

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АПРЕМИЛАСТОМ

А.А. Хотко^{1,2}¹ ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH PSORIASIS UNDER APREMILAST THERAPY

A.A. Hotko^{1,2}¹ Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia² Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: alkes@inbox.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение отдельных показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом в сравнении с группой здоровых добровольцев, а также динамики данных показателей в процессе терапии апремиластом.

Материалы и методы. На первом этапе исследования в сравнительном аспекте изучали показатели иммунного статуса у пациентов с псориазом и группы контроля, которую составили здоровые добровольцы. На втором этапе исследования пациенты (n = 31) с псориазом, среди которых было 17 (54,8%) мужчин и 14 (45,2%) женщин, получали системную терапию препаратом апремиласт согласно инструкции. Изучали процентное и абсолютное количество Treg- и Th17-клеток.

Результаты. В результате сравнительного анализа (первый этап) показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом и контрольной группы (здоровые добровольцы) было обнаружено статистически значимое различие в отношении процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток. Последующий корреляционный анализ показателей иммунного статуса с такими факторами, какотягощенный анамнез, длительность заболевания и степень тяжести, у пациентов с псориазом продемонстрировал их определенную взаимозависимость. Апремиласт показал умеренную эффективность в отношении основных клинических симптомов псориаза, при этом отмечалась достоверно значимая динамика абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток). **Заключение.** У пациентов с псориазом отмечается девиация в отношении Treg- и Th17-клеток, которая коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести. Апремиласт положительно влияет на исходно измененные показатели иммунного статуса.

Ключевые слова: псориаз, PASI, T-reg, Th17-клетки, апремиласт.

Abstract

Purpose. To study some parameters of the immune status in patients with psoriasis and to compare them with those from a comparison group of healthy volunteers, as well as to follow the dynamics of these parameters under Apremilast therapy. **Materials and methods.** At the first stage, the researcher analyzed parameters of the immune status in patients with psoriasis and in subjects in the control group. At the second stage, patients with psoriasis (n = 31), 17 men (54.8%) and 14 women (45.2%), were prescribed systemic therapy with Apremilast following the instructions. Percentage and absolute numbers of Treg and Th17 cells were assessed. **Results.** After a comparative analysis (stage 1) of immune indicators in patients with psoriasis and in the control group (healthy volunteers), a statistically significant difference was found in terms of percentage and absolute number of Treg and Th17 cells. Subsequent correlation analysis of immune status parameters with factors such as aggravated anamnesis, disease duration and severity demonstrated their interdependence. Apremilast showed a moderate efficacy in main clinical symptoms of psoriasis, while there were marked changes in absolute and percentage number of various T-lymphocytes subpopulations (Th17- and Treg-cells). **Conclusion.** Patients with psoriasis have deviation changes in Treg- and Th17-cells what correlates with disease duration and severity. Apremilast has a positive impact at initially altered parameters of the immune status.

Key words: psoriasis, PASI, T-reg, Th17 cells, Apremilast.

Ссылка для цитирования: Хотко А.А. Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом на фоне терапии апремиластом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 46–49.

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией

кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата

и ассоциацией с коморбидной патологией [1, 2]. В настоящее время активно исследуются вопросы системности воспалительного процесса при псориазе и псориазическом артрите (ПсА), а также ранней диагностики ПсА с возможностью назначения генно-инженерной биологической терапии и блокаторов внутриклеточных сигналов для предотвращения прогрессирования процесса на самых ранних этапах развития (доклиническая фаза воспаления). В этом аспекте достаточно важным является клиническая оценка факторов риска и предикторов развития ПсА, а основной контингент, составляющий группу риска, – это пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом [3–5]. Стандартная терапия пациентов с псориазом часто подразумевает неудобные и некомфортные для применения средства (кремы, мази, шампуни), значительные затраты времени (фото-, фотохимиотерапия), побочные реакции системной базисной терапии (общая иммуносупрессия, риск развития инфекционных и онкологических заболеваний) [1, 2], чем зачастую может быть обусловлена ее неэффективность.

Не менее важным, активно изучаемым вопросом является целесообразность более широкого назначения таргетной терапии в отношении финансовой нагрузки на систему здравоохранения, однако анализ литературы показывает, что существует большая потребность в данных видах терапии, а ее раннее назначение в перспективе может снизить эту нагрузку благодаря профилактике развития тяжелых форм псориаза и инвалидизации при ПсА [6–8].

