

КАРАМОВА АРФЕНЯ ЭДУАРДОВНА

**Персонализированная терапия больных среднетяжелым и тяжелым
псориазом**

3.1.23 – дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Кубанов Алексей Алексеевич

Официальные оппоненты:

Смирнова Ирина Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий

Донцова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор

Коротаева Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория псориатического артрита, заведующий

Ведущее научное учреждение:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2026 г. на заседании

Диссертационного совета 21.1.007.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д.3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Автореферат разослан « _____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Соломка Виктория Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Псориаз – иммуноопосредованное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Распространенность псориатического артрита у больных псориазом составляет 10–30%. Псориаз – одно из наиболее часто встречающихся, тяжелых и распространенных заболеваний кожи, с разнообразными клиническими проявлениями. (Parisi R., Symmons D.P. et al. 2013). В 2024 г. в Российской Федерации показатель распространенности псориаза составил 262,8 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 63,1 на 100 тыс. населения (Кубанов А.А., Богданова Е.В., 2025). По литературным данным, доля среднетяжелых форм псориаза – 35,8%, тяжелых – 12,4% (Yeung H., et al. 2013). Значимость псориаза для современной дерматовенерологии и здравоохранения обусловлена, помимо его высокой распространенности и дебюта заболевания в молодом, трудоспособном возрасте, неблагоприятным прогнозом. По сравнению с населением в целом, у пациентов с псориазом значительно чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа, болезнь Крона, депрессия, что существенно снижает качество и продолжительность жизни. Развитие терапевтических подходов в последние 20 лет, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), произвело революцию в лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести, однако единого «золотого стандарта» лечения данного заболевания до настоящего времени не существует.

Общепризнано, что основная роль в патогенезе псориаза отводится оси IL-23/IL-17 регуляции Т-клеток. (Enamandram M., Kimball A.B., 2013, Chiricozzi A., et al. 2018). Понимание роли цитокинов в патогенезе псориаза привело к разработке целого ряда современных препаратов (моноклональных антител), применяющихся для терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза – ингибиторов ФНО- α , цитокинов IL-12/23, IL-23, IL-17. Появление в арсенале практического здравоохранения данных препаратов позволило добиваться высоких показателей эффективности – достижения PASI 75/ 90/ 100. Однако, опыт многолетнего применения в клинической практике продемонстрировал определенные ограничения ингибиторов ФНО- α : первичную или вторичную неэффективность более чем у 30% пациентов, снижение терапевтического ответа при долгосрочном применении, развитие нежелательных явлений (Wong U., Cross R.K., 2017, Fine S., et al., 2019, Lauffer F., Eyerich K., 2023, Brownstone N., et al., 2021). В связи с этим, чрезвычайно важной задачей на этапе

инициации терапии является как выбор ГИБП, так и оценка эффективности его применения. При этом критерии выбора ГИБП для конкретного пациента со среднетяжелым или тяжелым псориазом, а также прогноза эффективности терапии до настоящего времени отсутствуют. Недостаточная эффективность существующих методов классической системной терапии псориаза, высокий риск побочных явлений, появление новых классов препаратов – селективных ингибиторов сигнальных путей (JAK-киназ, ингибиторов фосфодиэстеразы 4), гетерогенность ответа на системную терапию, наличие "эффекта ускользания", связанное с развитием иммуногенности, а также высокая стоимость препаратов моноклональных антител и блокаторов сигнальных путей диктуют необходимость определения точных, индивидуализированных показаний к назначению того или иного метода лечения. Выбор терапии больных псориазом, основанный на оценке клинических проявлений и опыте лечащего врача, оказывается недостаточно обоснованным и требует поиска маркеров эффективности и безопасности применяемых препаратов, терапевтический эффект которых будет сохраняться длительное время. Идентификация клинических, иммунологических и генетических биомаркеров для прогноза различных типов ответа на терапию ГИБП позволит обеспечить достижение максимального терапевтического результата, улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту побочных явлений, препятствовать потере трудоспособности пациентов.

Таким образом, отсутствие научно-обоснованных подходов к персонализированному применению таргетных препаратов, наряду с успехами терапии псориаза, а также в ряде случаев неэффективность проводимой терапии и снижение достигаемого терапевтического эффекта определяют актуальность проведенного исследования.

Цель исследования

Разработать модель прогнозирования индивидуального ответа на терапию таргетными препаратами у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с использованием клинических, иммунологических и генетических предикторов.

Задачи исследования

1. Оценить значение клинических параметров как возможных предикторов ответа на терапию таргетными препаратами.
2. Определить содержание цитокинов в крови больных псориазом с применением технологии xMAP и сопоставить с различным уровнем ответа на терапию.
3. Изучить ассоциации экспрессии генов, отвечающих за выработку цитокинов в очагах поражения, с параметрами эффективности терапии.
4. Исследовать ассоциацию нормальной вариабельности генома с использованием однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью таргетной терапии.

5. Выявить предикторы эффективности терапии таргетными препаратами на основе биоинформатических методов анализа клинических, протеомных, транскриптомных и геномных исследований.

Научная новизна работы

Впервые в рамках единого исследования проведен комплексный анализ сывороточного цитокинового профиля, экспрессии генов цитокинов и факторов воспаления в очагах поражения кожи, а также однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом с различным клиническим ответом на таргетную терапию.

Установлена прогностическая значимость исходных иммунологических показателей крови при терапии блокаторами ФНО- α : IL-20, VEGF, sCD40L, ICAM1 и IL-23 определены как маркеры, ассоциированные с вероятностью достижения клинически значимого ответа.

Транскриптомный профиль пораженной кожи связан с эффективностью лечения: исходная экспрессия *VEGF*, *IL17F*, *IL6* отражающая Th17-воспаление, эндотелиальную активацию, имеют предикторное значение для ответа на терапию.

Выявлена ассоциация полиморфизма *rs17027071* гена *IL18R1* с эффективностью терапии блокаторами ФНО- α : носительство аллеля *rs17027071-C* связано с благоприятным ответом, тогда как аллеля *rs17027071-T* – с недостаточной эффективностью лечения. Полученные данные расширяют представления о фармакогенетических механизмах вариабельности ответа на биологическую терапию при псориазе.

Разработана мультимодальная предиктивная модель индивидуального ответа на терапию, объединяющая клинические, иммунологические, транскриптомные и геномные предикторы и служащая основой для персонализированного выбора таргетного лечения у больных псориазом.

Практическая значимость

Практическая значимость работы заключается в разработке подхода к прогнозированию эффективности таргетной терапии у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с учетом клинических, иммунологических, транскриптомных и генетических характеристик пациента.

Для клинической практики определены доступные факторы недостаточного ответа на терапию ГИБП: повышенный индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии,отягощенный семейный анамнез, а также изменения липидного профиля. Учет этих факторов позволяет выделять пациентов, нуждающихся в более тщательной стратификации перед назначением лечения.

Обоснована возможность использования лабораторных биомаркеров для уточнения

прогноза эффективности лечения: сывороточных показателей VEGF, sCD40L, ICAM1, IL-20 и IL-23, транскриптомных показателей пораженной кожи, а также фармакогенетического маркера rs17027071 гена *IL18R1*.

Разработанная модель прогнозирования может применяться как инструмент поддержки врачебных решений при выборе таргетной терапии, оценке риска первичной неэффективности лечения и определении необходимости расширенного лабораторного обследования.

Внедрение предложенного персонализированного подхода направлено на повышение вероятности достижения целевых показателей эффективности терапии, сокращение сроков выбора лечения, уменьшение риска назначения неэффективных дорогостоящих препаратов и улучшение качества медицинской помощи пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – больные среднетяжелым и тяжелым псориазом, предмет – образцы крови и кожи из очагов поражения больных. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №06 от 29.06.2018) и соответствует ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все процедуры проводились после добровольного подписания пациентами информированного согласия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных среднетяжелым и тяжелым псориазом клиническими предикторами недостаточного ответа на терапию ГИБП являются повышенный индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии и отягощенный семейный анамнез; уровень ХС ЛПВП $\geq 1,30$ ммоль/л ассоциирован с высокой эффективностью терапии.
2. Исходный сывороточный цитокиновый профиль ассоциирован с эффективностью терапии блокаторами ФНО- α ; наибольшей прогностической значимостью обладают IL-20, VEGF, sCD40L, ICAM1 и IL-23, что позволяет рассматривать их в качестве иммунологических предикторов индивидуального ответа на лечение.
3. Недостаточная эффективность терапии блокаторами ФНО- α ассоциирована с особенностями транскриптного профиля пораженной кожи, включая повышенную экспрессию *VEGF*, *IL17F*, *IL6*, *IL23* – отражающих Th17-воспаление, эндотелиальную активацию.
4. Фармакогенетическое тестирование является важным инструментом персонализированной

медицины; полиморфизм rs17027071 гена *IL18R1* ассоциирован с различным ответом на терапию блокаторами ФНО-α и может использоваться как дополнительный маркер стратификации пациентов.

5. Комплексный учет клинических, иммунологических, транскриптомных и геномных факторов позволяет прогнозировать индивидуальный ответ на терапию блокаторами ФНО-α у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом и служит основой для персонализированного выбора лечения.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных в исследовании результатов, обоснованность выводов основываются на достаточном количестве наблюдений, применении современных методов исследования и оборудования, статистического анализа полученного материала с помощью программного пакета R Studio for MacOS (версия 1.3.1056) и языка программирования R. Основные материалы исследования представлены и обсуждены на XIX Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 18–21 июня 2019 г.), Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 135-летию основания РОДВК (г. Москва, 24–25 сентября 2020 г.), XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 7–10 сентября 2021 года), XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 20–23 сентября 2022 года), XXIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва 19 сентября – 22 сентября 2023 года), XXIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва 17 – 20 сентября 2024 года), XXV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва 16 – 19 сентября 2025 года), Всероссийском конгрессе с международным участием «XIV Нестеровские чтения» (г. Москва 24-25 апреля 2026).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения клинической дерматологии и КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге», ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», в учебный процесс в системе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, используются в учебном процессе при подготовке ординаторов по специальности «дерматовенерология» на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, используются в учебном процессе по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» на кафедре дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО и кафедре патологической физиологии им. профессора В.В. Иванова ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Личный вклад автора

Соискателем совместно с научным консультантом сформулирована цель и определены основные задачи диссертационной работы, выбраны необходимые методы исследований. Соискателем самостоятельно проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования. Соискателем проведено обследование и лечение включенных в исследование пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, проанализированы и систематизированы результаты клинических и лабораторных исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации.

