

DOI: 10.15690/vramn972

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, О.Г. Артамонова

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,
Москва, Российская Федерация

Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения

Введение. В основе патогенеза псориаза — хронического мультифакториального системного воспалительного заболевания с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата — лежит иммунное воспаление, вызванное нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. **Цель** — представить предварительные данные об эффективности нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита — селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 у трех больных псориазом, оценить его безопасность и эффективность. **Клинические наблюдения.** Пациентам с диагнозом «Псориаз обыкновенный» среднетяжелой или тяжелой степени тяжести и активным псориатическим артритом, с недостаточной эффективностью, противопоказаниями или непереносимостью системной терапии метотрексатом, ацитретином и фототерапии в анамнезе был назначен селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апемиласт) в дозе 30 мг внутрь, 2 раза в день (утром и вечером с интервалом между приемами 12 ч), титрованием дозы в течение 5 дней. Оценка тяжести заболевания, качества жизни пациента проводилась с использованием индексов PASI, BSA, sPGA, ptPGA, DLQI. Эффективность терапии оценивалась на 14-й нед. У всех больных достигнуто значительное клиническое улучшение (в двух случаях Δ PASI50, в одном — Δ PASI75; улучшение состояния ногтевых пластин кистей и стоп). **Заключение.** По данным наших наблюдений, апемиласт эффективен при лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза, псориаза с поражением ногтевых пластин и волосистой части головы, псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, системная терапия, апемиласт, ингибитор ФДЭ-4, клиническое наблюдение.

(Для цитирования: Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения. *Вестник РАМН*. 2018;73 (2):81–87. doi: 10.15690/vramn972)

81

Введение

Псориаз — хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата, доминирующим значением в патогенезе генетических факторов, характеризуемое нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. Заболеваемость псориазом в мире, согласно отчету Всемирной организации здравоохранения от 2016 г., варьирует от 0,09 до 11,4% [2, 3].

В основе патогенеза псориаза лежит иммунное воспаление, вызванное нарушением баланса между про- и противо-

воспалительными цитокинами. Основная роль отводится провоспалительным интерлейкинам (interleukin, IL) 12 и 23, так как стимуляция их секреции под действием триггеров приводит к дифференцировке Т-лимфоцитов на Th1 и Th17, которые высвобождают целый ряд провоспалительных цитокинов, в том числе IL17 и интерферон (interferon, IFN) γ [4]. Это приводит к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, которые в свою очередь начинают вырабатывать факторы роста (фактор роста кератиноцитов, инсулиноподобный фактор роста и пр.) и адгезивные молекулы (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), усугубляя воспалительные процессы в очаге поражения [5].

Воспалительные изменения затрагивают не только кожу и опорно-двигательный аппарат, но и сердечно-со-

А.А. Kubanov, A.E. Karamova, O.G. Artamonova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Efficacy of Selective PDE-4 Inhibitor in Patients With Psoriasis: Clinical Observations

Objective: We aim to present preliminary on about the efficacy of a new drug for plaque psoriasis and psoriatic arthritis treatment - an oral selective PDE-4 inhibitor (apremilast) in 3 psoriasis patients and evaluate apremilast efficacy and safety. **Materials and methods:** The study enrolled patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis who demonstrated lack of efficacy, negative side effects or intolerance to systemic therapy with methotrexate, acitretin, and phototherapy in anamnesis. Patients were administered with apremilast according to the prescription (start 10 mg daily, stepwise increase to 30 mg taken orally twice a day). The severity was estimated by PASI, BSA, sPGA, ptPGA; the patient's quality of life was determined by DLQI. The efficacy was evaluated at week 14. **Results:** All patients reached significant clinical improvement (two patients reached Δ PASI50, one patient Δ PASI75, improvement of the nail plate state). **Conclusion:** According to our observations, apremilast is safe and effective for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, scalp and nail psoriasis, and psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, therapy, apremilast, phosphodiesterase 4 inhibitors, case report.

(For citation: Kubanov AA, Karamova AE, Artamonova OG. Efficacy of Selective PDE-4 Inhibitor in Patients With Psoriasis: Clinical Observations. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73 (2):81–87. doi: 10.15690/vramn972)

судистую, эндокринную системы, влияют на обменные процессы и др. [6].

По данным литературы, псориазический артрит развивается в среднем у 0,05–1,2% населения и обнаруживается у 5–42% пациентов с псориазом [7].

