

Анализ продолжительности ремиссии псориаза после отмены таргетной терапии: поиск предикторов раннего рецидива заболевания

А. А. Хотко¹, Н. Н. Мурашкин^{2,3,4}

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить закономерности изменения продолжительности периода ремиссии у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, после отмены таргетной терапии.

Материалы и методы. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного интервенционного проспективного исследования и проводилась в два последовательных этапа. Для расчета показателей ожидаемой продолжительности периода ремиссии был применен анализ «выживаемости» Каплана–Мейера с построением таблиц «выживаемости» и кривых с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия Мантила–Кокса. Значимые факторы, предположительно, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива, определялись методом многофакторной регрессии Кокса.

Результаты. Наиболее длительный период ремиссии был характерен для пациентов, которым была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб – 33,5 недели, вторым по продолжительности периода ремиссии был устекинумаб – 29,1 недели, третьим – секукинумаб – 24,7 недели. Средняя продолжительность ремиссии после отмены используемого в течение года адалимумаба составляла 17,4 недели. Худшая продолжительность безрецидивного периода была зарегистрирована для препарата апремиласт – 6,9 недели ($p < 0,001$ для всех случаев сравнения). Значимыми предикторами раннего наступления рецидива псориаза были следующие факторы: наличиеотягощенного семейного анамнеза, недостижение индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, отсроченное назначение таргетной терапии (более 3 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз тяжелого течения»), высокие значения индекса PASI на момент инициации системной терапии и длительный стаж болезни.

Заключение. Возобновление системного лечения потребовалось 25,8, 35,3 и 12,1 % пациентов в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения устекинумабом, секукинумабом и гуселькумабом соответственно. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение таргетной терапии потребовалось в 33,3 % случаев через 4 месяца после отмены, а при назначении апремиласта – в 64,5 % случаев уже через 2 месяца после отмены. Среди всех рассмотренных системных препаратов ингибитор IL-23 (гуселькумаб) был связан с наиболее продолжительным периодом ремиссии псориаза после отмены таргетного лечения. Выявленные предикторы раннего наступления рецидива болезни указывают на важность персонализированного назначения таргетной терапии и открывают возможность проведения прогностической оценки ожидаемой продолжительности безрецидивного периода после отмены системного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб, предикторы, продолжительность ремиссии, UVB, PASI 75, PASI 90.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование отсутствует.

Analysis of duration of remission of psoriasis after discontinuation of targeted therapy: Search for predictors of early relapse of disease

A. A. Khotko¹, N. N. Murashkin^{2,3,4}

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To establish patterns of changes in the duration of the remission period in patients suffering from severe psoriasis after discontinuation of targeted therapy.

Materials and methods. The work was carried out in the design of an open randomized interventional prospective study and was carried out in two successive stages. To calculate indicators of the expected duration of the remission period, Kaplan–Meier 'survival' analysis was used with the construction of 'survival' tables and curves assessing the significance of differences using the Mantel–Cox log-rank test. Significant factors presumably influencing the increase in the cumulative risk of relapse were determined by multivariate Cox regression.

Results. The longest period of remission was typical for patients who were prescribed systemic therapy with guselkumab – 33.5 weeks, the second longest period of remission was ustekinumab – 29.1 weeks, the third – secukinumab – 24.7 weeks. The average duration of remission after discontinuation of adalimumab used for a year was 17.4 weeks. The worst disease-free period was recorded for apremilast – 6.9 weeks ($p < 0.001$ for all cases of comparison).

for all comparisons). Significant predictors of early onset of psoriasis relapse were the following factors: the presence of a family history, failure to achieve the PASI 75 indicator by the 16th week of treatment, delayed prescription of targeted therapy (more than 3 years after the diagnosis of 'severe psoriasis vulgaris'), high values of the PASI index at the time of initiation of systemic therapy and long duration of illness.

