

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.72-002:616-08-035:616-055:602.6
DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).275-281

ГРНТИ 76.29.31
Специальность ВАК 3.1.27; 3.3.6

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БИО-НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Денисенко А. С., Иванова А. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В настоящее время проблема псориатического артрита является весьма актуальной и привлекает внимание исследователей с позиции изучения факторов, сопряженных со всеми аспектами этого заболевания, в том числе и с эффективностью проводимой терапии. Настоящее исследование имеет своей целью изучение возможности влияния пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом. Согласно полученным результатам, среди пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию, срок развития вторичной неэффективности генно-инженерного биологического препарата первой линии был выше у женщин. Выявленная закономерность отличается от результатов, получаемых при сравнении выживаемости генно-инженерной биологической терапии в целом у мужчин и женщин с псориатическим артритом, но соотносится с данными о гендерных различиях течения и проявлений заболевания. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что влияние пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с псориатическим артритом, обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении, обладающих большей селективностью.

Ключевые слова: псориатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, вторичная неэффективность, пол, био-наивные пациенты

Для цитирования: Денисенко А. С., Иванова А. В. Влияние пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 275-281. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).275-281

Research Article

INFLUENCE OF SEX ON THE DEVELOPMENT OF SECONDARY FAILURE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS IN BIO-NAIVE PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Denisenko A. S., Ivanova A. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Currently, the problem of psoriatic arthritis is very relevant and attracts the attention of researchers from the standpoint of studying the factors associated with all aspects of this disease, including the effectiveness of the therapy. The present study was aimed at studying the possibility of the influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in bio-naive patients with psoriatic arthritis. According to the results obtained, among patients receiving genetically engineered biological therapy, the period of development of secondary failure of the first-line genetically engineered biological drug was higher in women. The revealed pattern differs from the results obtained when comparing the survival of genetically engineered biological therapy in general in men and women with psoriatic arthritis but correlates with data on sex differences in the course and manifestations of the disease. Thus, the results of the study

suggest the influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in patients with psoriatic arthritis, which necessitates further research in this direction with greater selectivity.

Keywords: psoriatic arthritis, genetically engineered biological therapy, secondary failure, sex, bio-naive patients

For citation: Denisenko A. S., Ivanova A. V. Influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in bio-naive patients with psoriatic arthritis // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 275-282. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).275-282

Введение

Действующие клинические рекомендации определяют псориатический артрит как хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, возникающее у пациентов с псориазом [1, с. 6]. Псориатический артрит привлекает к себе внимание исследователей не только с точки зрения распространенности этого заболевания, но и с позиции недостаточной изученности, отражающейся в конечном итоге на своевременности диагностики (за счёт её затруднения) и эффективности лечения.

В настоящее время имеются сведения о том, что на развитие псориатического артрита влияют такие факторы, как травматические повреждения, инфекции, психоэмоциональные перегрузки, наличие наследственной предрасположенности, расстройства осуществления регуляторных функций цитокинов, курение, ожирение [2, с. 61]. Сведения о других факторах, в частности о влиянии пола на псориаз и псориатический артрит, достаточно противоречивы. Исследователи практически единодушны в мнении о том, что псориатический артрит поражает в равной степени мужчин и женщин, но имеются различия в развитии заболевания в зависимости от половой принадлежности [3, с. 159].

Указанные различия отмечены в выраженности аксиального поражения, смертности, в степени активности заболевания, которая измерялась по шкале активности заболевания в 28 суставах и индексу клинической активности заболевания для показателей псориатического артрита, которые включают сообщаемые пациентами результаты [3, с. 159]. Однако эти данные в разных исследованиях не всегда согласуются между собой ввиду различной селективности при формировании выборки.

В настоящее время растёт интерес к изучению влияния пола в контексте лечения псориатического артрита. Однако суть анализа клинических исследований в этом ключе сводится к оценке тех или иных показателей эффективности для конкретных генно-инженерных биологических препаратов в виде монотерапии или в сочетании с базисной терапией в зависимости от пола.

Нам представлялось важным выявить возможную зависимость в другом направлении – определении связи с полом развития вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов.

Цель настоящего исследования: изучить возможность влияния пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом.