Публикации

Результаты диссертационной работы отражены в 16 научных статьях, 13 опубликованы в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 – в изданиях, входящих в первый квартиль (Q1) в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Персонализированная терапия больных среднетяжелым и тяжелым псориазом» соответствует паспорту специальности 3.1.23 – дерматовенерология.

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 276 страницах машинописного текста и состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 268 источников, из них 14 российских и 254 зарубежных. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 60 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проспективное наблюдательное исследование проведено в отделе дерматологии и отделе лабораторной диагностики в дерматовенерологии и клеточных технологий ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. На этапе скрининга проводились: физикальный осмотр, оценка тяжести псориаза, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, выявление антител к *T. pallidum* в иммуноферментном анализе (ИФА), электрокардиографическое исследование (ЭКГ), консультация фтизиатра (с проведением рентгенографии органов дыхания в двух проекциях и пробы с рекомбинантным туберкулезным аллергеном (диаскин-тест)). Были получены образцы биологического материала (венозная кровь) для выделения ДНК и белков плазмы, а также биоптаты из очагов поражения размером 5 × 5 мм (по стандартной процедуре).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценка тяжести псориаза и эффективности терапии

Степень тяжести оценивали с использованием стандартизированных индексов: (PASI, BSA sPGA); степень тяжести псориаза оценивали как среднюю при $10 \leq \text{PASI} < 20$, sPGA — 2–3, как тяжелую — при $\text{PASI} \geq 20$, sPGA — 4–5. Эффективность таргетной терапии оценивалась по изменению PASI по формуле:

$$\Delta \text{PASI}\% = \frac{\text{PASI}_{\text{исходный}} - \text{PASI}_{\text{текущий}}}{\text{PASI}_{\text{исходный}}} \times 100\%$$

где $\text{PASI}_{\text{исходный}}$ — значение индекса до начала лечения (исходный уровень), $\text{PASI}_{\text{текущий}}$ — значение индекса в процессе или после завершения курса терапии.

Формирование групп для поиска предикторов эффективности терапии

Проведен скрининг 218 пациентов, из них 22 исключены на этом этапе. Под наблюдением находились 196 больных среднетяжелыми или тяжелыми формами псориаза, из них 140 (71%) мужчин и 56 (29%) женщин. Возраст больных составил от 18 до 80 лет (средний возраст – 43,9 года). Значение индекса PASI варьировало от 10,1 до 64,2 (среднее значение – 22,2). Значение индекса BSA составляло от 10 до 97% (среднее значение – 32,3%). У 118 (60%) больных установлен диагноз псориатический артрит. Наследственность по псориазу была выявлена у 48 (24,5%) больных.

Все пациенты ранее получали различные методы системной терапии и фототерапии: наиболее часто – метотрексат (116 пациентов, 59,1%), ПУВА терапию – 109 (55,6%), ГИБП – 52 (26,5%), УФВ-311 нм – 49 (25%). Сопутствующая патология наблюдалась у 110 (56,1%) пациентов. Наиболее часто у пациентов регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы – 72 (65,4%), ожирение – 58 (52,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 49 (44,5 %), патология органов зрения – 29 (26,4%), эндокринная патология – 36 (32,7%), заболевания мочевыделительной системы – 25 (22,7%).

Все пациенты (n=196) получали терапию блокаторами ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), блокаторами интерлейкинов: блокатор IL-12/23 (устекинумаб), блокаторами IL-17 (секукинумаб, нетакимаб), и селективными иммунодепрессантами (апремиласт) в соответствии с инструкцией по применению препаратов и клиническими рекомендациями «Псориаз» (Рисунок 2). Эффективность терапии оценивалась на 16-й, 26-й, 52-й и 102-й неделях в группах терапии блокаторами ФНО и устекинумабом; в группах лечения блокаторами IL-17 и апремиластом оценка эффективности лечения проводилась на 14-й и 26-й неделях. 6 пациентам, получавшим блокаторы ФНО, терапия была прекращена до 16-й недели в связи с выявленными нежелательными явлениями, пациенты выбыли из дальнейшего наблюдения. Основным показателем эффективности ГИБП, использованным для формирования групп сравнения с различным ответом на терапию, служило изменение индекса PASI к 16-й неделе терапии на 90% (PASI90), на 75% (PASI75), на 50% (PASI50) или менее 50% (PASI< 50) от исходного значения.

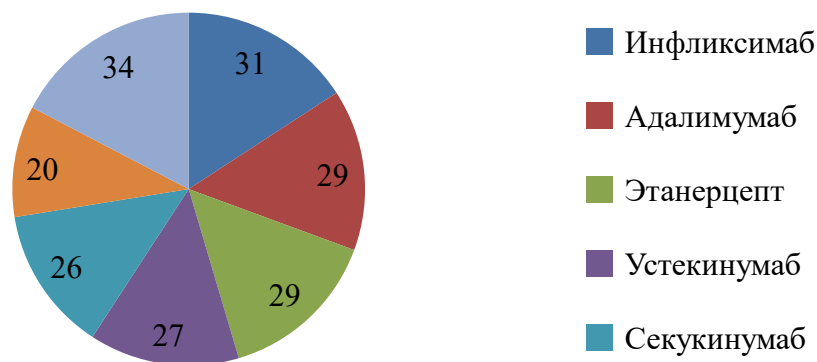


Рисунок 2 – Распределение пациентов по группам терапии

Определение уровня цитокинов

Для определения содержания цитокинов в образцах крови применяли мультиплексный иммунологический анализ в микропланшетах с использованием технологии xMAP, основанной на реакции взаимодействия антиген-антитело на поверхности магнитных микросфер диаметром 5 мкм на приборе Bio-Plex 200 («Bio-Rad», США). Исследование проводили с использованием набора Bio-Plex Pro Human Th17 Cytokine Panel 15-Plex («Bio-Rad», США) позволяющего одновременно измерять концентрацию IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L и TNF- α в жидкости. Все этапы исследования проводились согласно инструкции производителя, в одинаковых условиях для всех образцов, в дублях, с использованием одного и того же вспомогательного оборудования. Результаты измерения для плазмы крови выражались в пг/мл.

Оценка экспрессии генов

ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических планшетах MicroAmp (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием линейных разрушаемых проб TaqMan, меченых флуорофором и гасителем флуоресценции (Thermo Fisher Scientific, США). ПЦР проводили в 20 мкл, включавших 5 мкл буфера TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США), 1 мкл флуоресцентно меченых проб TaqMan и 1 мкл мРНК. Реакционную смесь доводили до 20 мкл деионизированной водой, свободной от нуклеаз (QIAGEN, Германия). ПЦР в реальном времени проводили на приборе QuantStudio 5 Real-Time PCR Systems (Thermo Fisher Scientific, США).

Генотипирование образцов

Определение концентрации ДНК осуществлялось с использованием флуоресцентного микропланшетного ридера Fluoroskan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Для оценки качества и целостности ДНК выполнялось электрофоретическое разделение на

агарозном геле с визуализацией полос. Пробоподготовка и сканирование микрочипов проводились с использованием системы iScan (Illumina, San Diego, CA, USA) в соответствии с официальным протоколом Infinium HTS Assay Guide (Illumina). Для генотипирования применялись микрочипы Infinium Global Screening Array-24 v3.0, содержащие более 650 тысяч маркеров однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), обеспечивающие высокое покрытие и воспроизводимость данных. Был применен параметр Autosomal Call Rate Threshold со значением 0,01, после чего проведена внутренняя фильтрация качества генотипирования. Импутирование генотипов осуществлялось с помощью программы beagle5 с параметрами $N_e = 20000$ и $k = 90$. В качестве референсной панели использовались европейские популяции проекта 1000 Genomes Phase 3. Финальным этапом была проведена фильтрация по метрикам $\text{info} > 0,5$ и $\text{genotype probability} > 0,5$.

Методы статистического анализа

Анализ полученных данных проведен с использованием RStudio (версия 4.2.2) и языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных переменных использованием критерия Манна-Уитни, для категориальных переменных применялся точный критерий Фишера. Количественные данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха, категориальные – в виде абсолютных значений и процентов. Уровень статистической значимости принимался равным 0,05. Первичная оценка взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводилась при помощи методов описательной статистики и корреляционного анализа по Спирмену. При нормальном распределении данных сравнение трех и более групп проводилось при помощи однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим апостериорным тестом Тьюки с поправкой на множественность сравнений. При распределении, не соответствующем гауссовому, для сравнения двух групп использовали двухвыборочный тест Уилкоксона для независимых выборок, в случае сравнения трех и более групп использовали критерий Краскела-Уоллиса с учетом множественности сравнений. Оценка мультиколлинеарности проводилась с использованием коэффициента инфляции дисперсии (VIF) с включением константы в модель. Отбор предикторов осуществлялся с использованием L1-регуляризованной логистической регрессии с кросс-валидацией с исключением по одному объекту (LOOCV) и оптимизацией параметра регуляризации по метрике ROC AUC. При отсутствии стабильных ненулевых коэффициентов использовался резервный отбор по минимальным р-значениям.

