robae AA, Al-Zolibani AA, Al-Shobili HA, et al. IL-10 implication in psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2008;2(1):53–58.
 29. Puşcaş AD, Cătană A, Puşcaş C, et al. Psoriasis: Association of interleukin-17 gene polymorphisms with severity and response to treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2019;18(2):875–880. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7624>
 30. Galluzzo M., D'Adamo S., Campione E., et al. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C*18:01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy. *Mol Diagn Ther*. 2018;22(6):717–721. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0354-8>

507

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bld. 6 Korolenko str., 107076, Moscow, Russia]; **e-mail:** alex@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Артамонова Ольга Григорьевна [Olga G. Artamonova]; **e-mail:** artamonova_olga@list.ru, **SPIN-код:** 3308-3330, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н. [Arfenya E. Karamova, MD, PhD]; **e-mail:** karamova@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 3604-6491, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Васильева Елена Леонидовна [Elena L. Vasileva]; **e-mail:** elvasileva@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 9694-2253, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3580-8398>

Дерябин Дмитрий Геннадиевич, д.м.н., профессор [Dmitry G. Deryabin, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dgderyabin@yandex.ru, **SPIN-код:** 8243-2537, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>