Задачами исследования стали:

1) сбор данных о частоте и сроке отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом разного пола, т.е. сроке отмены первой линии генно-инженерной биологической терапии, в связи с развитием вторичной неэффективности;

2) изучение литературных сведений о влиянии пола на различные аспекты псориатического артрита в целом и на эффективность и развитие вторичной неэффективности генно-инженерных препаратов в частности;

3) анализ полученных данных и решение вопроса о том, является ли пол фактором, имеющим влияние на риск и срок развития вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом;

3) оценка результатов в аспекте научной и практической значимости.

Материалы и методы

Исследование проводилось ретроспективно на базе ревматологического отделения государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Новгородская областная клиническая больница» с использованием медицинских карт стационарного больного. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 45 пациентов с псориатическим артритом, получающих генно-инженерную биологическую терапию. Среди обследованных нами пациентов было 27 женщин и 18 мужчин. Возрастные характеристики пациентов мужского и женского пола сопоставимы: средний возраст обследованных мужчин составляет 46,17 года, женщин – 49,56 года. Были проанализированы следующие сведения: данные анамнеза жизни и заболевания, дневники наблюдений, листы назначений, выписные эпикризы. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных нами пациентов в качестве первого генно-инженерного биологического препарата применялись следующие: адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, наталиумаб, секукинумаб, иксекизумаб, устекинумаб. Данные о частоте применения тех или иных препаратов в исследуемой группе приведены в таблице 1.

Выборки по каждой группе препаратов, не говоря об отдельных препаратах, в нашем исследовании являются несопоставимыми по объёму, следовательно, нецелесообразно производить разделение полученных результатов в зависимости от группы препаратов в связи с невозможностью оценки их достоверности.

Таблица 1. Частота применения различных генно-инженерных биологических препаратов в исследуемой группе

Группа препаратов по механизму действия	Препарат	Количество пациентов, получавших препарат
Ингибиторы ФНО-α	инфликсимаб	2
	адалимумаб	9
	этанерцепт	3
	цертолизумаба пэгол	21
Ингибиторы ИЛ-12/ ИЛ23	устекинумаб	2
Ингибиторы ИЛ-17	нетакимаб	2
	секукинумаб	5
	иксекизумаб	1

Согласно результатам нашего исследования, 10 женщин и 11 мужчин продолжают получать первый назначенный им генно-инженерный биологический препарат, и данных за развитие вторичной неэффективности на настоящий момент нет. Достоверных различий между частотой развития вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов первой линии у мужчин и женщин нет ($p>0,05$).

У 24 больных впервые назначенные генно-инженерные препараты были отменены. В сроках отмены первого генно-инженерного биологического препарата у мужчин и женщин были выявлены достоверные различия ($p<0,05$). Средний срок отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных женщин по причине вторичной неэффективности составил 4,43 года, у био-наивных мужчин – 3,15 года (таблица 2).

Таблица 2. Средний срок отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных мужчин и женщин, страдающих псориатическим артритом, в связи с вторичной неэффективностью

Средний срок отмены, годы			
Женщины		Мужчины	
M±m	Me	M±m	Me
4,43±0,58	4,00	3,15±0,49	2,00

Напрямую сравнить полученный результат с данными мировых исследований не представляется возможным, поскольку в настоящее время вопрос связи вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов с полом изучен недостаточно. Однако в целом вопрос влияния пола на эффективность терапии псориатического артрита, в том числе и генно-инженерной биологической, является актуальным и привлекает к себе внимание исследователей. Результаты этих исследований, на первый взгляд, противоречат результатам настоящего исследования, но это явное противоречие в сочетании с другими данными о влиянии пола на течение и проявления псориаза в конечном итоге служит подтверждением полученного нами результата и в известной мере объясняет его.

Так, португальские исследователи проанализировали информацию о 180 пациентах с полиартикулярным псориатическим артритом, получавших блокаторы

фактора некроза опухолей-альфа и выяснили, что через 3 месяца терапии у женщин вероятность достичь хорошего или хотя бы умеренного ответа была меньше, чем у мужчин [4, с. 5].