Финальная модель представляла собой логистическую регрессию с L2-регуляризацией, построенную на ограниченном наборе предикторов для минимизации переобучения при малом объеме выборки. Качество модели оценивалось по ROC-кривой и

площади под кривой (AUC) с использованием LOOCV. Все расчёты выполнялись с использованием языка программирования Python v.3.14.2 и библиотек pandas, numpy, matplotlib и scikit-learn. Поиск взаимосвязей между параметрами и эффективностью терапии осуществлялся методом построения дерева решений (CART) и модель случайного леса (СЛ).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом

В анализ были включены данные 190 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Медиана BSA у пациентов со среднетяжелым псориазом составила 20% (13,9–26,0), тогда как при тяжёлом – 37% (29,0–56). Значения индекса PASI составили соответственно 14,9 (11,8–17,6) и 26,1 (22,8–33,8). Большинство клинических и демографических параметров пациентов со среднетяжелой и тяжелой тяжестью заболевания не различались между группами. Исключение составили псориазная ониходистрофия ($p = 0,024$) и применяемый препарат (группа терапии) ($p = 0,011$). Остальные показатели, такие как табакокурение, наличие псориазного артрита и псориаз волосистой части головы, продемонстрировали тенденции различий ($p < 0,065$), однако не достигли уровня статистической значимости (Таблица 1). Наиболее выраженная связь с тяжестью заболевания выявлена для псориазного артрита ($OR = 2,37$; 95% CI: 1,16–4,83; $p = 0,018$) и курения ($OR = 2,72$; 95% CI: 1,03–7,20; $p = 0,044$), что отражает более чем двукратное увеличение шансов тяжелой формы при наличии этих факторов (Рисунок 3). В то же время наличие семейного анамнеза псориаза ассоциировалось со снижением вероятности тяжелой формы ($OR = 0,42$; 95% CI: 0,19–0,93; $p = 0,033$). Остальные включённые переменные не продемонстрировали убедительной связи с тяжестью заболевания, хотя для поражения волосистой части головы отмечалась тенденция к повышению риска ($OR = 2,79$; 95% CI: 0,76–10,23; $p = 0,12$). Дискриминационная способность модели составила $AUC = 0,713$; по результатам бутстрэп-оценки 95% CI составил 0,657–0,814. После поправки на оптимизм (optimism correction) AUC снизилась до 0,657, что соответствует умеренной способности модели различать тяжёлые и среднетяжелые формы. Калибровка модели была удовлетворительной (χ^2 Хосмера–Лемешоу = 7,66; $df = 8$; $p = 0,468$), что свидетельствует о хорошем соответствии между прогнозируемыми и фактически наблюдаемыми вероятностями (Рисунок 4).

Таблица 1 – Клинические и демографические характеристики пациентов со среднетяжелым и тяжёлым псориазом

Показатель	Средняя степень тяжести (n = 96)	Тяжелая степень (n = 94)	p-значение
Возраст, годы (Ме (LQ–HQ))	42 (36–53,2)	40,5 (32–53,8)	0,405
Продолжительность заболевания, годы (Ме (LQ–HQ))	17 (10–27)	18 (12–27,2)	0,939
ИМТ, кг/м ² (Ме (LQ–HQ))	27,9 ± 5,2	27,2 ± 5,2	0,370
Систолическое АД, мм рт. ст. (Ме (LQ–HQ))	125 (121–135)	127 (120–135)	0,739
Диастолическое АД, мм рт. ст. (Ме (LQ–HQ))	80 (80–90)	80 (80–90)	0,563
Пulseовое АД, мм рт. ст. (Ме (LQ–HQ))	45 (40–49,5)	45 (40–50)	0,840
Общий холестерин, ммоль/л (Ме (LQ–HQ))	4,8 (4,2–5,5)	4,7 (4,2–5,5)	0,917
ХС ЛПВП, ммоль/л (Ме (LQ–HQ))	1,4 (1,2–1,8)	1,4 (1,1–1,7)	0,520
Кардиоваскулярный риск (SCORE), % (Ме (LQ–HQ))	0,9 (0,0–6,4)	0,0 (0,0–6,7)	0,895
Пол n (%)	Ж: 29 (30,2) М: 67 (69,8)	Ж: 24 (25,5) М: 70 (74,5)	0,578
Лекарственный препарат			0,011*
Адалимумаб n (%)	15 (15,6)	13 (13,8)	
Апремиласт n (%)	18 (18,8)	16 (17)	
Этанерцепт n (%)	19 (19,8)	9 (9,6)	
Инфликсимаб n (%)	5 (5,2)	22 (23,4)	
Нетакимаб n (%)	10 (10,4)	10 (10,6)	
Секукинумаб n (%)	12 (12,5)	14 (14,4)	
Устекинумаб n (%)	17 (17,7)	10 (10,6)	
Псориатический артрит n (%)	30 (31,2)	43 (45,7)	0,057
Поражение волосистой части головы n (%)	84 (87,5)	90 (95,7)	0,065
Поражение кожных складок n (%)	12 (12,5)	21 (22,3)	0,110
Поражение ногтей n (%)	50 (52,1)	65 (69,1)	0,024*
Артериальная гипертензия/ИБС n (%)	25 (26)	25 (26,6)	1
Наследственность n (%)	27 (28,1)	22 (23,4)	0,563
Табакокурение n (%)	9 (9,4)	19 (20,2)	0,057
Употребление алкоголя n (%)	0	3 (3,2)	0,119

* – статистически значимые различия

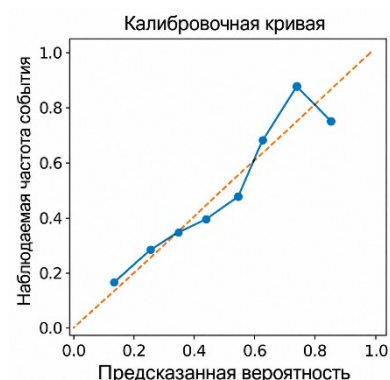
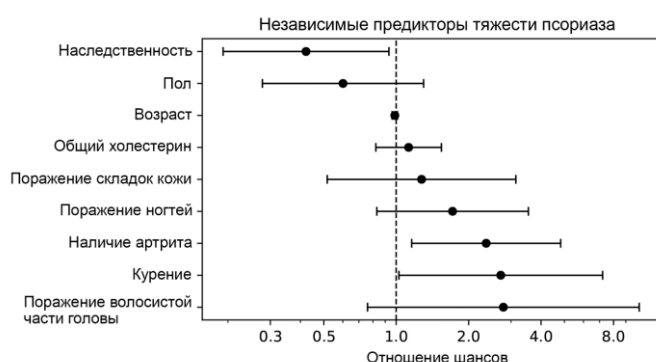


Рисунок 3 – Результаты многофакторной логистической регрессии. Отношения шансов (OR) и 95% доверительные интервалы (CI) для предикторов тяжёлой формы заболевания

Рисунок 4 – Дискриминационная способность модели

Значение клинических параметров как возможных предикторов ответа на терапию таргетными препаратами

К 16-й неделе терапии ингибитором ФНО- α (инфликсимаб), ингибитором субъединицы p40 IL12/23 (устекинумаб) и ингибитором IL17A (секукинумаб) была достигнута достаточно высокая эффективность (96,3%, 89% и 86% соответственно) (Таблица 2). Применение ингибиторов ФНО- α , этанерцепта и адалимумаба, а также ингибитора IL17A – нетакимаба к 16-й неделе терапии продемонстрировало меньшую эффективность (43%, 54% и 75% соответственно).

Таблица 2 – Эффективность терапии ГИБП пациентов к 16-й неделе

Группа терапии	Число пациентов, n (%)	Недостаточная эффективность PASI ≤ 50	Высокая эффективность PASI ≥ 75
Инфликсимаб	27 (17)	1 (3,7)	26 (96,3)
Адалимумаб	28 (18)	13 (46)	15 (54)
Этанерцепт	28 (18)	16 (57)	12 (43)
Секукинумаб	26 (17)	5 (19)	21 (80)
Нетакимаб	20 (13)	5 (25)	15 (75)
Устекинумаб	27 (17)	3 (11)	24 (89)
Итого	156 (100)	43 (28)	113 (72)

Исходные значения BSA между группами статистически значимо не различались ($p=0,065$), исходные значения PASI были выше в группе с хорошей эффективностью лечения на 23,5% ($p=0,014$) (Таблица 3). К 16-й неделе в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение показателей BSA и PASI, однако в группе с хорошим эффектом лечения оно было значительно более выраженным: BSA снизился до 0 в группе с хорошим ответом против 15 в группе с недостаточным ответом на терапию ($p<0,001$), PASI — до 0,3 против 8,7 ($p<0,001$).

Таблица 3 – Клинико-анамнестические показатели в зависимости от эффективности терапии (16 неделя терапии)

Показатель		Недостаточная эффективность PASI ≤50 (n =43)	Высокая эффективность PASI ≥75 (n= 113)
BSA исходный		23 (17 - 29)	27 (17 - 43) *
PASI исходный		17 (13 - 23)	21 (15 - 29) *
BSA 16 неделя		15 (8 - 20)	0 (0 - 5) *
PASI 16 неделя		8,7 (5,5 – 11,5)	0,3 (0,0 – 1,8) *
Возраст		47 (37 - 58)	42 (33 - 52)
Длительность заболевания		18 (13 - 27)	17 (12 - 27)
ИМТ		29,5 (27,7 – 33,0)	26,7 (23,2 – 29,6) *
Женский пол n (%)		13 / 30	31 / 27
Мужской пол n (%)		30 / 70	82 / 73
Наличие артрита, n (%)	Нет	28 / 65	72 / 64
	Да	15 / 35	41 / 36
Псориаз волосистой части головы, n (%)	Нет	3 / 7,0	10 / 8,8
	Да	40 / 93	103 / 91
Поражение складок, n (%)	Нет	33 / 77	95 / 84
	Да	10 / 23	18 / 16
Псориатическая ониходистрофия, n (%)	Нет	18 / 42	48 / 42
	Да	25 / 58	65 / 58
Артериальная гипертензия, n (%)	Нет	24 / 56	86 / 76 *
	Да	19 / 44	27 / 24 *
Наследственная предрасположенность, n (%)	Нет	30 / 70	88 / 78
	Да	13 / 30	25 / 22
Курение, n (%)	Нет	38 / 88	98 / 87
	Да	5 / 12	15 / 13
Употребление алкоголя, n (%)	Нет	42 / 98	111 / 98
	Да	1 / 2,3	2 / 1,8
Предшествующая терапия ГИБП, n (%)	Нет	30 / 70	87 / 77
	Да	13 / 30	26 / 23
Общий холестерин (ммоль/л)		4,85 (4,41 – 5,38)	4,82 (4,15 – 5,51)
ХС ЛПВП (ммоль/л)		1,29 (1,14 – 1,63)	1,8 (1,26 – 1,90) *
Индекс атерогенности		2,42 (1,71 – 3,23)	2,08 (1,43 – 2,99)
Категория АД, n (%)	Нормальное	0	4 / 3,5
	Высокое нормальное	0	3 / 2,7
	Степень АГ 1	31 / 72	80 / 71
	Степень АГ 2	12 / 28	26 / 23

* – статистически значимые различия

При анализе демографических характеристик установлено, что возраст пациентов в группе высокой эффективности терапии был ниже на 10,6%, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,069$), тогда как ИМТ был ниже на 9,5% и различия были значимыми ($p<0,001$). По длительности заболевания, полу, наличию псориатического артрита, поражению волосистой части головы, складок и ногтей статистически значимых

различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Среди сопутствующих состояний артериальная гипертензия чаще встречалась в группе с недостаточной эффективностью лечения (44% против 24%; $p=0,022$). Наследственная отягощенность, курение табака, употребление алкоголя и предшествующая терапия ГИБП между группами не различались ($p>0,05$). Уровень общего холестерина между группами не различался ($p=0,6$), уровень ХС ЛПВП был выше в группе с хорошим эффектом лечения на 14,7% ($p=0,017$). Индекс атерогенности имел тенденцию к снижению в группе с хорошим ответом (на 14,0%), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,055$). Распределение по степени артериальной гипертензии не различалось между группами ($p=0,4$).