Выбор терапии зависит от клинической формы заболевания, эффективности предшествующего лечения, а также от наличия сопутствующих патологий. В терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и псориазического артрита используют метотрексат, циклоспорин. Однако применение данных препаратов сопряжено с высоким риском нежелательных явлений и требует обязательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего курса терапии [8, 9]. Так, метотрексат обладает гепатотоксическим действием, может вызывать миелосупрессию и, как следствие, развитие инфекционных и лимфопролиферативных заболеваний. Циклоспорин, являясь иммунодепрессантом, может вызывать повышение артериального давления и негативным образом влиять на функцию почек [10, 11].

В настоящее время широко применяются генно-инженерные биологические препараты, оказывающие иммуносупрессивный эффект, селективно блокируя определенные провоспалительные цитокины. Для лечения псориаза и псориазического артрита одобрены ингибиторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α (адалimumаб, инфликсимаб, этанерцепт), блокаторы IL12/IL23 (устекинумаб), ингибитор IL-17A (секукинумаб).

Применение генно-инженерных биологических препаратов может быть сопряжено с риском развития инфекций, включая оппортунистические заболевания и реактивацию латентного туберкулеза, ухудшения течения демиелинизирующих заболеваний, развития застойной сердечной недостаточности. Возможно развитие так называемого ускользания терапевтического эффекта. Данный феномен представляет собой следствие иммуногенности, которая формируется за счет выработки аутоантител и/или нейтрализующих антител [12, 13].

Одним из путей преодоления иммуногенности является создание препаратов с иным механизмом иммуносупрессии — блокаторов сигнальных путей, в частности регуляции уровня вторичных посредников распространения внутриклеточных сигналов [14]. Таким посредником является циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который посредством активации протеинкиназы А обеспечивает стимуляцию специфических факторов, регулирующих процессы транскрипции ДНК. Уровень цАМФ поддерживается различными внутриклеточными ферментами, в частности в клетках иммунной системы, кератиноцитах и фибробластах ферментом фосфодиэстеразой 4-го типа (ФДЭ-4) [15]. Подавление активности фермента ФДЭ-4 приводит к повышенному содержанию цАМФ — вторичного посредника распространения внутриклеточных сигналов. Молекулы цАМФ связываются с каталитическими субъединицами внутриклеточного фермента протеинкиназы А, который вызывает фосфорилирование транскрипционных факторов, отвечающих за регуляцию воспалительного ответа. Каскад фосфорилирующих реакций приводит к дезактивации нуклеарного фактора каппа В (nuclear factor kB, NF-kB) [16] и торможению продукции TNF α , IL12, IL23, IL17, IL22 и других провоспалительных цитокинов, отвечающих за поддержание воспалительного процесса. Фосфорилирование таких транскрипционных факторов, как CREB (cAMP response binding protein) и ATF-1 (activating transcription factor 1), приводит к уве-

личению синтеза провоспалительных цитокинов — IL10 и др. [17, 18].

Одним из новых препаратов, влияющих на уровень вторичных посредников распространения внутриклеточных сигналов, является апремиласт — селективный ингибитор ФДЭ-4, фермент, который экспрессируется дендритными клетками, Т-лимфоцитами, макрофагами и моноцитами. ФДЭ-4 имеет четыре подтипа (А, В, С, D) и выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, кератиноцитах, гладких мышцах, эндотелии сосудов и хондроцитах. Апремиласт приводит к накоплению внутриклеточного цАМФ — ключевого модулятора клеточного иммунного ответа. Это ведет к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов и адгезия к эндотелиальным клеткам. Показано, что апремиласт уменьшает количество дендритных клеток, поступающих из костного мозга в кожу, пораженную псориазом, и экспрессию генов *IL12/IL-23p40*, *IL22*, *IL8*, *бета-дефензин 4*, *IL-17A* и *IL-23p19* [19].

Селективное блокирование ФДЭ-4 сопровождается подавлением продукции провоспалительных медиаторов, таких как TNF α , IL23, IL12, IL17, IL22 и др. Одновременно с этим апремиласт повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая IL10, что в свою очередь обеспечивает уменьшение клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [14].

Эффективность и безопасность препарата апремиласт в лечении псориаза подтверждена результатами исследований ESTEEM 1, 2 [20].

Апремиласт одобрен для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым А-облучением, а также при лечении активного псориазического артрита у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе или непереносимости предшествующей терапии БПВП [21]. Кроме этого, апремиласт может применяться при наличии противопоказаний и непереносимости биологической терапии.