Conclusions. Resumption of systemic treatment was required in 25.8%, 35.3%, and 12.1% of patients within the first 6 months after discontinuation of ustekinumab, secukinumab, and guselkumab, respectively. When patients received adalimumab, re-prescription of targeted therapy was required in 33.3% of cases 4 months after discontinuation, and when prescribed apremilast—in 64.5% of cases already 2 months after discontinuation. Among all systemic drugs examined, the IL-23 inhibitor (guselkumab) was associated with the longest period of psoriasis remission after discontinuation of targeted treatment. The identified predictors of early disease relapse indicate the importance of personalized targeted therapy and open up the possibility of prognostic assessment of the expected duration of the disease-free period after discontinuation of systemic treatment.

KEYWORDS: psoriasis, apremilast, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, guselkumab, predictors, duration of remission, UVB, PASI 75, PASI 90.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. Funding is absent.

Обоснование

Псориаз является хроническим рецидивирующим иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы, ассоциированным с развитием ряда коморбидных патологий и развивающимся преимущественно у предрасположенных лиц [1, 2]. В основе патогенеза болезни лежит патологическое изменение сложного иммунного гомеостаза с формированием порочного круга самоподдерживающегося системного воспалительного процесса в результате чрезмерной активации двух взаимосвязанных систем иммунитета (врожденного и адаптивного), повышенного высвобождения ключевых провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-23, TNF-α) и хемокинов, а также нарушения тонкого баланса Th17- и Treg-клеток [3–5]. Эти патогенетические механизмы приводят к формированию типичной клинической картины заболевания за счет нарушения процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов наряду с необратимым повреждением различных тканей и органов, в особенности структур опорно-двигательного аппарата [6, 7].

Подобное разрушительное действие болезни оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни и увеличивает риск инвалидизации пациентов [8, 9]. При этом в ряде случаев патологический процесс не поддается лечению стандартными методами терапевтического воздействия в виде применения местных лекарственных средств, курсов физиотерапевтического лечения и назначения «классических» иммуносупрессивных препаратов (например, метотрексата или циклоспорина А, обладающих неблагоприятным профилем безопасности при их длительном использовании), требуя тем самым оказание более патогенетического, таргетного подхода [10]. Определенно внедрение генно-инженерных биологических препаратов и других лекарственных агентов, способных оказывать селективное внутриклеточное воздействие на основные сигнальные пути псориазического процесса, позволило добиться выраженного улучшения течения и отдаленного прогноза заболевания, приводя к полному или практически полному очищению кожи от патологических высыпаний, в том числе в ранее рефрактерных к «стандартной» терапии случаях, и значимому снижению риска формирования коморбидности [11–13]. Кроме того, препараты таргетного воздействия обладают более благоприятным долгосрочным профилем безопасности по сравнению с «классической» иммуносупрессией [14]. Таким образом, установление пациенту диагноза «псориаз тяжелого течения» в сочетании с анамнестическими дан-

ными за недостаточную эффективность ранее проводимого традиционного лечения является прямым показанием к незамедлительной инициации препаратов таргетной терапии, как правило, на длительный срок, рамки которого до сих пор не установлены, поскольку наступление ремиссии не гарантирует ее сохранение после отмены лечения [14]. Несмотря на то что данной терапевтической стратегии придерживаются преобладающее большинство мировых клинических рекомендаций и руководств по оказанию специализированной медицинской помощи больным с псориазом, в реальной клинической практике случаи отмены терапии или отказа от нее по собственному желанию пациента после достижения клинической ремиссии не являются редкостью, а, как известно, факт отмены таргетного лечения напрямую связан с риском развития рецидива болезни [15]. Причины отмены таргетной терапии также могут быть связаны с финансовыми затратами на проводимое лечение («бремя затрат на фармакотерапию»), возникновением нежелательных явлений и особыми обстоятельствами, такими как наступление беременности или прегравидарная подготовка в рамках планирования процесса зачатия ребенка.

Известно, что биологические препараты характеризуются более длительным безрецидивным периодом после их отмены, чем «классические» системные агенты, тем не менее в мировой литературе недостаточно сведений, касающихся сравнительного анализа продолжительности ремиссии в зависимости от получаемого пациентом современного таргетного лечения, ввиду чего требуется проведение дополнительных исследований по данной тематике с последующим глобальным метаанализом собранных данных [14, 15].