Для выявления факторов, ассоциированных с эффективностью терапии, была построена многомерная модель логистической регрессии с последующим пошаговым отбором переменных на основе информационного критерия Акаике (AIC). В исходную модель включались все клинико-демографические и лабораторные показатели, после чего была получена более компактная модель, включающая четыре предиктора: артериальную гипертензию, отягощенную наследственность, индекс массы тела и уровень ХС ЛПВП (Рисунок 5). Статистически значимыми факторами оказались артериальная гипертензия ($p=0,035$) и ИМТ ($p=0,030$). Наличие артериальной гипертензии ассоциировалось со снижением вероятности достижения хорошего ответа на лечение ($OR=0,47$; 95% ДИ 0,18–1,18), высокий ИМТ также снижал вероятность благоприятного исхода ($OR=0,61$; 95% ДИ 0,37–0,96). Отягощенная наследственность ($p=0,151$) и уровень ХС ЛПВП ($p=0,110$) не достигали статистической значимости, однако наличие семейного анамнеза псориаза снижало шансы положительного ответа на терапию ($OR=0,42$; 95% ДИ 0,15–1,16), высокий уровень ХС ЛПВП повышал вероятность благоприятного исхода ($OR=1,28$; 95% ДИ 0,81–2,09) (Рисунок 5). Дискриминационная способность модели оценивалась с использованием ROC-анализа: площадь под ROC-кривой составила 0,721, что соответствует удовлетворительной прогностической способности модели (Рисунок 6). При оптимальном пороге вероятности, определённом по индексу Юдена (0,46), точность классификации составила 0,68, чувствительность — 0,68, специфичность — 0,70, а сбалансированная точность — 0,69. Таким образом, наличие артериальной гипертензии и повышенного ИМТ являются прогностически неблагоприятными признаками, ассоциированными с недостижением целевых показателей эффективности PASI ≥ 75 у пациентов с псориазом, получающих терапию ГИБП; тогда как уровень ХС ЛПВП и отягощенная наследственность имели вспомогательное прогностическое значение.

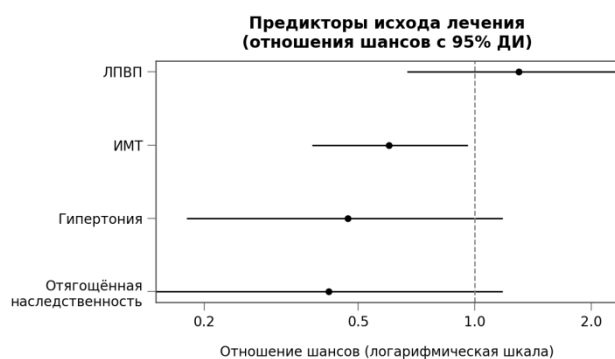


Рисунок 5 – Предикторы эффективности терапии на 16 неделе терапии по результатам логистической регрессии

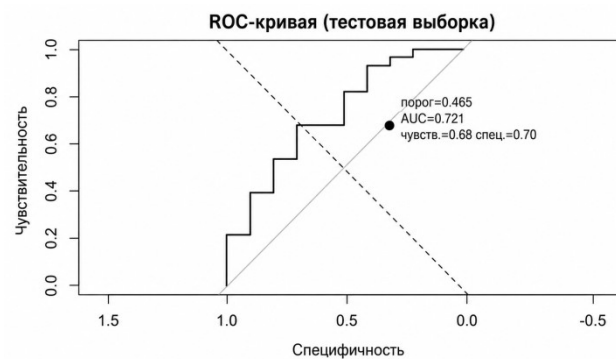


Рисунок 6 – Дискриминационная способность модели логистической регрессии

В дополнение к логистической регрессии для оценки относительной значимости клинико-демографических и лабораторных факторов был применён алгоритм машинного обучения Random Forest. Обучение модели проводилось с использованием 5-кратной перекрёстной проверки с применением метода SMOTE для коррекции дисбаланса классов. Оптимальные гиперпараметры подбирались на основе максимизации площади под ROC-кривой; в итоговой модели были выбраны параметры $mtry = 13$ и $splitrule = gini$. Несмотря на подбор оптимальных параметров, модель продемонстрировала умеренную прогностическую способность – при тестировании на независимой выборке площадь под ROC-кривой составила 0,71, что соответствует удовлетворительному качеству классификации. При стандартном пороге 0,5 точность модели составила 0,71, чувствительность – 0,79, специфичность – 0,50 и сбалансированная точность – 0,64. При использовании оптимального порога, определённого по индексу Юдена, наблюдалось повышение специфичности до 1,00 при снижении чувствительности до 0,43 (точность – 0,58, сбалансированная точность – 0,71). Анализ значимости переменных показал, что наибольший вклад в прогнозирование эффективности лечения вносит ИМТ (100%), далее следуют артериальная гипертензия (57,3%) и уровень ХС ЛПВП (53,2%) (Рисунок 7). Умеренный вклад также вносили отягощённая наследственность (29,5%), длительность заболевания (29,3%), возраст (29,1%) и уровень общего холестерина (24,7%). Остальные клинические параметры имели существенно меньшую прогностическую значимость (менее 10), включая предшествующую терапию ГИБП (9,2%), поражение ногтей (7,7) %, складок (6,8%) и пол (6,5%).

Таким образом, применение алгоритма Random Forest подтверждает результаты логистической регрессии: важную роль значений ИМТ, наличия артериальной гипертензии и уровня ХС ЛПВП в прогнозировании эффективности терапии ГИБП.

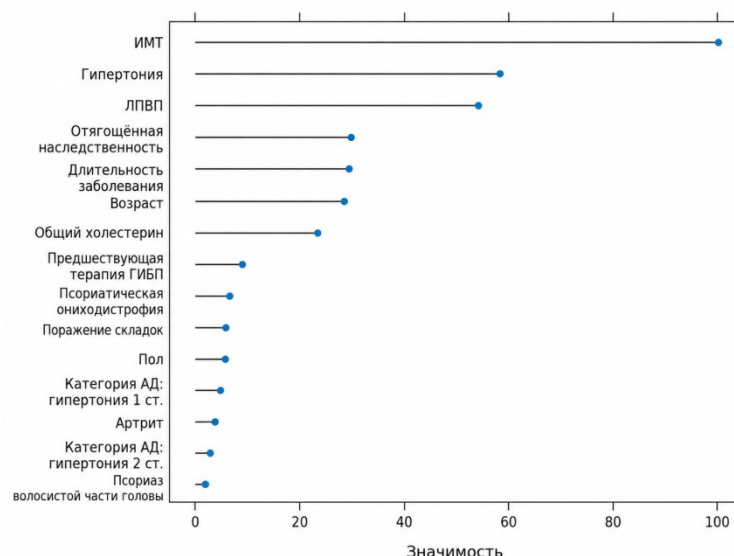


Рисунок 7 – Предикторы эффективности лечения в модели Random Forest на 16 неделе терапии

Для подтверждения устойчивости выявленных предикторов был дополнительно применён метод регуляризованной логистической регрессии LASSO. Модель обучалась с использованием 5-кратной перекрёстной проверки, при этом оптимальное значение параметра регуляризации выбиралось по правилу «1 стандартной ошибки» (λ_{1se}), что позволило получить наиболее простую и интерпретируемую модель. В результате отбора переменных в итоговую модель вошёл только один предиктор – ИМТ. Увеличение ИМТ было статистически значимо связано со снижением вероятности достижения хорошего ответа на лечение ($OR = 0,90$; 95% ДИ 0,82–0,98; $p=0,013$). Дискриминационная способность модели была сопоставима с другими подходами: площадь под ROC-кривой составила 0,71. При оптимальном пороге вероятность точность классификации достигала 0,74, чувствительность – 0,75, специфичность – 0,70, а сбалансированная точность – 0,73.

Таким образом, применение LASSO подтвердило ключевую роль ИМТ как наиболее устойчивого и значимого предиктора эффективности терапии, что согласуется с результатами логистической регрессии и модели СЛ (Random Forest).

К 26 неделе терапии апремиластом высокая эффективность была достигнута у 14 пациентов, недостаточная у 20. Статистически значимые различия между группами выявлены только для показателя «продолжительность заболевания/возраст» ($p = 0,048$), тенденция к статистической значимости – для ХС ЛПВП ($p = 0,086$) и наличия псориатического артрита ($p = 0,08$). Для построения модели логистической регрессии использовались наиболее стабильные переменные: ХС ЛПВП, «продолжительность заболевания/возраст» и наличие псориатического артрита. Повышенный уровень ХС ЛПВП ассоциировался с увеличением вероятности достижения высокой эффективности терапии

(OR = 1,51; коэффициент = 0,412), как и наличие псориатического артрита (OR = 1,99; коэффициент = 0,687). Дискриминационная способность модели, оценённая методом LOOCV, составила: AUC = 0,686.