Приводим результаты собственных клинических наблюдений эффективности апремиласта.

Клиническое наблюдение 1

Большая Т., жительница Раменского, 1963 г.р., обратилась в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (далее ФГБУ «ГНЦДК») с диагнозом направления «Псориаз обыкновенный». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся умеренно выраженным зудом.

Считает себя больной с 1984 г., когда впервые отметила высыпания на коже волосистой части головы. При обращении к врачу-дерматовенерологу в кожно-венерологический диспансер по месту жительства был установлен диагноз «Псориаз». В течение 10 лет получала наружную терапию с незначительным эффектом. В 1999 г. впервые появились боли в суставах и изменения ногтевых пластинок кистей и стоп. Врач-ревматолог по месту жительства установил диагноз «Псориазический артрит», по поводу которого пациентка получала лечение нестероидными противовоспалительными средствами без выраженного положительного эффекта.



Рис. 1. Клиническое наблюдение I: общий вид больной Т. до терапии

В 2015 г. проконсультирована врачом-ревматологом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в связи с усилением болей в суставах, установлен диагноз: «Псориазический артрит, олигоартрит правой предплюсны II ст., дактилит в анамнезе, спондилит, двусторонний сакроилеит II ст., боль воспалительного ритма в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, трохантерит слева, умеренная активность, функциональная недостаточность I». Получала инъекции метотрексата внутримышечно в дозе 10 мг. На фоне терапии наблюдалось повышение аспарат- и аланинаминотрансфераз в биохимическом анализе крови.

С 2015 по 2017 г. получала терапию в виде ПУВА-ванн с временным положительным эффектом.

В сентябре 2017 г. в связи с появлением новых высыпаний и усилением болей в суставах (правый тазобедренный, правый коленный, правый голеностопный суставы, первый межфаланговый сустав правой стопы) обратилась к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 1). На коже волосистой части головы высыпания были представлены множественными папулами и бляшками розового и ярко-розового цвета, на коже туловища, верхних и нижних конечностей — красного и ярко-красного цвета с умеренной инфильтрацией и выраженным крупнопластинчатым шелушением.

Ногтевые пластины пальцев кистей и стоп изменены. Отмечались подногтевой гиперкератоз, симптом «на-

перстка», на ногтевых пластинах первых пальцев обеих кистей — симптом «масляного пятна».

При пальпации — болезненность правых тазобедренного, коленного, голеностопного суставов, первого межфалангового сустава правой стопы.

Проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, консультация фтизиатра, тест на беременность. В биохимическом анализе крови (от 09.08.2017) выявлено повышение холестерина общего до 7,63 Ммоль/л (референсные значения 3,6–6,7 Ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности до 3,84 Ммоль/л (референсные значения <3,37). Тест на беременность отрицательный.

Учитывая тяжесть процесса (табл. 1), анамнез заболевания, наличие псориазического артрита, поражение ногтевых пластин кистей и стоп, неэффективность предшествующей системной терапии (фототерапия, метотрексат), рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

К 14-й нед лечения наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса в виде частичного регресса высыпаний, значительного уменьшения эритемы, инфильтрации и шелушения (табл. 2; рис. 2). Боли в суставах не беспокоят. При пальпации правых тазобедренного, коленного, голеностопного суставов, первого межфалангового сустава правой стопы болезненности нет. В период терапии были зарегистрированы головная боль в течение 4 дней, диарея в течение 2 дней (до 2 раз/сут) в первые 2 нед приема препарата.

Таблица 1. Исходные показатели тяжести заболевания

Пациенты	PASI	BSA, %	sPGA	DLQI, баллы	ptPGA	ЧБС/ЧПС
1	31,8	52	3	17	Сильные проявления	4/0
2	33,3	68	4	21	Сильные проявления	-
3	10	12	3	16	Умеренные проявления	10/2

Примечание. Здесь и в табл. 2: PASI, BSA, sPGA, DLQI, ptPGA — индексы тяжести заболевания и качества жизни пациента, ЧБС/ЧПС — число болезненных/припухших суставов.



