

Ранние предикторы эффективности биологической терапии псориаза у детей

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>**Д. Г. Купцова¹, С. В. Петричук¹, Н. Н. Мурашкин^{1,2,3}, Т. В. Радыгина¹, О. В. Курбатова¹**¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, улица Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Россия³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия**Ключевые слова:** дети, псориаз, Th17, Treg, MDSCs, клетки памяти, биологическая терапия.**Для цитирования:** Купцова ДГ, Петричук СВ, Мурашкин НН, Радыгина ТВ, Курбатова ОВ. Ранние предикторы эффективности биологической терапии псориаза у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 49–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>

Early predictors of efficacy of biological therapy for psoriasis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>**D. G. Kuptsova¹, S. V. Petrichuk¹, N. N. Murashkin^{1,2,3}, T. V. Radigina¹, O. V. Kurbatova¹**¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, 121359, Marshal Timoshenko street, 19, building 1A, Russia³ Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, 8, building 2, Russia**Keywords:** children, psoriasis, Th17, Treg, memory cells, biologics.**For citation:** Kuptsova DG, Petrichuk SV, Murashkin NN, Radigina TV, Kurbatova OV. Early predictors of efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 49–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>

Псориаз является иммуноопосредованным, многофакторным, хроническим воспалительным заболеванием кожи [1]. Сложные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития псориазных бляшек, характеризуются активацией как адаптивного, так и врожденного иммунитета [2]. Активация различных звеньев иммунитета приводит к синтезу провоспалительных цитокинов (IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, TNF, IFN), играющих центральную роль в развитии характерных признаков псориаза [3]. Многочисленные исследования подтвердили значительное увеличение Th1- и Th17-лимфоцитов (Th17) у пациентов с псориазом, а также прямую корреляцию этих показателей с тяжестью заболевания [4, 5]. Также показано снижение доли регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и их иммуносупрессивных функций у пациентов с псориазом [6]. В контроле воспалительной реакции при псориазе, наряду с изучением дисбаланса Th17/Treg, отводят роль CD4⁺ и CD8⁺ клеткам памяти и клеткам-супрессорам миелоидного происхождения (MDSCs) [7, 8].

MDSCs характеризуются высокой пластичностью, способностью подавлять пролиферацию Т-клеток, снижать цитотоксические функции естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и индуцировать развитие Treg. У взрослых пациентов с псориазом выявлено увеличение MDSCs по сравнению со здоровыми людьми [5, 8]. Известно, что долгоживущие Т-клетки памяти в присутствии вторичного воздействия антигена начинают интенсивно пролиферировать и развивать более устойчивый и сильный иммунный ответ [7]. Считается, что при псориазе резидентные CD4⁺ Т-клетки, продуцируя провоспалительные цитокины IL-17 и IL-22, вовлекают кератиноциты в процесс воспаления, а CD8⁺ клетки памяти усиливают воспаление в очагах поражения, привлекая в кожу другие иммунные клетки [7]. Сохранение Т-клеток памяти после дебюта псориаза может объяснять его рецидивирующее течение.

Актуальность изучения эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при псориазе определяется развитием резистент-

ности к проводимому лечению, ведущему к замене препарата [9]. Одним из факторов потери ответа на терапию является выработка антител к биологическим препаратам и низкий уровень препаратов в циркуляции [10, 11]. Четкие иммунологические маркеры выбора тактики, этапности назначения и прогноза эффективности ГИБП у детей с псориазом отсутствуют. Учитывая рост заболеваемости псориазом в детском возрасте, наличие тяжелых форм заболевания, развитие резистентности к ГИБП, изучение механизмов регуляции иммунного ответа и оценка комплекса иммунологических параметров является перспективным направлением поиска потенциальных критериев своевременного назначения ГИБП и прогноза эффективности лечения при данной патологии.

Цель работы: выявить информативные показатели клеточного иммунитета для оценки эффективности биологической терапии у детей с псориазом.

Материалы и методы. Обследовано 209 пациентов с вульгарным псориазом и 50 здоровых детей в качестве группы сравнения, в возрасте от 12 до 18 лет. Исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, обследование и лечение пациентов — в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Всем участникам проведен сбор анамнеза заболевания, включающий возраст, тяжесть псориаза по PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и тип проводимой терапии. Для детей с псориазом на ГИБП (адалимумаб, $n = 82$; этанерцепт, $n = 36$; устикинумаб, $n = 91$) проводили оценку иммунологических показателей на 0-й, 16-й и 52-й неделе. Терапию ГИБП считали эффективной при достижении PASI75 и более ($n = 105$), после индукционного курса терапии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 14.02.2020). При обследовании детей получено письменное информированное согласие родителей.