Определение содержания цитокинов в крови больных псориазом

Клинико-лабораторные соответствия цитокиновых профилей тяжести псориаза и наличию псориатического артрита

Анализ проведен на выборке 113 больных псориазом в возрасте от 19 до 80 лет (средний возраст $46,2 \pm 13,8$ года), в том числе 78 (69%) мужчин и 35 (31%) женщин. Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 3,0 до 55,0 лет (медиана 17,0 (11,0-26,0) лет). Значения PASI варьировали в диапазоне от 10,1 до 64,2 баллов, в среднем составляя $22,8 \pm 11,9$ балла; индекс BSA от 10,0 до 97,0 (в среднем $31,8 \pm 20,9$); sPGA от 2,0 до 5,0 (в среднем $2,8 \pm 0,85$). Среднетяжелая степень псориаза констатирована у 58 (51,3%) и тяжелая у 55 (48,7%) пациентов. Псориатический артрит был диагностирован у 41 (36,3%) пациента (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели клинического обследования больных среднетяжелым и тяжелым псориазом

Показатель	Степень тяжести заболевания	
	среднетяжелая (n=58)	тяжелая (n=55)
Пол (м/ж), n	34/24	44/11
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	$49,30 \pm 13,28$	$43,09 \pm 13,88$
PASI, (M $\pm$ SD)	$14,18 \pm 2,92$	$31,92 \pm 10,98$
BSA, (M $\pm$ SD)	$19,37 \pm 6,51$	$44,54 \pm 23,12$
sPGA (баллы)	$2,14 \pm 0,35$	$3,42 \pm 0,71$
Псориатический артрит, n (%)	17 (31)	24 (41)

Выявлены прямые корреляции слабой и средней силы индексов PASI ($r=0,202$, $p=0,031$) и BSA ($r=0,31$, $p=0,001$) с наличием псориатического артрита. Интересно отметить, что доля встречаемости псориатического артрита находилась в прямо пропорциональной зависимости от показателей sPGA (Рисунок 8 А, Б, В).

Доля образцов плазмы крови, в которых концентрация соответствующих цитокинов находилась в пределах порога чувствительности прибора, колебалась от min (ИФγ – 2,7%) до max (ICAM-1; CD40L – 100%) (Таблица 5).

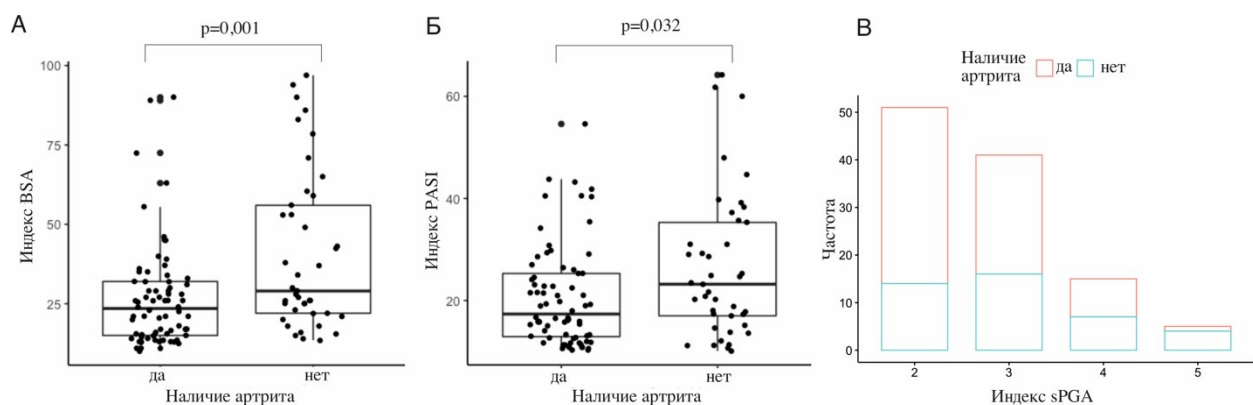


Рисунок 8 – Различия в показателях клинических индексов тяжести псориаза в зависимости от наличия псориатического артрита

Таблица 5 – Концентрации цитокинов, молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54) и лиганда CD40L (CD154) в плазме крови больных псориазом

Показатель, пг/мл	Доля образцов плазмы крови (%), с присутствием соответствующих цитокинов	Диапазон значений (мин – макс) в образцах с ненулевым присутствием цитокинов	Средние значения в образцах с ненулевым присутствием цитокинов
IL-1 α	3,5	0,04– 2,93	1,65
IL-1 β	12,4	0,01– 0,57	0,23
IL- 4	52,2	3,71 – 1122,96	69,19
IL-6	15,9	0,21 – 372,10	61,8
L-10	31,0	0,6 - 32033	31,58
IL -11	7,1	0,3 – 2,31	1,46
IL 12	44,2	0,34 – 27,53	3,64
IL-17A	7,3	1- 53,48	12,4
IL-17F	46,9	9– 348,18	122,55
IL- 0	30,1	0,55 – 156,3	23,99
IL -21	17,7	9–366,11	126,33
IL- 22	39,8	0,3– 542,78	32,05
IL-23	18,6	0,71– 173,34	71,42
IL-25	47,8	0,04– 11,19	3,07
IL-31	90,3	2,93– 885,01	213,05
IL-33	50,4	11,05- 1419,50	154,6
TNF α	8,2	0,54– 5,09	2,34
ИФ γ	2,7	0,62– 49,58	19,03
ICAM-1(CD54)	100	4,18– 878,4	282,53
CD40L (CD154)	100	14,58– 11266,87	648,78

При разделении пациентов по степени тяжести (среднетяжелый (n=58) и тяжелый (n=55) по PASI) выявлены значимые различия в уровнях IL-20, IL-22 и IL-12 между группами (Рисунок 9 А, Б, В).

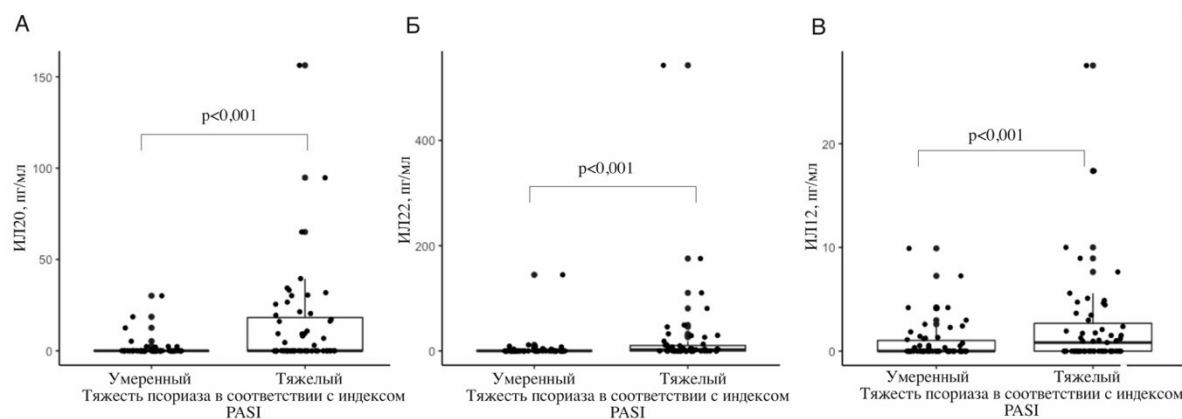


Рисунок 9 – Различия уровней IL-20 (А), IL-22 (Б) и IL-12 (В) в плазме крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза (в соответствии с индексом PASI)

Для оценки роли цитокинов в развитии псориатического артрита сравнили три модели: CART, случайный лес (RF) и обобщенные линейные модели (GLM). По результатам анализа точности и ROC-кривых лучшей оказалась модель RF (точность: RF = 0,6736; CART = 0,629; GLM = 0,584). Модель классифицировала цитокины по их важности и обучалась на 500 деревьях решений с 10-кратной кросс-валидацией (пакет «gpart», mtry = 2). Наибольшую значимость из всех проанализированных цитокинов в развитии у пациентов псориатического артрита имеет IL-6. Подтверждением данного факта служили и значимые различия в уровне IL-6 сыворотки крови пациентов с псориазом в зависимости от наличия/отсутствия артрита (Рисунок 10).

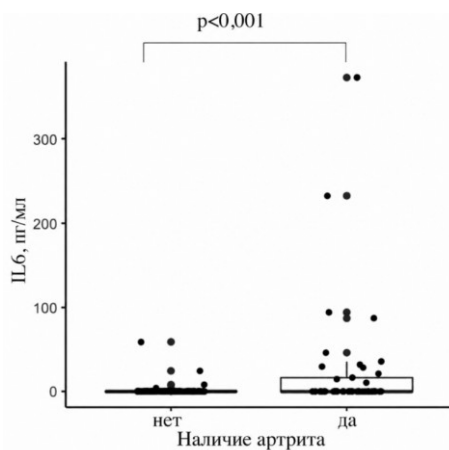


Рисунок 10 – Различия уровня IL-6 в зависимости от наличия псориатического артрита

Выявлены многочисленные положительные и отрицательные взаимосвязи между исследуемыми цитокинами, свидетельствующие о достаточно высокой коллинеарности показателей в виде сформированной «цитокиновой сети». Структура цитокиновых сетей представлена двумя независимыми корреляционными плеядами (Рисунок 11А, Б). Первая – ось «IL-1 β – TNF α – IL-17A», влияет на IL-20 и IL-22, коррелирующих с тяжестью заболевания (PASI, BSA и sPGA). Выявлены корреляции средней силы IL-20 с BSA ($r=0,552$,

$p < 0,001$) и PASI ($r = 0,516$, $p < 0,001$). Во второй корреляционной плеяде, сформированной IL-21, IL-23, IL-25, IL-17F, IL-31, IL-33, IL-4 и IL-10, не выявлена ассоциация с клиническими индексами тяжести заболевания.

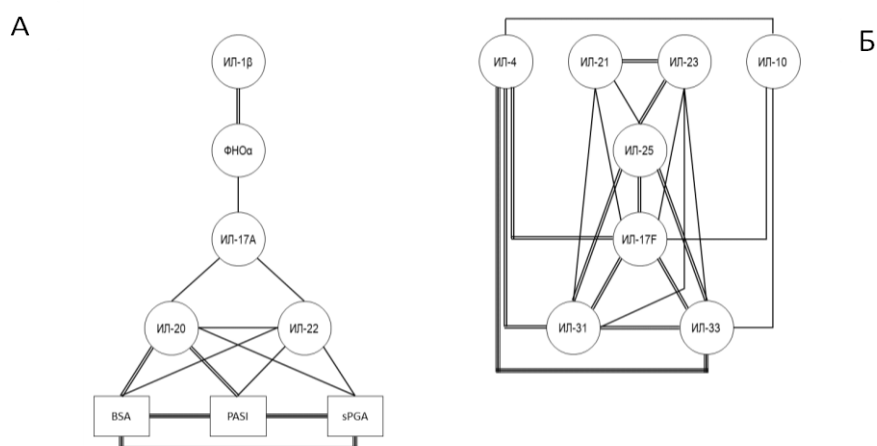


Рисунок 11 – Корреляционные плеяды, отражающие структуру цитокиновых сетей (А, Б) при псориазе и их связь с тяжестью заболевания (PASI, BSA и sPGA). Сила связи 0,3-0,5 отмечена одинарной линией, от $\geq 0,5$ до 0,7 – двойной линией, $\geq 0,7$ – тройной линией

Таким образом, показано наличие прямой корреляции уровня ИЛ-20 и ИЛ-22 крови со степенью тяжести псориаза, а ИЛ-6 — с псориатическим артритом.