Учитывая актуальность и значимость выделенной проблемы, нами была сформирована **цель настоящего исследования** – установить закономерности изменения продолжительности периода ремиссии у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, после отмены таргетной терапии. Для решения указанной цели были составлены соответствующие задачи: оценить промежуток времени от момента отмены терапии до момента наступления рецидива после прекращения таргетного лечения у пациентов с псориазом тяжелого течения; провести сравнительный анализ продолжительности ремиссии заболевания в зависимости от получаемой терапии; а также определить наиболее значимые факторы риска наступления раннего рецидива болезни.

Материалы и методы

Открытое рандомизированное интервенционное проспективное исследование проводилось на базе Клинического кожно-венерологического диспансера Минздрава Краснодарского края, проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации. В исследование отбирались пациенты возрастом от 18 до 45 лет, имеющие установленный диагноз «вульгарный псориаз тяжелого течения» (код по МКБ-10 – L40.0, индекс PASI выше 10 баллов), стаж заболевания более года и ранее не получавшие таргетную терапию.

Первый этап включал в себя распределение включенных в исследование пациентов методом стандартной блоковой рандомизации (размер блока случайный: от 5 до 10) на пять групп таргетной терапии, включающих применение ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласт), ингибитора TNF- α (адалимумаб), ингибитора IL-12, -23 (устекинумаб), ингибитора IL-17A (секукинумаб) или ингибитора IL-23 (гуселькумаб) в течение 12 месяцев (48 недель) с промежуточной оценкой эффективности терапии на 16-й неделе лечения. У пациентов, которые достигли к 16-й неделе снижения первоначального значения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), равного или более чем на 75 % (PASI 75), применение таргетной терапии считалось эффективным. В противном случае устанавливался факт недостаточной эффективности проводимой таргетной терапии, а пациентам дополнительно назначался курс узкополосной UVB-фототерапии 311 нм (в режиме трех процедур в неделю, суммарное количество процедур за курс равнялось 30) с последующей оценкой индекса PASI. Для поддержания достигнутого эффекта повторный курс фототерапии (№ 24) проводился в том же режиме через 14 недель от последней процедуры первого курса.

Второй этап включал в себя непосредственный анализ и сравнительную оценку показателей продолжительности ремиссии после отмены лечения (через 48 недель наблюдения с момента инициации системных препаратов) для сформированных исследуемых групп таргетной терапии. Дополнительно проводилось определение значимых факторов риска, влияющих на продолжительность безрецидивного периода. Рецидивом псориаза считался момент потери 50 % улучшения, достигнутого на момент отмены терапии индекса PASI в случае его значения ≥ 1 , тогда как при достижении пациентом статуса «полное очищение кожи» (PASI 100) обострение заболевания регистрировалось при появлении новых псориазических высыпаний, занимающих площадь поверхности тела более 1 %. Также факт обострения кожного патологического процесса дополнительно подтверждался путем оценки основных клинических признаков с помощью шкалы PGA (Physician Global Assessment, общая оценка состояния пациента врачом, в том случае, если значение индекса было ≥ 2 баллов [16, 17]. Для отслеживания возникновения рецидива и определения продолжительности ремиссии пациенты каждые 4 недели проходили плановый осмотр у врача-исследователя,

а также должны были незамедлительно связаться с последним при самостоятельном обнаружении ухудшения кожного патологического процесса.

Анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23 (IBM, США) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США). В случаях, когда количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса), были использованы непараметрические тесты, а описание проводилось с указанием медианы и интерквартильного размаха. Описание качественных признаков было представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа. Для расчета показателей продолжительности периода ремиссии был применен анализ «выживаемости» Каплана – Мейера с построением таблиц «выживаемости» и кривых с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия Мантила – Кокса, что позволило установить медиану (Me) и среднее ожидаемое время безрецидивного периода с указанием 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ). Значимые факторы, предположительно, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива, определялись методом многофакторной регрессии Кокса. Отношение рисков (Hazard Ratio, HR), равное 1, демонстрирует отсутствие влияния фактора на рост риска изучаемого события, менее 1 – риск снижается, более 1 – риск увеличивается. Вероятность наступления события рассчитывалась по формуле $p = HR / (1 + HR)$.