Показатели клеточного иммунитета определяли с помощью проточного цитофлуориметра «Novocyte» (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител (МАТ) фирм «Beckman Coulter» и «Sony Biotechnology», США. Для анализа содержания популяций лимфоцитов и MDSCs использовали периферическую кровь, взятую натощак в пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА. Пробоподготовка включала в себя ин-

кубирование 100 мкл цельной крови с 10 мкл МАТ меченых флуорохромами в течение 20 минут в темном месте. Лизирование эритроцитов проводили с использованием BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences, США). Методом пошагового гейтирования проводили выделение следующих популяций клеток: в регионе $CD45^+$ оценивали — $CD3^+$ Т-лимфоциты, $CD3^+CD4^+$ Т-хелперы, $CD3^+CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты, $CD3^+CD19^+$ В-лимфоциты, $CD3^+CD16^+/CD56^+$ NK-клетки, $CD4^+CD127^{low}CD25^{high}$ Treg, $CD4^+CD25^+CD127^{high}$ активированные Т-хелперы (Thact) и $CD3^+CD4^+CD161^+$ Th17; выделение популяций, негативные по маркерам $CD3$, $CD19$, $CD56^-CD11b^+CD33^+HLA-DR^{-/low}$ MDSCs, $CD11b^+CD33^+HLA-DR^{-/low}CD14^+$ моноцитарная субпопуляция M-MDSCs; определение субпопуляций $CD4^+$ клеток памяти — $CD3^+CD4^+CD45R0-CD197(CCR7)^+$ наивные Т-хелперы (T_{NAIVE}), $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^+$ центральные Т-клетки памяти (T_{CM}); $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$ эффекторные Т-клетки памяти (T_{EM}); $CD3^+CD4^+CD45R0-CD197(CCR7)^-$ терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки (T_{EMRA}).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде: $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Содержание популяций лимфоцитов, рассчитывали по отклонению показателей от уровня возрастной нормы. Непараметрическим критерием Манна — Уитни оценивали достоверность различий между независимыми группами. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. ROC-анализ выполняли с использованием программы SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение. У детей с вульгарным псориазом выявлено повышение относительного количества Т-хелперов в 47 % случаев и снижение цитотоксических Т-лимфоцитов в 37 % случаев относительно нормы, что привело к увеличению иммунорегуляторного индекса в 52 % случаев. При этом в 51 % случаев получено снижение NK-клеток. Анализ малых популяций лимфоцитов у детей с псориазом показал значительное увеличение относительного количества Thact в 80 % случаев, содержание Treg было снижено и повышено в 30 % случаев, а Th17-лимфоциты повышены в 47 % случаев от возрастной нормы.

При оценке эффективности ГИБП у детей с псориазом на 16-й неделе терапии и достижении PASI75 получено достоверное увеличение относительного количества общей популяции Т-лимфоцитов ($p=0,017$) и снижение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов ($p=0,000$). Оценка содержания малых популяций лимфоцитов при достижении PASI75 во время инкубационного курса терапии показала достоверное снижение Thact ($p=0,000$) и аутоагрессивных Th17-клеток ($p=0,000$) при увеличении популяции Treg ($p=0,006$). При сохранении эффекта биологической терапии к году мы наблюдали аналогичный эффект.

В периферической крови у детей с псориазом относительное количество MDSCs было достоверно выше относительно уровня здоровых детей и составило Me 2,7 [1,6–3,9] % МНК, в группе сравнения — Me 1,4 [0,9–1,7] % МНК, ($p=0,000$). Также у детей с псориазом получено достоверное увеличение моноцитарной субпопуляции М-MDSCs относительно показателей здоровых детей ($p=0,006$). Анализируя эффективность ГИБП на 16-й неделе терапии и показатели клеток-супрессоров миелоидного происхождения, выявлено достоверное увеличение популяции MDSCs ($p=0,002$) и снижение М-MDSCs ($p=0,004$) при хорошей эффективности проводимой биологической терапии (PASI75 и более).