Взаимосвязь уровня цитокинов крови с эффективностью терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4-го типа апремиластом

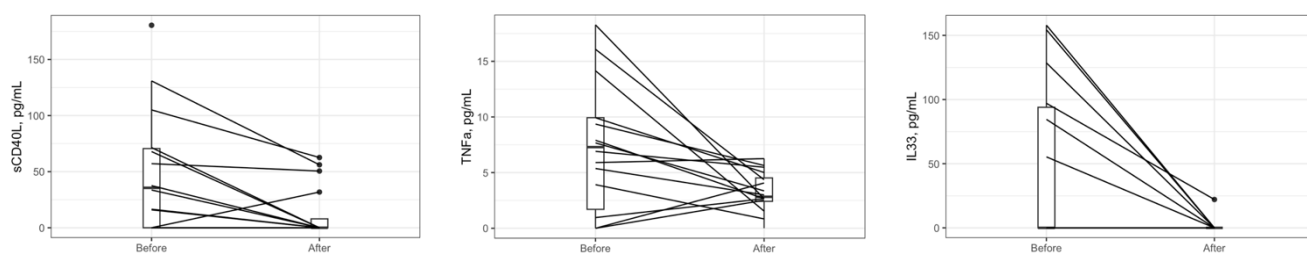
Из всех исследованных цитокинов наиболее высокое количественное содержание в образцах плазмы крови больных псориазом до начала терапии наблюдалось в отношении IL-31, IL-33, sCD40L, IL-17F и IL-22 (Таблица 6).

Таблица 6 – Уровни цитокинов до и после лечения (26 неделя) апремиластом

Показатель, пг/мл	Исходно (n=14)	После терапии (n=14)	p value
IL-4	0 (0-18,02)	6,46 (0-20,39)	0,812
IL-6	0,64 (0-2,66)	0,09 (0-0,84)	0,083
IL-10	0 (0-8,33)	0 (0-0)	0,589
IL-17A	2,68 (0-6,59)	0 (0-0)	0,075
IL-17F	25,36 (0,90-48,91)	0 (0-20,125)	0,363
IL-21	0 (0-0)	22,71 (0-39,49)	0,286
IL-22	12,55 (1,2-35,21)	0,1 (0-9,99)	0,131
IL-23	9,09 (0-56,21)	0 (0-0,45)	0,183
IL-31	158,44 (7,91-313,42)	218,37 (0-271,43)	0,442
IL-33	0 (0-93,96)	0 (0-0)	0,036*
IFNg	2,02 (0-7,54)	0 (0-0)	0,107
sCD40L	25,13 (0-65,24)	0 (0-23,89)	0,019*
TNF-a	7,29 (4,28-9,79)	3,18 (2,66-4,85)	0,028*

Данные представлены как медиана и диапазон. * $p < 0,05$

К 26-й неделе терапии статистически значимые различия уровня цитокинов крови в процессе лечения апремиластом получены только для sCD40L TNF-а и IL-33 ($p=0,019$ $p=0,028$ и $p=0,036$; соответственно) (Таблица 6, Рисунок 12 А, Б, В).



А Б В
Рисунок 12 – Динамика sCD40L (А), TNF-а (Б), и IL-33 (В) крови пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом к 26 неделе терапии апремиластом

Статистически значимых различий между группами с высокой ($PASI \geq 75$) и недостаточной эффективностью ($PASI \leq 50$) терапии до и после окончания терапии в уровне исследуемых цитокинов не наблюдалось (Таблица 7). Более высокий уровень sCD40L выявлен при недостаточной эффективности терапии на 26-й неделе (Рисунок 13). Не выявлено значимых корреляций между уровнем цитокинов крови и показателями PASI как исходно, так и на 26-й неделе терапии.

Таблица 7 – Динамика уровня цитокинов крови при лечении ампремиластом в зависимости от эффективности терапии

Показатель, пг/мл	Исходно			После терапии (26 неделя)		
	PASI ≥ 75 (n=7)	PASI ≤ 50 (n=11)	p value	PASI ≥ 75 (n=7)	PASI ≤ 50 (n=9)	p value
IL-4	0 (0-7,99)	9,33 (0-24,24)	0,213	0 (0-19,33)	6,46 (0-15,72)	0,862
IL-6	1,28 (0-2,76)	0 (0-2,59)	0,584	0,76 (0,13-1,41)	0 (0-0,1)	0,082
IL-10	0 (0-0)	1,05 (0-11,69)	0,149	0 (0-0)	0 (0-0)	0,381
IL-17A	0 (0-5,09)	2,93 (0-8,67)	0,393	0 (0-1,51)	0 (0-0)	0,407
IL-17F	24,16 (0-39,50)	31,03 (4,39-55,8)	0,384	6,035 (0-22,98)	0 (0-9,595)	0,602
IL-21	0 (0-0)	0 (0-38,69)	0,455	27,88 (0-33,82)	7,905 (0-52,27)	1
IL-22	0 (0-16,97)	21,33 (5,94-43,00)	0,14	0,1 (0-6,16)	0,25 (0-19,93)	0,822
IL-23	32,96(0-51,95)	0 (0-39,32)	0,594	0,3 (0-31,73)	0 (0-0)	0,225
IL-25	0 (0-0)	0 (0-0,98)	0,163	0 (0-0)	0 (0-0)	0,381
IL-31	78,12(0-238,62)	239,56 (15,81-488,49)	0,433	105,86 (0-272,17)	225,02 (0-290,25)	0,783
IL-33	0 (0-42,27)	19,72 (0-112,83)	0,455	0 (0-0)	0 (0-0)	0,381
IFN- γ	0 (0-2,36)	6,22 (0-12,41)	0,146	0 (0-0)	0 (0-1,47)	0,170
sCD40L	0 (0-52,74)	57,16 (16,27-88,26)	0,196	0 (0-0)	15,93 (0-51,97)	0,032
TNF-a	5,9 (1,96-7,41)	9,36 (3,165-11,48)	0,275	2,32 (1,37-3,37)	3,72 (2,915-4,52)	0,102

Данные представлены как медиана и диапазон.

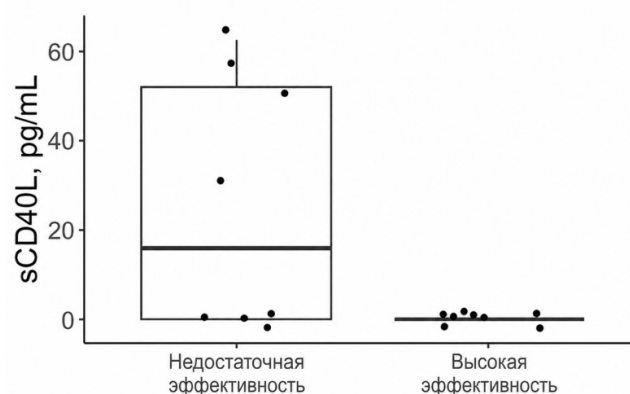


Рисунок 13 – sCD40L крови на 26-й неделе терапии апремиластом в группах с различной эффективностью

Таким образом, значимых цитокинов, которые могли бы служить надежными предикторами эффективности лечения апремиластом, выявить не удалось.

Взаимосвязь уровня цитокинов крови с эффективностью терапии блокаторами ФНО-α

Через 16 недель терапии у 11 пациентов (41%), получавших этанерцепт, у 14 пациентов (52%), получавших адалимумаб, и у 26 пациентов (96%), получавших инфликсимаб, показатель PASI составил ≥ 75 . В целом, положительный эффект лечения ($PASI \geq 75$) наблюдался у 51 пациента (63%), тогда как у 30 пациентов (37%) наблюдалась низкая эффективность или отсутствие эффекта ($PASI \leq 50$) (Таблица 8). Не выявлено существенных различий между группами с высокой и недостаточной эффективностью терапии, за исключением IL-20 (Таблица 9).

Таблица 8 – Данные пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, получавших лечение селективными ингибиторами ФНО-α и оценка эффективности ингибиторов ФНО-α на 16-й неделе

Показатель	Общая группа (n = 81)	Этанерцепт (n = 27)	Адалимумаб (n = 27)	Инфликсимаб (n = 27)
Возраст, годы (M±SD/m)	46,52 ± 13,69/1,53	51,15 ± 14,46/2,78	48,12 ± 13,63/2,67	40,48 ± 10,93/2,10
ИМТ, кг/м ² (M±SD/m)	27,72 ± 4,8/0,57	27,99 ± 4,53/0,92	28,43 ± 4,62/0,98	26,89 ± 5,28/1,08
Показатель PASI (Me (LQ– HQ))	21,0 (13,6–29,0)	15,8 (12,55–21,55)	19,8 (12,41–24,6)	29,2 (22,95–42,5)
BSA (Me (LQ– HQ))	25,5 (16,0–37,0)	20 (14,5–26,5)	23 (15,5–28,5)	45 (27,5–68)
sPGA (M±SD/m)	2,79 ± 0,89/0,10	2,41 ± 0,57/0,11	2,56 ± 0,65/0,12	3,41 ± 1,05/0,20
Степень тяжести псориаза до начала лечения				
Средняя (n)	38	19	14	5
Тяжелая (n)	43	8	13	22
Эффективность терапии				
(PASI ≥ 90) (n)	45	7	13	25
(PASI ≥ 75) (n)	6	4	1	1
(PASI ≤ 50) (n)	30	16	13	1

Таблица 9 – Уровни цитокинов в крови больных среднетяжелым и тяжелым псориазом до начала и на 16-й неделе терапии ингибиторами ФНО-α в группах с различной эффективностью терапии (показаны только ненулевые значения)