На сегодняшний день основные группы препаратов таргетной терапии включают блокаторы определенных цитокинов (или рецепторов к ним) и блокаторы внутриклеточных сигналов [9–11]. К последней группе относится апремиласт [12], который избирательно ингибирует только фосфодиэстеразу (ФДЭ) четвертого типа. Апремиласт оказывает селективное сбалансированное воздействие на факторы воспаления при псориазическом поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к базисной противовоспалительной терапии. По сравнению с другими препаратами системной терапии псориаза апремиласт имеет благоприятный профиль безопасности, при длительном применении препарата нет риска серьезных инфекционных осложнений, онкологических заболеваний, гепатотоксичности, иммуногенности [13].

Цель исследования – изучение отдельных показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом в сравнении с группой здоровых добровольцев, а также динамики данных показателей в процессе терапии апремиластом.

Материалы и методы

На первом этапе исследования в сравнительном аспекте изучали показатели иммунного статуса у пациентов с псориазом и группы контроля, которую составили здоровые добровольцы. При включении в данную группу особое внимание уделяли отсутствию в личном и семейном анамнезе псориаза, а также патологий, сопровождающихся изменением клеточного состава лимфоцитов крови (острые и хронические инфекции, аллергические, аутоиммунные, миело- и лимфопролиферативные заболевания). Также в критерии исключения вошли беременность, наличие соматических и кожных аутоиммунных заболеваний.

Основные показатели клеточного иммунитета оценивали с помощью метода проточной лазерной цитофлуориметрии на проточном цитометре Novocyt (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител фирм Beckman Coulter и Sony Biotechnology (США). При исследовании иммунного статуса с помощью гейтирования (выделения) популяции лимфоцитов определяли следующие основные в рамках проведенного исследования показатели (процентное и абсолютное количество): CD4+CD127lowCD25high (регуляторные Т-клетки; Treg) и CD3+CD4+CD161+ (Th17-лимфоциты).

На втором этапе исследования пациенты (n = 31) с псориазом, среди которых было 17 мужчин (54,8%) и 14 женщин (45,2%), получали системную терапию препаратом апремиласт согласно инструкции. Межквартильных размах возраст составили 30.0 (24.0; 36.0) с разбросом значений от 20 до 44 лет.

Степень тяжести течения псориаза оценивалась по результатам расчета индекса PASI. Значения медианы и межквартильного диапазона для индекса PASI в группе равнялись 16.4 (14.5; 19.7) с минимальным значением 12.6 и максимальным – 24.9 балла. У всех пациентов до терапии и после 16 недель лечения оценивали показатели иммунного статуса в динамике.

Анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США).

Результаты

В результате сравнительного анализа (первый этап) показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом и контрольной группы (здоровые добровольцы) было обнаружено статистически значимое различие в отношении процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток (табл. 1).

При этом наблюдалось достоверное различие (согласно U-критерию Манна – Уитни) в отношении

Таблица 1

Сравнительный анализ исследуемых параметров клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом, и группы контроля

Показатель иммунного статуса	Пациенты с псориазом Me (Q1; Q3)	Контрольная группа Me (Q1; Q3)	U-критерий Манна – Уитни; p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	6.9 [5.9; 8.3]	7.6 [6.9; 8.3]	U = 1748.5; p = 0.015
CD127- (Treg), абс.	57.5 [48.0; 77.0]	72.5 [59.0; 79.0]	U = 1684.5; p = 0.008
CD161+ (Th17), % от CD4	24.6 [22.7; 27.1]	17.5 [15.9; 20.1]	U = 152.5; p < 0.001
CD161+ (Th17), абс.	231 [201.0; 283.0]	173 [157.0; 186.0]	U = 120.0; p < 0.001

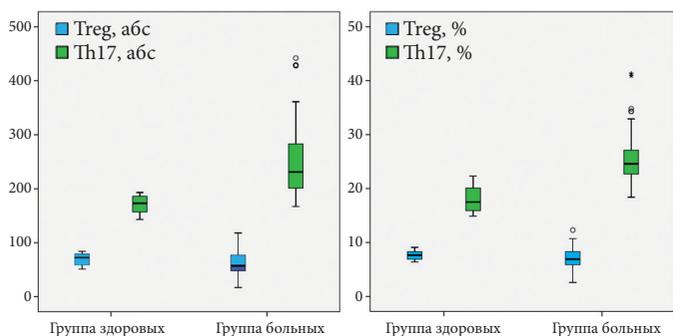


Рис. 1. Диаграммы, отражающие разницу показателей клеточного иммунитета (абсолютного и процентного количества клеток) в исследуемых группах