Результаты исследования

Всего в исследование было включено 168 человек. По результатам распределения пациентов по группам таргетной терапии методом блоковой рандомизации были получены следующие клинико-статистические характеристики (табл. 1).

Сформированные группы были однородны по всем основным изучаемым параметрам – тяжести заболевания и демографическим характеристикам. Индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе наблюдения достигло приблизительно 82 % пациентов в группе применения гуселькумаба, 77 % – получавших секукинумаб или устекинумаб, 64 % – адалимумаб и только 42 % пациентов из группы лечения препаратом апремиласт, что фактически в 1,5–2,0 раза меньше по сравнению с биологическими препаратами (табл. 2).

Примечательно, что пациенты, не достигшие показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, вне зависимости от проводимой терапии, как правило, имели более продолжительный стаж заболевания и семейную историю псориаза, кроме того, у них наблюдались более высокие значения индекса PASI на момент инициации таргетной терапии ($p < 0,001$).

После назначения пациентам, не достигшим показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, курса узкополосной UVB-фототерапии в дополнение к системной терапии на 26-й неделе наблюдения отмечалась выраженная положительная

Таблица 1

Клинико-статистическая характеристика исследуемых групп в зависимости от получаемой таргетной терапии

Параметр	Группа					Критерии
	Апремиласт, n = 31	Адалимумаб, n = 33	Устекинумаб, n = 31	Секукинумаб, n = 34	Гуселькумаб, n = 33	
Индекс PASI, Ме [Q1; Q3]	16,4 [14,5; 19,7]	17,6 [14,9; 19,3]	16,8 [13,1; 19,4]	16,5 [14,2; 20,3]	16,3 [14,6; 20,1]	$\chi^2 = 1,813$; $p = 0,770$
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	30,0 [24,0; 36,0]	30,0 [23,0; 35,0]	31,0 [24,0; 36,0]	29,5 [25,0; 36,0]	31,0 [25,0; 36,0]	$\chi^2 = 0,585$; $p = 0,965$
Стаж болезни, Ме [Q1; Q3]	7,0 [4,0; 13,0]	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,5]	5,5 [4,0; 9,0]	6,0 [4,0; 9,0]	$\chi^2 = 3,133$; $p = 0,536$
Отягчающий анамнез, абс. (%)	12 (38,7)	13 (39,4)	12 (38,7)	9 (26,5)	10 (30,3)	$\chi^2 = 2,061$; $p = 0,724$
Пол (м/ж), абс.	17/14	16/17	15/16	19/15	17/16	$\chi^2 = 0,632$; $p = 0,959$

Примечание: для сравнения количественных показателей использовался критерий Краскела – Уоллиса, построение таблиц сопряженности проводилось для сравнения качественных признаков.

Таблица 2

Частота достижения индикаторного показателя PASI к 16-й неделе лечения

PASI, абс. (%)	Группа				
	Апремиласт, n = 31	Адалимумаб, n = 33	Устекинумаб, n = 31	Секукинумаб, n = 34	Гуселькумаб, n = 33
PASI < 75	18 (58,1)	12 (36,4)	7 (22,6)	8 (23,6)	6 (18,2)
PASI 75	13 (41,9)	21 (63,6)	24 (77,4)	26 (76,4)	27 (81,8)
PASI 90	1 (3,2)	8 (24,2)	19 (61,3)	23 (67,6)	25 (75,7)
PASI 100	0 (0,0)	4 (12,1)	14 (45,1)	16 (47,0)	17 (51,5)

динамика с достижением индикаторных показателей PASI 75, PASI 90 и PASI 100 у всех пациентов. К 48-й неделе таргетной терапии (временная точка отмены системного лечения) у всех 168 пациентов отмечалась клиническая ремиссия заболевания.