В исследовании SEAM-PsA, сравнивающем монотерапию этанерцептом с монотерапией метотрексатом и комбинацией этанерцепта и метотрексата, было показано, что мужчины лучше отвечали на лечение лишь в группе комбинированной терапии [3, с. 160].

На этом этапе следует сделать два отступления. Первое состоит в том, что описанные исследования опирались на понятие выживаемости терапии – в данном случае, генно-инженерной биологической терапии. Это понятие включает в себя срок до отмены препарата, которая может произойти по трём основным причинам: недостаточная эффективность, нежелательные явления, низкая комплаентность пациентов [5, с. 340]. Сравнивая значение, вкладываемое в понятие выживаемости терапии, с условиями данного исследования, отметим, что, во-первых, в исследуемой группе не были отмечены нежелательные явления генно-инженерной биологической терапии, во-вторых, несмотря на то, что у пациентов были некоторые небольшие перерывы в генно-инженерной биологической терапии, они были вынужденными и обоснованными (то есть не были связаны с низкой комплаентностью) и не привели к выраженному снижению эффективности терапии. Последнее доказывается достижением у пациентов низкой степени активности заболевания и стойким сохранением этого результата на протяжении некоторого времени. Следовательно, данное исследование предполагает изучение сроков отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом исключительно в связи с развитием вторичной неэффективности.

Второе отступление связано с направлением исследований, посвященным влиянию пола не на результаты терапии, а на течение и проявления псориатического артрита. Отмечено, что у мужчин достоверно чаще определяется аксиальное поражение, а также более серьёзные повреждения периферических суставов. Эти особенности объективно подтверждаются рентгенологическими методами. Среди женщин отмечаются более серьёзные функциональные ограничения и худшее качество жизни, чем у мужчин, – то есть показатели, характеризующиеся большей субъективностью [3, с. 159].

В другом исследовании было выявлено более высокое среднее число опухших суставов у мужчин, хотя в основном был поражён только один сустав. Основные различия были именно в оцениваемых пациентами показателях. Как выяснилось, женщины сообщали о худшем качестве жизни (оно оценивалось с помощью 5-мерного опросника EuroQol), более высоком уровне инвалидности (согласно результатам опросника оценки состояния здоровья (HAQ)) и более высоком влиянии псориатического артрита на показатели заболевания, из которых наибольшие значения (и наибольшая разница по сравнению с мужчинами) принадлежали боли и усталости. В регрессионных моделях, которые контролировали ряд переменных, сохранялись

только оценки HAQ и меньшее ухудшение активности [3, с. 160]. Эта информация важна, поскольку она демонстрирует, что существуют различия в воздействии заболевания на мужчин и женщин.

Таким образом, выявленная в зарубежных исследованиях меньшая эффективность и выживаемость генно-инженерной биологической терапии у женщин [6] может быть связана именно с большим влиянием заболевания на признаки, оцениваемые пациентками, такими как боль, усталость и др., соответственно, такое различие в большей степени связано с низкой комплаентностью как причиной отмены генно-модифицированной биологической терапии.

Учитывая результат настоящего исследования, посвящённого отмене генно-инженерного биологического препарата в связи с вторичной неэффективностью и влиянию пола на сроки такой отмены у био-наивных пациентов с псориатическим артритом, можно предположить, что в имеющихся исследованиях, посвящённых выживаемости генно-инженерной терапии, взаимосвязь пола и вторичной неэффективности генно-инженерного биологического препарата может быть замаскирована наличием другого рода гендерной взаимосвязи с иными причинами снижения выживаемости терапии, в частности, с низкой комплаентностью пациентов.

Исходя из этого, логично предположить, что для дальнейшего подтверждения и практического использования выявленного влияния пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов необходимы более масштабные и более селективные исследования с позиций выделения групп применяемых препаратов и даже отдельных препаратов, а также их применения в составе монотерапии или комбинированной терапии (с применением базисной терапии).

Выводы

Таким образом, настоящее исследование выявило, что средние сроки отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом у женщин выше, чем у мужчин. Эти данные находят обоснование в гендерных различиях в течение и проявлениях (как объективных, так и субъективных) псориатического артрита, установленных ранее, и в определенной степени противоречат результатам исследований, посвящённых выживаемости генно-инженерной биологической терапии в целом. Полученный результат обуславливает необходимость дальнейших исследований факторов вторичной неэффективности с большей селективностью.