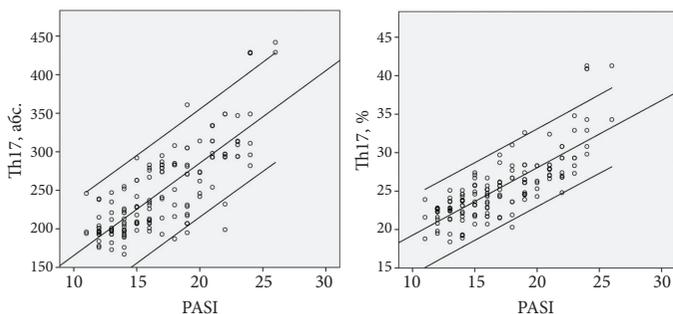


Рис. 2. Линейная положительная корреляционная связь между значением индекса PASI и количеством (процентным и абсолютным) Th17-клеток с обозначением 95%-го доверительного интервала

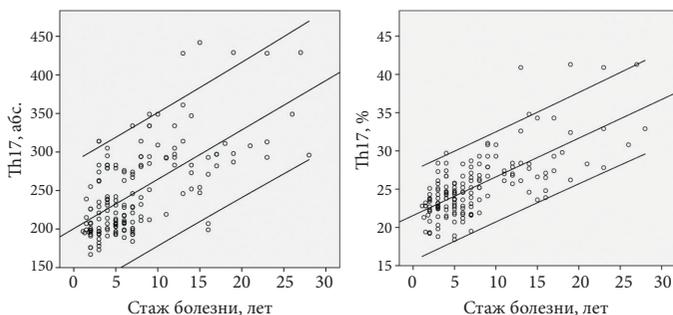


Рис. 3. Линейная положительная корреляционная связь между количеством (процентным и абсолютным) Th17-клеток и стажем болезни с обозначением 95%-го доверительного интервала

Th17-клеток, абсолютное и процентное количество которых статистически значимо было выше у пациентов с псориазом по сравнению со здоровой контрольной группой. Тогда как абсолютное и процентное количество регуляторных Т-клеток было несколько (статистически значимо) ниже в группе пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Последующий корреляционный анализ показателей иммунного статуса с такими факторами, как отягощенный анамнез, длительность заболевания и степень тяжести у пациентов с псориазом, продемонстрировал их определенную взаимозависимость (табл. 2).

Отмечена сильная статистически значимая положительная связь индекса PASI и уровня Th17-лимфоцитов, причем это правомерно как для процентного, так и абсолютного количества клеток (рис. 2).

По результатам анализа отмечалась статистически значимая положительная корреляционная связь процентного и абсолютного количества Th17-клеток (увеличение уровня) с наличием отягощенного семейного анамнеза, а также статистически значимая высокая положительная корреляционная связь увеличения уровня данной субпопуляции лимфоцитов с длительным стажем заболевания (рис. 3).

Терапия апремиластом оказалась умеренно эффективной: индекс PASI с 16.4 (14.5; 19.7) снизился через 16 недель до 10.4 (3.8; 14.5) ($p < 0,01$). После терапии апремиластом отмечалась положительная динамика в отношении всех исходно измененных показателей иммунного статуса (табл. 3).

Заключение

Была обнаружена статистически значимая разница абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток) у пациентов с псориазом и здоровых добровольцев.

В отношении процентного содержания регуляторных Т-лимфоцитов не было обнаружено статистически значимой корреляционной связи с изучаемыми параметрами (PASI, отягощенный анамнез, длительность болезни), тогда как при анализе абсолютного количества регуляторных Т-клеток, напротив, была обнаружена

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей иммунного статуса с анамнестическими данными и степенью тяжести у пациентов с псориазом

Показатель иммунного статуса	Индекс PASI	Отягощенный анамнез	Длительность заболевания
CD127- (Treg), % от CD4	$r_s = -0.103$; $p = 0.192$	$r_s = -0.133$; $p = 0.090$	$r_s = -0.150$; $p = 0.056$
CD127- (Treg), абс.	$r_s = -0.155$; $p = 0.049$	$r_s = -0.232$; $p = 0.003$	$r_s = -0.169$; $p = 0.032$
CD161+ (Th17), % от CD4	$r_s = 0.798$; $p < 0.001$	$r_s = 0.504$; $p < 0.001$	$r_s = 0.644$; $p < 0.001$
CD161+ (Th17), абс.	$r_s = 0.766$; $p < 0.001$	$r_s = 0.438$; $p < 0.001$	$r_s = 0.611$; $p < 0.001$