Сравнительный анализ среднего ожидаемого времени до наступления рецидива заболевания позволил установить статистически значимые отличия во всех случаях получаемого таргетного лечения ($p \leq 0,001$), при этом наиболее длительный период ремиссии был характерен для пациентов, которым была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб – 33,5 недели (Ме = 34,0; 95 % ДИ: 31,3–35,7), вторым по продолжительности периода ремиссии был устекинумаб – 29,1 недели (Ме = 29,0; 95 % ДИ: 27,0–31,1), третьим – секукинумаб – 24,7 недели (Ме = 25,0; 95 % ДИ: 23,8–25,6). Средняя продолжительность ремиссии после отмены используемого в течение года адалимумаба составляла 17,4 недель (Ме = 18,0; 95 % ДИ: 16,5–18,3). Худшая продолжительность безрецидивного периода была зарегистрирована для препарата апремиласт – 6,9 недели (Ме = 7,0; 95 % ДИ: 6,1–7,7), что наглядно отражено на кривых Каплана – Мейера (рис. 1).

Стоит отметить, что исходя из таблиц «выживаемости» общий показатель безрецидивного периода, равный 20 неделям, наблюдался у 97 % пациентов, получавших гуселькумаб, у 91,2 % – секукинумаб, у 90,3 % – устекинумаб и только лишь у 18,2 % пациентов, получавших адалимумаб. 24-недельный общий безрецидивный период был характерен для 87,9 % пациентов, ранее получавших гуселькумаб, 74,2 % – устекинумаб и 70,6 % – секукинумаб. Более высокие значения продолжительности ремиссии (32 недели) наблюдались в группах пациентов, которым были назначены такие препараты, как гуселькумаб и устекинумаб – 66,7 и 41,9 % соответственно; тогда как группа

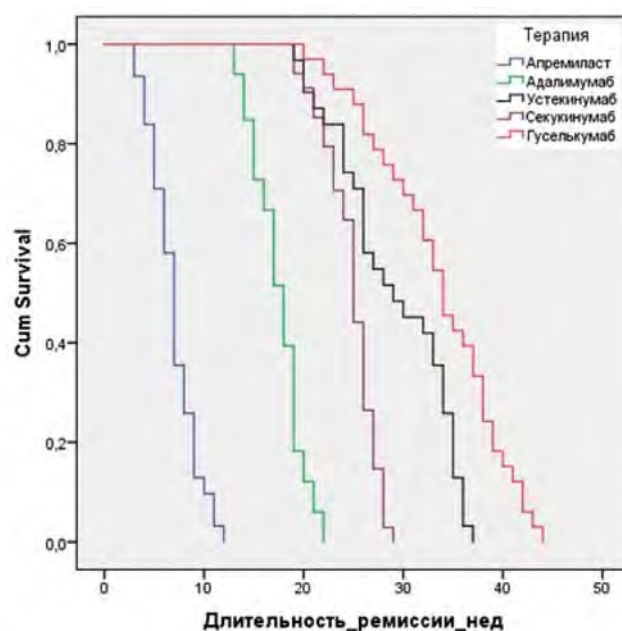


Рисунок 1. Кривые средней продолжительности периода ремиссии в зависимости от получаемого ранее системного агента.

пациентов, которым был назначен апремиласт, продемонстрировала 8-недельный период ремиссии лишь в 35,5 % случаев, а 10-недельный период – в 9,7 %.

Кроме того, было установлено, что пациенты, достигшие к 16-й неделе лечения индикаторного показателя PASI 90, имеют статистически значимо ($p < 0,001$) более продолжительный период ремиссии после отмены получаемой в течение года таргетной терапии по сравнению с остальными индикаторными показателями PASI (табл. 3).