Показатель, пг/мл	Исходно			После терапии ингибиторами ФНО-α		
	Общая группа (n = 81)	PASI ≥ 75 (n = 51)	PASI ≤ 50 (n = 30)	Общая группа (n = 81)	PASI ≥ 75 (n = 51)	PASI ≤ 50 (n = 30)
IL-1a	0,49 (0,27–1,66)	0,49 (0,27–1,66)	HA (HA-HA)	5,76 (4,38–6,08)	1,04 (1,04–1,04)	5,92 (5,415–7,61)
IL-16	0,22 (0,07–0,39)	0,19 (0,07–0,37)	0,27 (0,14–0,37)	0,2 (0,145–0,25)	0,22 (0,07–0,25)	0,19 (0,15–0,25)
IL-4	34,40 (19,03–48,32)	34,4 (19,03–51,44)	35,34 (26,61–48,32)	13,47 (5,6–41,04)	26,41 (6,77–45,91)	7,86 (5,21–25,29)
IL-6	26,83 (9,92–37,93)	30,58 (20,79–37,93)	14,54 (7,02–37,47)	4,14 (1,68–5,10)	2,09 (1,68–6,71)	4,37 (0,94–5,03)
IL-10	15,24 (4,45–36,52)	11,63 (4,27–37,29)	20,48 (10,77–23,37)	15,89 (3,26–22,59)	4,845 (2,195–20,10)	19,955 (13,137–22,59)
IL-11	1,48 (0,98–1,95)	1,72 (1,19–2,00)	0,98 (0,98–0,98)	2,88 (1,12–3,37)	3,32 (3,27–3,37)	1,59 (0,5–3,79)
IL-12	2,01 (1,19–4,30)	1,93 (1,22–3,56)	2,98 (1,19–4,72)	2,12 (1,03–3,78)	2,06 (1,11–3,88)	2,18 (0,88–3,78)
IL-17A	4,30 (1,47–8,45)	6,8 (4,30–14,86)	1,36 (1,18–5,18)	2,27 (0,57–3,57)	2,37 (2,32–4,11)	0,73 (0,43–3,09)
IL-17 F	109,08 (55,21–177,06)	67,66 (39,76–177,06)	111,03 (67,66–177,06)	21,62 (12,09–27,09) *	21,48 (11,16–21,92)	25,51 (14,63–29,24)
IL-20	16,17 (8,03–28,4)	17,84 (10,46–30,23)	6,83 (3,81–15,42) ¶	7,92 (6,38–11,63)	8,16 (7,64–11,75)	7,64 (5,64–11,59)
IL-21	52,22 (37,44–196,15)	52,26 (31,77–120,34)	52,22 (37,44–192,29)	19,39 (13,49–30,57)	22,91 (9,85–35,26)	19,39 (18,82–19,95)
IL-22	7,64 (3,34–22,17)	5,5 (3,34–28,98)	8,32 (4,42–10,88)	2,52 (0,64–25,89)	1,29 (0,25–21,76)	3,75 (2,26–21,02)
IL-23	72,49 (72,49–72,49)	72,49 (72,49–72,49)	72,49 (56,62–97,70)	2,24 (2,24–2,24)	2,24 (2,24–2,24)	HA (HA-HA)
IL-25	2,78 (0,60–4,13)	2,21 (0,50–4,13)	4,13 (0,91–4,59)	0,38 (0,18–1,17)	0,475 (0,26–0,87)	0,38 (0,14–1,27)
IL-31	168,77 (70,401–310,04)	137,09 (56,39–293,38)	240,71 (137,09–327,88)	45,15 (24,51–81,16) *	34,23 (23,35–64,89) *	45,61 (25,93–81,18) *
IL-33	108,57 (75,93–151,24)	101,96 (66,78–119,62)	140,86 (108,57–168,7525)	23,39 (9–86,15)	18,37 (12,76–33,79)	47,025 (8,3–139,86)
TNF-α	1,04 (1,00–3,41)	2,21 (1,03–4,61)	1 (0,98–1,02)	4,61 (2,22–9,02)	4,07 (2,37–10,17)	4,96 (1,80 5–7,38)
IFN-γ	28,25 (17,58–38,91)	49,58 (49,58–49,58)	6,91 (6,91–6,91)	17,02 (6,50–33,69)	27,75 (13,81–49,82)	8,8 (5,495–18,85)
ICAM1	261,27 (204,53–325,78)	254,8 (203,01–328,95)	268,57 (214,70–310,18)	318,34 (243,83–405,8) *	360,23 (256,97–456,49)	311,47 (241,98–366,46) *
sCD40L	44,14 (187,17–814,97)	431,05 (190,24–819,05)	466,01 (187,36–757,00)	226,01 (57,1–475,39) *	129,07 (49,19–465,74) *	306,44 (85,11–509,61) *
VEGF	99,66 (49,48–205,25)	92,67 (53,02–213,32)	110,98 (28,37–198,12)	65,41 (26,57–131,6) *	51,27 (12,66–101,02) *	73,33 (30,24–139,13) *

* – различия значимы по сравнению с уровнем до начала лечения (выделено жирным шрифтом)

¶ различия значимы по сравнению с группой с положительным эффектом (выделено жирным шрифтом)

Таким образом, исходный уровень IL-20 в группе с высокой эффективностью значительно (в 2,61 раза) превышал уровни, наблюдаемые в группе с недостаточной эффективностью (p = 0,045). Терапия ингибиторами ФНО-α привела к значительному (2,2-кратному) снижению уровня IL-20 в группе с высокой эффективностью, тогда как у пациентов с недостаточной эффективностью концентрация IL-20 осталась неизменной.

Попарное сравнение уровня цитокинов до и после терапии продемонстрировало статистически значимое снижение IL-17F ($p = 0,008$), IL -31 ($p < 0,001$), sCD40L ($p < 0,001$), и VEGF ($p < 0,001$), и увеличение ICAM1 ($p = 0,002$). В то же время изменения уровней IL-31, sCD40L и VEGF наблюдались у всех пациентов независимо от ответа на лечение, уровни ICAM1 демонстрировали изменения только в группе с недостаточной эффективностью.

При анализе изменения (Δ) исследуемых цитокинов при лечении ингибиторами ФНО- α выявлены различия между группами недостаточной и высокой эффективности для TNF-а ($p=0,034$) и IL-20 ($p=0,046$) – медианные значения Δ были выше в группе с недостаточной эффективностью – 2,73 против 0,45 в отношении TNF-а и 5,64 против 0 в отношении IL-20 (Рисунок 14 А, Б).

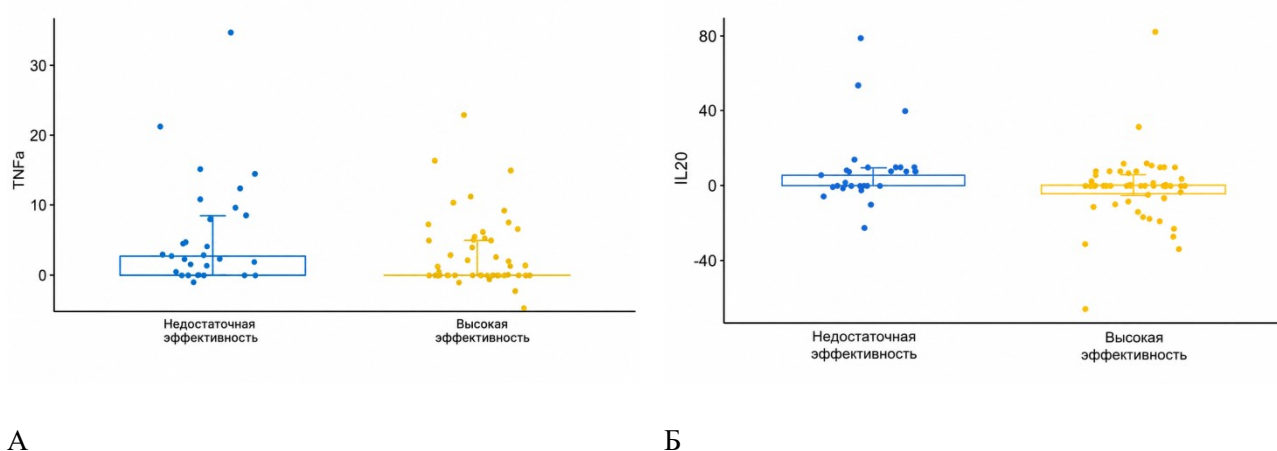


Рисунок 14 – Изменение уровня (Δ) TNF α (А) и IL -20 (Б) при лечении ингибиторами ФНО- α в группах с высокой и недостаточной эффективностью терапии

Сравнительный анализ уровней цитокинов в зависимости от используемого препарата

С помощью критерия Краскала-Уоллиса выявлено статистически значимое различие в уровнях VEGF между препаратами, применявшимися до и после лечения. При последующих попарных сравнениях, скорректированных с учетом множественных сравнений, выявлены различия в концентрациях VEGF между группами, получавшими этанерцепт и инфликсимаб, до ($p = 0,045$) и после лечения ($p = 0,012$). При сравнении изменений уровня (Δ) VEGF (Рисунок 15) различий выявлено не было, что свидетельствует о сопоставимых изменениях во время лечения различными препаратами. Уровень TNF- α существенно различался только после лечения ($p < 0,001$), особенно между группами, получавшими этанерцепт и инфликсимаб ($p = 0,005$) и в группах, получавших этанерцепт и адалимумаб ($p < 0,001$). Несмотря на это, группа, получавшая этанерцепт, продемонстрировала наихудший показатель эффективности лечения, сопровождавшийся повышением уровня TNF- α после терапии. Кроме того, изменения уровня TNF- α заметно различались по сравнению с двумя другими препаратами (Рисунок 16).