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

Таблица 3

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

Параметр Me (Q1; Q3)	До терапии/после 16 недель терапии	Критерии
Индекс PASI	16.4 (14.5; 19.7)/10.4 (3.8; 14.5)	$\chi^2 = 53.516$; $p < 0.001$
CD127- (Treg), % от CD4	6.9 (5.9; 8.3)/7.3 (6.7; 7.8)	$\chi^2 = 3.328$; $p = 0.504$
CD127- (Treg), абс.	57.5 (48.0; 77.0)/63.0 (59.0; 73.5)	$\chi^2 = 2.508$; $p = 0.643$
CD161+ (Th17), % от CD4	24.6 (22.7; 27.1)/22.7 (21.0; 25.8)	$\chi^2 = 20.578$; $p < 0.001$
CD161+ (Th17), абс.	231 (201.0; 283.0)/219.0 (194.0; 270.0)	$\chi^2 = 20.780$; $p < 0.001$

статистически значимая отрицательная корреляция с исследуемыми параметрами у пациентов, страдающих псориазом.

Апремиласт показал умеренную эффективность в отношении основных клинических симптомов псориаза, при этом отмечалась достоверно значимая динамика абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Круглова Л.С. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – 328 с. [Kruglova L.S. et al. Psoriasis. Moscow: GEOTAR-Media. – 2022. – 328 p. In Russian].
2. Потекаев Н.Н. и др. Псориазная болезнь. М. – 2014. – 264 с. [Potekaev N.N. et al. Psoriatic disease. Moscow. – 2014. – 264 p. In Russian].
3. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориазического артрита. Часть 1 // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 14–19. [Pereverzina N.O. et al. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2 // Modern rheumatology. – 2022. – V. 16. – № 1. – P. 14–19. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-14-19.
4. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: предикторы развития псориазического артрита // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 14. – С. 34–41. [Pereverzina N.O. et al. Systematic review and meta-analysis: predictors of psoriatic arthritis // Pharmateka. – 2022. – V. 29. – № 14. – P. 34–41. In Russian]. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.14.34-40.
5. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориазического артрита. Часть 2 // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 26–33. [Pereverzina N.O. et al. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 2 // Modern rheumatology. – 2022. – V. 16. – № 2. – P. 26–33. In Russian]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-26-33.
6. Хотко А.А. и др. Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной клинической практике на примере перехода на гуселькумаб // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 31. – № 18. – С. 86–94. [Hotko A.A. et al. Secondary inefficiency of GEBA and ways to solve it in real clinical practice on the example of switching to guselcumab // Effective pharmacotherapy. – 2022. – V. 31. – № 18. – P. 86–94. In Russian]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-31-86-94.
7. Круглова Л.С. и др. Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии // Качественная клиническая практика. – 2021. – № 1. – С. 46–55. [Kruglova L.S. et al. Resource consumption and patient employability during systemic therapy and biological therapy // Good Clinical Practice. – 2021. № 1. – P. 46–54. In Russian]. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-46-54.
8. Круглова Л.С. и др. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориазическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 5. – С. 495–502. [Kruglova L.S. et al. A program of medical and social support for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis who are indicated for therapy with genetically engineered biological agents in real clinical practice // Scientific and practical rheumatology. – 2020. – V. 58. – № 5. – P. 495–502. In Russian].
9. Бакулев А.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 ризанкизумабом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 4. – С. 23–30. [Bakulev A.L. et al. Efficacy and safety of treatment of moderate and severe psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab // Bulletin of dermatology and venereology. – 2022. – Vol. 98. – № 4. – P. 23–30. In Russian]. DOI: 10.25208/vdv1349.
10. Хотко А.А. и др. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 28–33. [Hotko A.A. et al. Efficacy of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis // Medical Alphabet. – 2020. – № 6. – P. 28–33. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-28-33.
11. Круглова Л.С. и др. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 2. – С. 5–12. [Kruglova L.S. et al. Blockade of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis // Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V. 26. – № 2. – P. 5–12. In Russian].
12. Хотко А.А. и др. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациентки с псориазом, псориазическим артритом и сопутствующей патологией // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 3. – С. 174–180. [Hotko A.A. et al. Description of a clinical case of the use of apremilast in a patient with psoriasis, psoriatic arthritis and comorbidities // Kremlin Medicine Journal. – 2019. – № 3. – P. 174–180. In Russian]. DOI: 10.26269/w5sc-j376.
13. Dattola A. et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis // Expert opinion on drug safety. – 2017. – V. 16. – № 3. – P. 381–385. DOI: 10.1080/14740338.2017.1288714.