При этом во всех случаях наиболее эффективными системными препаратами, позволяющими достигнуть высоких значений длительности ремиссии после отмены, были гуселькумаб, устекинумаб и секукинумаб, тогда как

Таблица 3

Продолжительность ремиссии в зависимости от достижения индикаторного показателя PASI и получаемой ранее таргетной терапии

Индикаторный показатель PASI к 16-й неделе лечения	Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, недель*			Медиана, недель
		Значение	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
PASI < 75	Апремиласт	5,389	4,752	6,025	5,000
	Адалимумаб	14,917	14,136	15,697	15,000
	Устекинумаб	21,571	19,923	23,220	21,000
	Секукинумаб	20,875	19,865	21,885	21,000
	Гуселькумаб	24,333	21,720	26,947	23,000
PASI 75	Апремиласт	9,083	8,166	10,001	9,000
	Адалимумаб	18,231	17,426	19,036	19,000
	Устекинумаб	25,200	24,240	26,160	26,000
	Секукинумаб	24,333	23,027	25,640	25,000
	Гуселькумаб	31,000	23,160	38,840	27,000
PASI 90	Апремиласт	9,000	9,000	9,000	9,000
	Адалимумаб	20,000	18,889	21,111	20,000
	Устекинумаб	32,895	31,404	34,385	34,000
	Секукинумаб	26,130	25,511	26,750	26,000
	Гуселькумаб	36,000	34,096	37,904	37,000

Таблица 4

Влияние факторов риска на продолжительность безрецидивного периода

Фактор риска	Отношение рисков	Границы 95% ДИ		p
		Нижняя	Верхняя	
Наличие отягощенного анамнеза	14,372	6,434	32,106	< 0,001
Индекс PASI 75 не достигнут к 16-й неделе лечения	7,685	2,777	21,264	< 0,001
Отсроченное назначение таргетной терапии*	2,881	1,539	5,393	0,001
Длительный стаж болезни	1,115	1,040	1,195	0,002
Высокий индекс PASI на момент инициации таргетной терапии	1,430	1,275	1,604	< 0,001

Примечание: * – более 3 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз тяжелого течения».

худшие показатели продолжительности безрецидивного периода были характерны для пациентов, принимавших апремиласт и не достигших индикаторного показателя PASI 75 на 16-й неделе лечения.

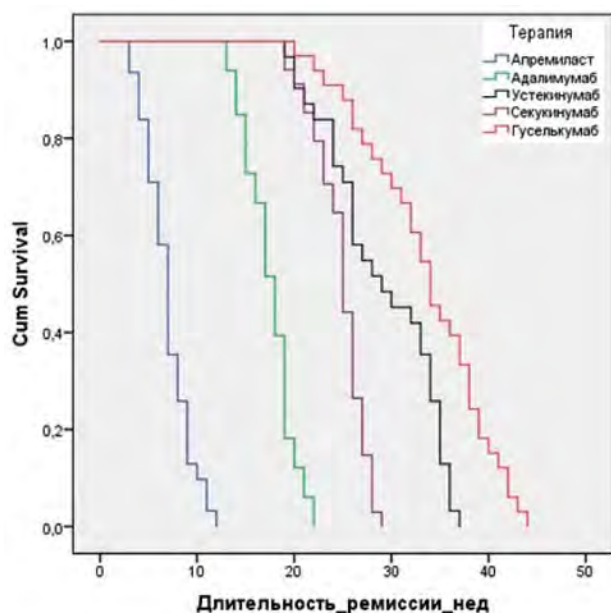


Рисунок 2. Кривые средней продолжительности периода ремиссии в зависимости от получаемого ранее системного агента с учетом влияния значимых факторов риска.

Методом многофакторной регрессии Кокса были определены статистически значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива (табл. 4).

Так, наличие отягощенного анамнеза было связано с 93,4%-ным шансом более раннего наступления рецидива заболевания, недостижение индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения – с 88,4%-ным шансом, отсроченное назначение терапии (более 3 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз тяжелого течения») – с 74,2%-ным шансом, высокие значения индекса PASI на момент инициации системной терапии – с 58,8%-ным шансом, а длительный стаж болезни – с 52,7%-ным шансом. Интересно, что пациенты, у которых к 16-й неделе таргетного лечения был установлен индикаторный показатель PASI 75, имели 69,1%-ный шанс более раннего наступления рецидива заболевания по сравнению с теми, кто достиг индикаторного показателя PASI 90 за тот же временной период.