Рис. 2. Клиническое наблюдение I: общий вид больной Т. через 14 нед терапии апремиластом

Таблица 2. Показатели тяжести заболевания на 14-й нед терапии

Пациенты	PASI	BSA, %	sPGA	DLQI, баллы	ptPGA	ЧБС/ЧПС
1	9,4	13	2	6	Легкие проявления	0/0
2	9,3	38	2	3	Легкие проявления	-
3	1	0,5	1	10	Проявления почти отсутствуют	2/2



Рис. 3. Клиническое наблюдение 2: общий вид больного Б. до терапии

Нежелательные явления были выражены слабо, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

84

Клиническое наблюдение 2

Больной Б., житель Твери, 1996 г.р., обратился в ФГБУ «ГНЦДК» с направительным диагнозом «Псориаз обыкновенный». При поступлении предъявлял жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся умеренно выраженным зудом.

Считает себя больным с 2006 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже в крестцовой области. При обращении к врачу-дерматовенерологу в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства был установлен диагноз «Псориаз», проводилась терапия наружными средствами с незначительным эффектом. С 2014 г. в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства проводилось лечение метотрексатом внутримышечно в дозе 10 мг с последующей отменой из-за возникновения побочных реакций в виде тошноты, рвоты. Получал узкополосную средневолновую фототерапию, ПУВА-терапию с незначительным эффектом.

В октябре 2017 г. отмечал появление новых высыпаний, в связи с чем обратился к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 3). На коже волосистой части головы, туловища, верхних конечностей высыпания были представлены множественными па-

пулами и бляшками, на груди и животе — сливающимися в крупные очаги поражения ярко-красного цвета, с умеренными инфильтрацией и шелушением; на коже нижних конечностей — папулы и бляшки ярко-красного цвета, местами с синюшным оттенком, с выраженными инфильтрацией и шелушением.

Ногтевые пластины кистей и стоп изменены. Подногтевой гиперкератоз и симптом «масляного пятна» отмечались на ногтевых пластинах 1, 2, 4 и 5-го пальцев правой стопы и 1, 2, 5-го пальцев левой стопы, симптом «наперстка» — на ногтевой пластине 4-го пальца правой кисти.

Проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, консультация фтизиатра. В биохимическом анализе крови (от 27.10.2017) выявлено повышение аланинаминотрансферазы до 42,2 МЕ/л (референсные значения <41 МЕ/мл); остальные показатели находились в пределах референсных значений. Сопутствующей патологии нет.

Учитывая тяжесть процесса (см. табл. 1), анамнез заболевания, наличие псориатического артрита, поражение ногтевых пластин кистей и стоп, неэффективность предшествующей системной терапии (фототерапия, метотрексат), рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

На фоне терапии отмечалась выраженная положительная динамика. К 14-й нед лечения отмечен частичный регресс высыпаний: отдельные элементы полностью исчезли, значительно уменьшились эритема, инфильтрация и шелушение (см. табл. 2; рис. 4). Ногтевые пластины кистей и стоп — без изменений. Нежелательные явления не зарегистрированы.



Рис. 4. Клиническое наблюдение 2: общий вид больного Б. через 14 нед терапии апремиластом

Клиническое наблюдение 3

Больная У., жительница Москвы, 1992 г.р., обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» с направительным диагнозом «Псориаз обыкновенный». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы и в области больших половых губ, сопровождающиеся умеренно выраженным зудом, на боль и припухлость суставов.

Считает себя больной с 2009 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы и лица, в связи с чем обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был установлен диагноз «Псориаз», назначены наружные средства с незначительным положительным эффектом. После родоразрешения путем кесарева сечения в 2017 г. отмечает появление новых высыпаний и болей в суставах (плечевых, правом локтевом и лучезапястном, первом пястно-фаланговом суставе правой стопы и третьем проксимальном межфаланговом суставе правой кисти); припухлость первого пястно-фалангового сустава правой стопы и третьего проксимального межфалангового сустава правой кисти. Ревматологом установлен диагноз: «Псориатический артрит, олигоартрит 3-й степени активности, функциональный класс 1–2». Назначен метотрексат перорально в дозе 10 мг с последующей отменой вследствие развития побочных явлений в виде тошноты.

В связи с ухудшением кожного процесса обратилась к врачу-дерматовенерологу в ФГБУ «ГНЦДК».

При поступлении патологический кожный процесс носил распространенный характер с локализацией высыпаний на коже волосистой части головы и в области больших половых губ. На коже волосистой части головы высыпания были представлены множественными папулами и бляшками ярко-красного цвета, с выраженной инфильтрацией и очень выраженным крупнопластинчатым шелушением, в области больших половых губ — папулами и бляшками ярко-красного цвета с выраженными инфильтрацией и шелушением.