Анализ относительного количества субпопуляций CD4⁺ клеток памяти у детей с псориазом показал, что наибольшее содержание выявлено для T_{NAIVE} — Me 60,7 [51,5–69,6] % CD4 и TCM — Me 21,7 [17,9–26,3] % CD4. Относительное количе-

ство субпопуляций эффекторных клеток памяти составило: TEM — Me 12,3 [9,0–17,4] % CD4 и TEMRA — Me 2,8 [1,9–4,5] % CD4. При хорошем эффекте ГИБП на 16-й неделе терапии получено значимое снижение относительного количества TEM ($p=0,043$) и TEMRA ($p=0,007$).

Проведенный ROC-анализ для PASI75 для детей с псориазом на терапии ГИБП показал очень хорошее и отличное качество разделительной модели только по количеству Th17, Treg, TEM и TEMRA. Для детей с псориазом неэффективность ГИБП на 16-й неделе терапии (не достижение PASI75) можно прогнозировать при уровне cut-off для Th17 > 21,1 % CD4 (Se = 74; Sp = 84), для Treg < 2,9 % Лф (Se = 74; Sp = 84), для TEM > 3,7 % CD4 (Se = 89; Sp = 83) и TEMRA > 12,8 % CD4 (Se = 72; Sp = 71).

Таким образом, определение показателей регуляторных (Treg, MDSCs) и аутоагрессивных клеток (Thact, Th17), а также баланса Th17/Treg у пациентов с псориазом отражает активность воспалительной реакции и эффективность ГИБП. На основании изменения содержания Th17, Treg, TEM и TEMRA у детей с псориазом после индукционного курса терапии ГИБП можно прогнозировать эффект лечения к году.

Заключение. Выявлены наиболее информативные показатели клеточного иммунитета в мониторинге эффективности ГИБП у детей с псориазом. Содержание Th17, Treg, TEM и TEMRA в периферической крови у детей с псориазом позволяют прогнозировать эффективность биологической терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. The Journal of dermatology. 2021; 48 (6): 722–731. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15913>.
2. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. Frontiers in immunology. 2019; 10: 1764. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01764>.
3. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, Tong J. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Frontiers in immunology. 2021; 12: 788940. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.788940>.
4. Zhong L, Luo N, Zhong X, Xu T, Hao, P. The immunoregulatory effects of natural products on psoriasis via its action on Th17 cells versus regulatory T-cells balance. International immunopharmacology. 2022; 110: 109032. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109032>.
5. Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Мурашкин НН, Петричук СВ. Показатели клеточного иммунитета и клетки-супрессоры миелоидного происхождения у детей с псориазом. Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2020. — № 3. — С. 55–65. [Kuptsova DG, Radygina TV, Murashkin NN, Petrichuk SV. Pokazateli kletochного immuniteta i kletki-supressory mieloidного proiskhozhdeniya u detej s psoriazom. Immunopathology, allergology, infectology. — 2020. — № 3. — S. 55–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.3.55>.

6. Uttarkar S, Brembilla NC, Boehncke WH. Regulatory cells in the skin: Pathophysiologic role and potential targets for anti-inflammatory therapies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019; 143 (4): 1302–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1011>.
7. DeJesús-Gil C, Sans-de San Nicolàs L, García-Jiménez I, Ferran M, Pujol R M, Santamaria-Babí LF. Human CLA+ Memory T Cell and Cytokines in Psoriasis. *Frontiers in medicine*. 2021; 8: 731911. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731911>.
8. Shibata M, Nanno K, Yoshimori D et al. Myeloid-derived suppressor cells: Cancer, autoimmune diseases, and more. *Oncotarget*. 2022; 13: 1273–1285. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28303>.
9. Иванов РА, Мурашкин НН. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. [Ivanov RA, Murashkin NN. Vy-zhivaemost' biologicheskoy terapii u detej, stradayushchih psoriazom: kogortnoe issledovanie. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>.
10. Liao MM, Oon HH. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics*. 2019; 13: 127–132. Published 2019 Jul 5. <https://doi.org/10.2147/BTT.S188286>.
11. Yiu ZZN, Becher G, Kirby B, Laws P, Reynolds NJ, Smith CH, Warren R B, Griffiths CEM, & BADBIR Study Group. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. *JAMA dermatology*. 2022; 158 (10): 1131–1141. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.2909>.