Список литературы

1. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: клинические рекомендации // MedTmnt: официальный сайт. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/псориатический-артрит-псориаз-артропатический-кп-рф-2021/16995> (Дата обращения: 24.10.2022).

2. Коротаева Т. В., Корсакова Ю. Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение // Научно-практическая ревматология. 2018. 56(1). 60-69. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69

3. Gladman D. D. Sex Effect in Psoriatic Arthritis // The Journal of Rheumatology. 2023. 50(2). 159-160. DOI: 10.3899/jrheum.220948
4. Luigi Bragazzi N., Bridgwood C., Watad A., Damiani G., McGonagle D. Sex-Based Medicine Meets Psoriatic Arthritis: Lessons Learned and to Learn // Frontiers in Immunology. 2022. 13. 849560. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849560
5. Carretero G., Puig L., Carrascosa J. M., Ferrándiz L., Ruiz-Villaverde R., de la Cueva P., Belinchon I., Vilarrasa E., Del Rio R., Sánchez-Carazo J. L., López-Ferrer A., Peral F., Armesto S., Eiris N., Mitxelena J., Vilar-Alejo J., Martin M. A., Soria C. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy // Journal of Dermatological Treatment. 2018. 29(4). 334-346. DOI : 10.1080/09546634.2017.1395794.
6. Van Kuijk A. W. R., Nurmohamed M. T., Siebert S., Bergmans P., de Vlam K., Gremese E., Joven-Ibáñez B., Korotaeva T. V., Lavie F., Sharaf M., Wim Noël, Theander E., Smolen J. S., Gossec L., van der Horst-Bruinsma I. E. Gender-specific differences in patients with psoriatic arthritis receiving ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor: real-world data // Rheumatology (Oxford). 2023. Kead089. DOI: 10.1093/rheumatology/kead089.

References

1. Psoriaz artropaticheskij. Psoriaticheskij artrit: klinicheskie rekomendacii: odobreno nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF [Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis: clinical guidelines]. Moscow, 2021. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-артрит-псориаз-артропатический-кп-пф-2021/16995> (Accessed: 24.10.2022).
2. Korotaeva T. V., Korsakova Y. L. Psoriaticheskij artrit: klassifikaciya, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie [Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment]. Rheumatology Science and Practice. 2018. 56(1). 60-69. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
3. Gladman D. D. Sex Effect in Psoriatic Arthritis // The Journal of Rheumatology. 2023. 50(2). 159-160. DOI: 10.3899/jrheum.220948
4. Luigi Bragazzi N., Bridgwood C., Watad A., Damiani G., McGonagle D. Sex-Based Medicine Meets Psoriatic Arthritis: Lessons Learned and to Learn // Frontiers in Immunology. 2022. 13. 849560. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849560
5. Carretero G., Puig L., Carrascosa J. M., Ferrándiz L., Ruiz-Villaverde R., de la Cueva P., Belinchon I., Vilarrasa E., Del Rio R., Sánchez-Carazo J. L., López-Ferrer A., Peral F., Armesto S., Eiris N., Mitxelena J., Vilar-Alejo J., Martin M. A., Soria C. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy // Journal of Dermatological Treatment. 2018. 29(4). 334-346. DOI : 10.1080/09546634.2017.1395794.
6. Van Kuijk A. W. R., Nurmohamed M. T., Siebert S., Bergmans P., de Vlam K., Gremese E., Joven-Ibáñez B., Korotaeva T. V., Lavie F., Sharaf M., Wim Noël, Theander E., Smolen J. S., Gossec L., van der Horst-Bruinsma I. E. Gender-specific differences in patients with psoriatic arthritis receiving ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor: real-world data // Rheumatology (Oxford). 2023. Kead089. DOI: 10.1093/rheumatology/kead089

Информация об авторах

Денисенко Анастасия Сергеевна – ассистент, врач-ординатор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-4663-4730, dsstasy-98@yandex.ru

Иванова Алла Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-3447-7507, grcvn@yandex.ru