На стопах были поражены ногтевые пластины 1, 3, 4 и 5-го пальцев правой стопы и 1, 2, 3, 4 и 5-го пальцев левой стопы, отмечались подногтевой гиперкератоз, симптом «масляного пятна». Онихолизис отмечался на всех ногтевых

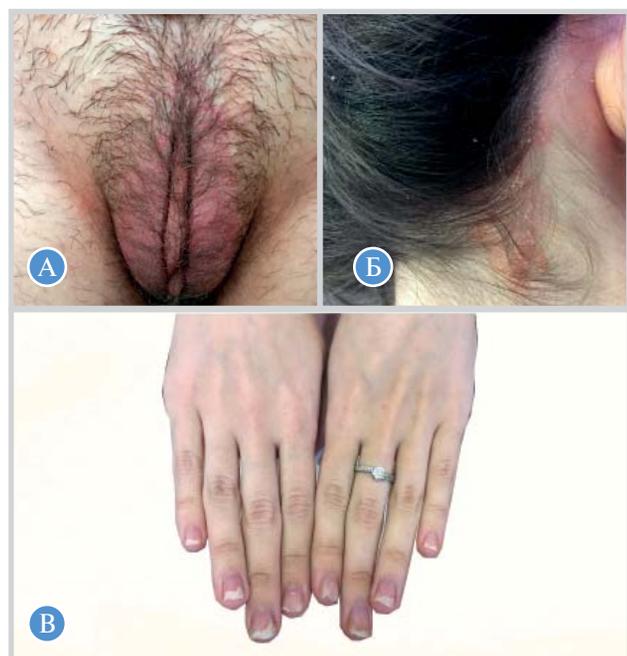


Рис. 5. Клиническое наблюдение 3: больная У. до терапии

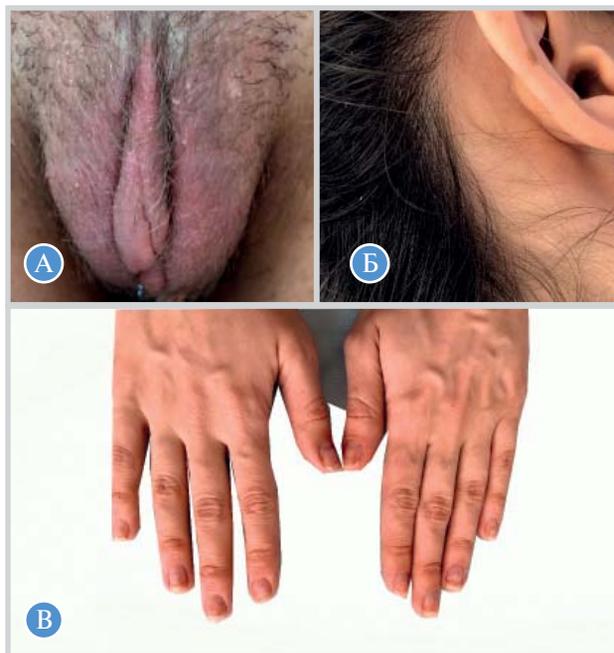


Рис. 6. Клиническое наблюдение 3: больная У. через 14 нед терапии апремиластом

пластинах кистей, а на ногтевых пластинах 2 и 3-го пальцев обеих кистей — симптом «масляного пятна» (рис. 5).

При осмотре — болезненность при пальпации и припухлость первого пястно-фалангового сустава правой стопы и проксимального межфалангового сустава 3-го пальца правой кисти.

Проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, консультация фтизиатра, тест на беременность. В общем анализе крови (от 26.10.2017) выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 54 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч); в биохимическом анализе крови (от 26.10.2017) — повышение ревматоидного фактора до 17,2 МЕ/мл (референсные значения <14 МЕ/мл). Остальные показатели находились в пределах референсных значений. Тест на беременность отрицательный. Сопутствующей патологии нет.

Учитывая тяжесть процесса (см. табл. 1), анамнез заболевания, наличие псориатического артрита, поражение ногтевых пластин кистей и стоп, неэффективность предшествующей системной терапии (метотрексат), рекомендована терапия апремиластом в дозе 30 мг 2 раза в день с обязательным начальным титрованием дозы в течение 5 дней.

К 14-й нед лечения высыпания на коже в области больших половых губ полностью регрессировали; на коже волосистой части головы при сохранении умеренно выраженного зуда наблюдалось значительное уменьшение площади высыпаний, эритемы, инфильтрации, шелушения (рис. 6). Пациентка отмечала уменьшение боли в суставах. При осмотре первого пястно-фалангового сустава правой стопы и проксимального межфалангового сустава третьего пальца правой кисти припухлость сохранялась, болезненность при пальпации уменьшилась.