С учетом влияния установленных предикторов были построены скорректированные кривые Каплана – Мейера, демонстрирующие отклонение показателей медианы продолжительности периода ремиссии псориаза от ее первоначальных значений (рис. 1) в сторону снижения (рис. 2).

Заключение

Несмотря на эффективность используемых в рамках исследования препаратов, в целом возобновление системного лечения потребовалось 25,8, 35,3 и 12,1 % пациентов в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения устекинумабом, секукинумабом и гуселькумабом соответственно. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение таргетной терапии потребовалось в 33,3 % случаев через 4 месяца после отмены, а при назначении апремиласта – в 64,5 % случаев уже через 2 месяца после отмены.

Среди всех рассмотренных нами системных препаратов ингибитор IL-23 (гуселькумаб) был связан с наиболее продолжительным периодом ремиссии псориаза после отмены получаемого в течение года таргетного лечения. По имеющимся различиям значений продолжительности безрецидивного периода между пациентами, достигшими различных индикаторных показателей PASI, можно сделать вывод о том, что добавление процедур узкополосной UVB-фототерапии в схему лечения пациентов, недостаточно ответивших на монотерапию таргетными препаратами к 16-й неделе наблюдения, хоть и позволяет добиться выраженного снижения индекса PASI, уменьшая тяжесть течения псориаза за счет синергизма терапевтических воздействий, однако, вероятнее всего, не оказывает какого-либо значимого влияния непосредственно на длительность ремиссии при последующей полной отмене лечения.

Выявленные предикторы раннего наступления рецидива болезни указывают на важность рационального назначения таргетной терапии исходя из индивидуальных особенностей пациента и открывают возможность проведения прогностической оценки ожидаемой продолжительности безрецидивного периода после отмены системного лечения.

Список литературы / References

1. Иванов Р. А., Мурашкин Н. Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21 (5): 419–429. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>.
Ivanov R. A., Murashkin N. N. Features of the use of genetic engineering biological therapy (ustekinumab) in children with psoriasis in the presence of concomitant metabolic syndrome or ineffectiveness of previous biological therapy: Clinical observations. Issues of modern pediatrics. 2022; 21 (5): 419–429. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>.

2. Ingrassiotta Y, Isgrò V, Ientile V, Tari M, Trifirò G, Guameri C. Are Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Undertreated? A Population-Based Study from Southern Italy. J Clin Med. 2021 Jul 31; 10 (15): 3431. DOI: [10.3390/jcm10153431](https://doi.org/10.3390/jcm10153431).
3. Олисова О. Ю., Быковская С. Н., Гудова В. В. Возможности применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе. В сборнике: Инновации в науке и практике. Сборник статей по материалам VII международной научно-практической конференции. В 5 частях. 2018. С. 171–176.
Olisova O. Yu., Bykovskaya S. N., Gudova V. V. Possibility of using autologous regulatory T cells in psoriasis vulgaris. In the collection: Innovations in science and practice. Collection of articles based on the materials of the VII International Scientific and Practical Conference. In 5 parts. 2018. Pp. 171–176.
4. Kim C. H., Kim J. Y., Lee A. Y. Therapeutic and immunomodulatory effects of glucosamine in combination with low-dose cyclosporine in a murine model of imiquimod-induced psoriasis. Eur. J. Pharmacol. 2015; 756: 43–51.
5. Купцова Д. Г., Радыхина Т. В., Петричук С. В., Мурашкин Н. Н., Хотко А. А., Иванов Р. А. Оценка количества субпопуляций CD4+ клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом. Медицинская иммунология. 2022; 24 (3): 587–596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-aoc-2487>
Kuptsova D. G., Radygina T. V., Petrichuk S. V., Murashkin N. N., Khotko A. A., Ivanov R. A. Assessment of the number of subpopulations of CD4+ cells with expression of ectonucleotidases CD39 and CD73 in children with psoriasis. Medical Immunology. 2022; 24 (3): 587–596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-aoc-2487>
6. Круглова Л. С. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
Kruglova L. S. and others. Psoriasis. M.: GEOTAR-Media. 2022. 328 p.
7. Мурашкин Н. Н., Материкин А. И., Амбарцян Э. Т., Епишев Р. В., Опрятин Л. А., Иванов Р. А., Куколева Д. С., Купцова Д. Г., Помазанова М. Ю. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 48–55. DOI: [10.15690/vsp.v19i6.2146](https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2146).
Murashkin N. N., Materikin A. I., Ambarchyan E. T., Epishev R. V., Opryatin L. A., Ivanov R. A., Kukoleva D. S., Kuptsova D. G., Pomazanova M. Yu. Psoriasis and psoriatic arthritis in childhood. Issues of modern pediatrics. 2020; 19 (6): 48–55. DOI: [10.15690/vsp.v19i6.2146](https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2146).
8. Gelfand J. M. et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: A study from the US population. J. Am. Acad. Dermatol. 51, 704–708 (2004).
9. Kim N., Thrash B. & Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin. Cutan. Med. Surg. 29, 10–15 (2010).
10. Файзуллина Е. В., Марсина А. Р., Хисматулина И. М., Зинатулина Г. М. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23. № 6. С. 395–401.
Fayzullina E. V., Marsina A. R., Khismatullina I. M., Zinatulina G. M. The evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2020. Vol. 23. No. 6. Pp. 395–401.
11. Sbidián E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, Mazaud C, Phan C, Hughes C, Riddle D, Naldi L, Garcia-Daval I, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 1: 011535. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011535.pub3>.
12. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (1): 81–90.
13. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigan DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of ustekinumab on vascular inflammation in psoriasis (the VIP-U trial). J Invest Dermatol. 2020; 140 (1): 85–93e2.
14. Wang XY, Zhang CL, Wang WH. Time to relapse after treatment withdrawal for different biologics used to treat plaque psoriasis. Chin Med J (Engl). 2020 Nov 19; 133 (24): 2998–3000. DOI: [10.1097/cm9.0000000000001232](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001232).
15. Masson Regnault, M., Shourick, J., Jendoubi, F. et al. Time to Relapse After Discontinuing Systemic Treatment for Psoriasis: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol 23, 433–447 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00679-y>
16. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157 (4): 238–244.
17. Langley R. G., & Ellis C. N. (2004). Evaluating psoriasis With Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. Journal of the American Academy of Dermatology, 51 (4), 563–569. DOI: [10.1016/j.jaad.2004.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.012).

Статья поступила / Received 16.09.23
Получена после рецензирования / Revised 18.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Хотко Алес Асланчеринович, к. м. н., доцент, зам. гл. врача¹.
E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Мурашкин Николай Николаевич, д. м. н., проф., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии², рук. НИИ детской дерматологии, зав. отделением дерматологии и алергологии, зав. лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии³, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии⁴. E-mail: m_n2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

¹БГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Хотко Алес Асланчеринович. E-mail: alkes@inbox.ru

About authors

Khotko Alkes A., PhD Med, associate professor, deputy chief physician¹.
E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Murashkin Nikolay N., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology², head of Research Institute of Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology and Allergy, head of Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics³, professor at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology⁴. E-mail: m_n2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

¹Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Khotko Alkes A. E-mail: alkes@inbox.ru

Для цитирования: Хотко А. А., Мурашкин Н. Н. Анализ продолжительности ремиссии псориаза после отмены таргетной терапии: поиск предикторов раннего рецидива заболевания. Медицинский алфавит. 2023; (24): 84–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-84-89>

For citation: Khotko A. A., Murashkin N. N. Analysis of duration of remission of psoriasis after discontinuation of targeted therapy: Search for predictors of early relapse of disease. Medical alphabet. 2023; (24): 84–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-84-89>