В период наблюдения были зарегистрированы эпизодические носовые кровотечения, незначительные головные боли. В течение первых 2 нед зафиксирована диарея (до 3 раз/сут).

Нежелательные явления были выражены слабо, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность и безопасность терапии апремиластом большим псориазом и псориатическим артритом с непереносимостью/неэффективностью метотрексата. У всех больных достигнуто значительное клиническое улучшение (в двух случаях ΔPASI50, в одном — ΔPASI75; улучшение состояния ногтевых пластин).

Значительно улучшилось качество жизни по дерматологическим индексам качества жизни (DLQI, рPGA). У всех наблюдавшихся пациентов отмечалось значительное снижение данных показателей (см. табл. 1, 2).

Наблюдавшиеся нежелательные явления были легкой степени тяжести, переходящими, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата и назначения дополнительной терапии.

В настоящее время пациенты продолжают получать терапию апремиластом и находятся под наблюдением дерматолога.

Заключение

Таким образом, по данным наших наблюдений, апремиласт эффективен при лечении среднетяжелого,

тяжелого псориаза, псориаза с поражением ногтевых пластин и волосистой части головы, псориатического артрита.

Информированное согласие

От каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, использование медицинских данных, изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (пациент № 1 — согласие от 09.08.2018, пациент № 2 — согласие от 27.10.2017, пациент № 3 — согласие от 26.10.2017).

Источник финансирования

Клиническое наблюдение выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Кубановой А.А. — М.: Деловой экспресс; 2016. — 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by Kubanova A.A. Moscow: Delovoi ekspres; 2016. 768 p. (In Russ).]
2. who.int [Internet]. World Health Organisation: Global report on psoriasis, 2016 [cited 2018 Feb 27]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf.
3. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303–1310. doi: 10.1111/bjd.12230.
4. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):141–150. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036.
5. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13–23. doi: 10.1016/j.det.2014.09.002.
6. Li K, Armstrong AW. A review of health outcomes in patients with psoriasis. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):61–72. doi: 10.1016/j.det.2011.08.012.
7. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Насонова Е.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — 464 с. [Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Ed by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ).]
8. Peterson G, Silfast-Kaiser A, Menter A. Systemic therapies in psoriasis. In: Yamauchi PS, editor. *Biologic and systemic agents in dermatology*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018. pp. 145–158. doi: 10.1007/978-3-319-66884-0_16.
9. Foulkes AC, Warren RB. Pharmacogenomics and the resulting impact on psoriasis therapies. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):149–160. doi: 10.1016/j.det.2014.09.011.
10. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):597–615. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06563.x.
11. Kelly JB 3rd, Foley P, Strober BE. Current and future oral systemic therapies for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):91–109. doi: 10.1016/j.det.2014.09.008.
12. Abuabara K, Wan J, Troxel AB, et al. Variation in dermatologist beliefs about the safety and effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(2):262–269. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.007
13. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(10):949–958. doi: 10.1586/1744666X.2013.836060.
14. Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, et al. Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther*. 2017;30(6):e12555. doi: 10.1111/dth.12555.
15. 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: 10.1016/j.cellsig.2016.01.007.
16. Jimenez JL, Punzon C, Navarro J, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors prevent cytokine secretion by T lymphocytes by inhibiting nuclear factor-kappaB and nuclear factor of activated T cells activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(2):753–759.
17. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010;159(4):842–855. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x.
18. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, Schafer P. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(5):271–278. doi: 10.1177/1759720X10381432.
19. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, et al. 014 Apremilast in psoriasis — a prospective real-world study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):S195. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.110.
20. 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: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.

21. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277–2294. doi: 10.1111/jdv.13354.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кубанов Алексей Алексеевич (Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6, **тел.:** +7 (499) 785-20-83, **e-mail:** alex@cnikvi.ru,
SPIN-код: 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Карамова Арфеня Эдуардовна (Arfenya E. Karamova, MD, PhD), кандидат медицинских наук, заведующая отделом дерматологии ФГБУ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6, **тел.:** +7 (499) 785-20-96, **e-mail:** karamova@cnikvi.ru,
SPIN-код: 3604-6491, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Артамонова Ольга Григорьевна (Olga G. Artamonova, PG student), аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6, **e-mail:** artamonova_olga@list.ru, **SPIN-код:** 3308-3330,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>