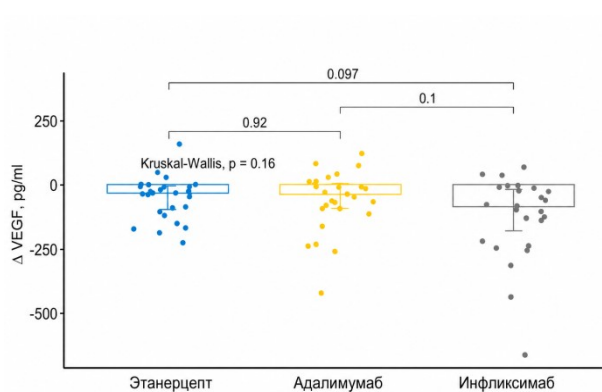


Рисунок 15 – Изменения (Δ) VEGF в процессе лечения в зависимости от используемого препарата

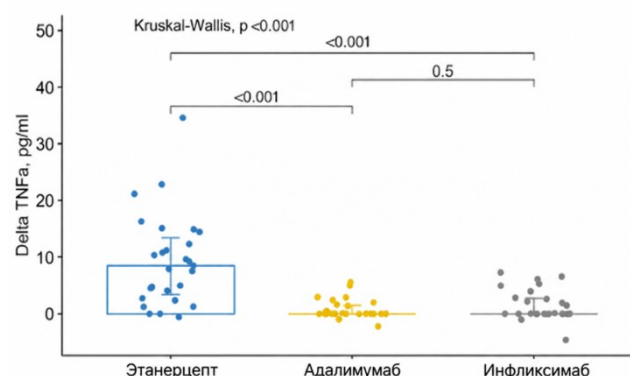


Рисунок 16 – Изменения уровня TNF- α (Δ) TNF- α) в процессе лечения в зависимости от используемого препарата

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от эффективности терапии этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом не было выявлено значимых цитокинов, которые могли бы служить надежными предикторами эффективности лечения конкретным препаратом. В связи с этим был проведен соответствующий анализ предикторной роли цитокинового профиля крови всей совокупности пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО- α . Для осуществления поиска предикторов эффективности лечения было проведено описание имеющихся данных методом построения дерева решений (CART) на основе рекурсивной разбивки всего объема данных. Если исходный уровень VEGF ≥ 32 пг/мл в комбинации с IL-17F < 26 пг/мл, то с 83% вероятностью наблюдается высокая эффективность терапии, а при уровне VEGF < 32 пг/мл с вероятностью 38% будет наблюдаться недостаточная эффективность терапии (Рисунок 17).

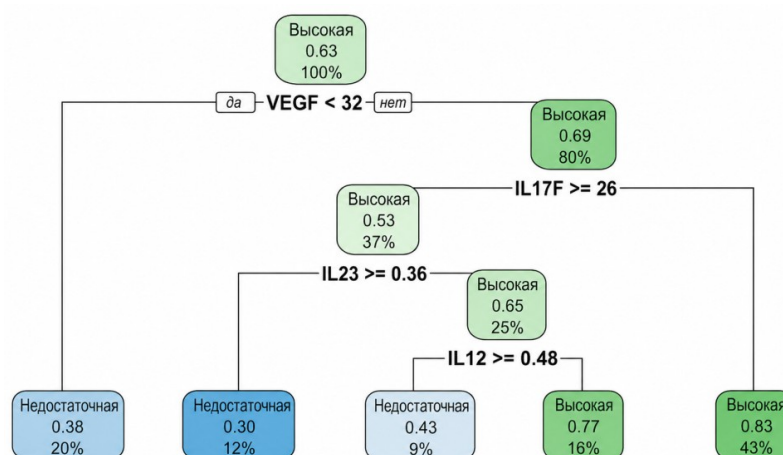


Рисунок 17 – Дерево решений прогноза эффективности терапии ингибиторами ФНО- α

Для дальнейшего анализа предикторной роли цитокинов в исходе лечения ингибиторами ФНО α была применена модель случайного леса (СЛ). После предварительной обработки данных весь набор данных был разделен на обучающую (80%) и тестовую (20%)

выборки, и была построена модель СЛ. Точность итоговой модели = 0,63, специфичность = 0,80 и чувствительность = 0,33. Площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,968, что было расценено как хороший результат (Рисунок 18).

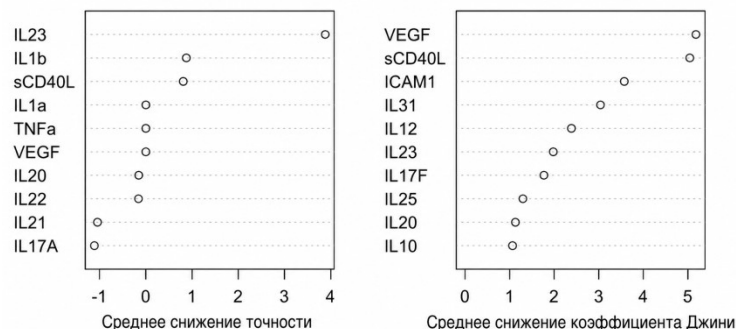
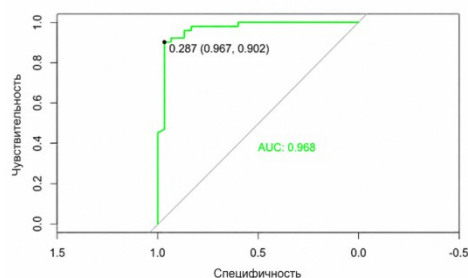


Рисунок 18 – Площадь под ROC-кривой в модели СЛ

Рисунок 19 – Десять наиболее значимых переменных для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами ФНО- α , оцененных по среднему снижению коэффициента Джини и среднему снижению точности. Модель со всеми препаратами

По результатам модели СЛ было получено 10 значимых переменных при этом наиболее важные предикторы расположены в верхней части графика (Рисунок 19). Наиболее значимыми переменными оказались IL-23, исходя из точности среднего снижения (критерий MeanDecreaseAccuracy), в то время как VEGF и sCD40L были определены как важные предикторы, исходя из среднего снижения коэффициента Джини (MeanDecreaseGini). Для проверки предикторной значимости данных цитокинов в эффективности терапии ингибиторами ФНО- α из данной модели были исключены показатели группы «инфликсимаб», поскольку эффективность его применения уже к 16-й неделе терапии составила 96% (неэффективность у 1 из 27 пациентов). Данная модель RF показала ещё большую дискриминационную способность, поскольку площадь под ROC-кривой составила 0,985 (Рисунок 20). Точность и чувствительность модели увеличились до 0,7 и 0,80 соответственно, а специфичность сохранилась на уровне 0,80. Важно отметить, что основные предикторы эффективности терапии ингибиторами ICAM1, VEGF и sCD40L сохранили свою превалирующую роль (Рисунок 21).

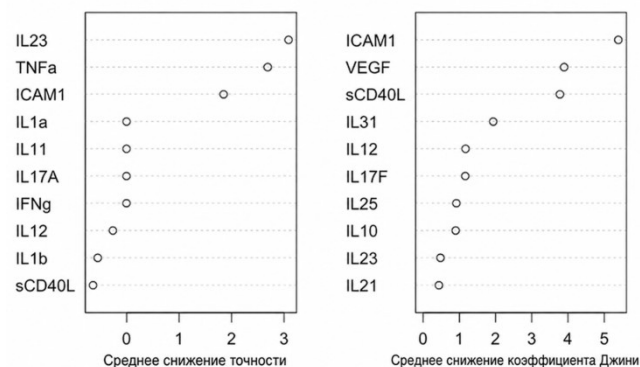
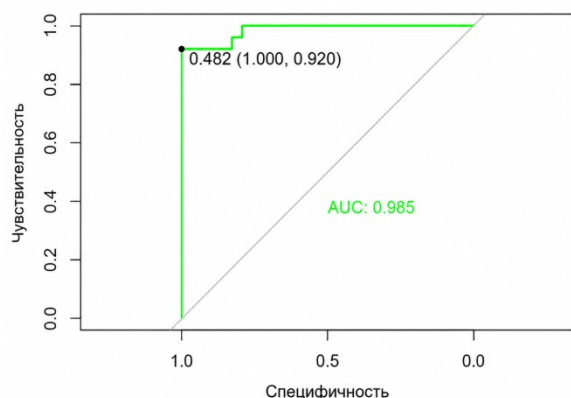


Рисунок 20 – Площадь под ROC-кривой в модели СЛ (без инфликсимаба)

Рисунок 21 – Десять наиболее значимых переменных для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами ФНО-α, оцененных по среднему снижению коэффициента Джини и среднему снижению точности. Модель без инфликсимаба

Ассоциации экспрессии генов, отвечающих за выработку цитокинов в очагах поражения с параметрами эффективности терапии

Экспрессия генов цитокины кожи у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом при терапии апремиластом

Исходно в очагах псориаза наблюдалось значительная активация экспрессии генов *IFN γ* , *IL1 β* , *IL12B*, *IL17A*, *IL-17F*, *IL20*, *IL21* и *IL22*, менее значительное увеличение экспрессии *STAT1* и *IL23A*, и снижение - *GLIS1*. К 26-неделе терапии апремиластом отмечалась статистически значимое снижение ранее повышенной экспрессии генов *IFN γ* , *IL1 β* , *IL12B*, *IL17A*, *IL-17F*, *IL20*, *IL21*, *IL22*, *STAT1* и *IL23A*. При этом ранее сниженная экспрессия гена *GLIS1*, а также нормальный уровень экспрессии гена *TNF* в образцах пораженной кожи на фоне терапии апремиластом повысились.

В группах с высокой и недостаточной эффективностью терапии был проведен сравнительный анализ относительной экспрессии изучаемых генов после 26 недель терапии апремиластом. У пациентов с псориазом после лечения апремиластом в зависимости от эффективности терапии наблюдались статистически значимые различия в экспрессии генов *IL1 β* , *IL6* и *IL17F* (Таблица 10). При этом, несмотря на значимость различий (5-11 кратных), уровень экспрессии данных генов не превышал соответствующие значения в группе недостаточной эффективности терапии, или был существенно ниже – при высокой эффективности терапии.

Таким образом, исходно повышенная экспрессия генов *IFN γ* , *IL1 β* , *IL12B*, *IL17A*, *IL-17F*, *IL20*, *IL21* и *IL22*, *STAT1* и *IL23A*, в пораженной коже пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом снизилась к 26-неделе терапии апремиластом независимо от

эффективности терапии. При этом в группе с высокой эффективностью терапии снижение было более выраженным (за исключением *GLIS1* – где наблюдалось повышение исходно сниженного уровня). Особенно в отношении *IL1 β* , *IL6* и *IL17F*, которые, могут рассматриваться в качестве молекулярных маркеров эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 типа апремиластом.

Таблица 10 – Относительная экспрессия генов цитокинов и факторов транскрипции в пораженной коже пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом с хорошей и недостаточной эффективностью терапии апремиластом на 26-й неделе

Ген	Высокая эффективность PASI $\geq$ 75	Недостаточная эффективность PASI $\leq$ 50	ROC-кривая AUC и p-value
<i>IFNγ</i>	0,23 (0,02-3,6)	0,38 (0,13-2,1)	0,563 (P=0,703)
<i>IRF3</i>	0,8 (0,15-4,96)	1,12 (0,64-2,55)	0,672 (P=0,243)
<i>GLIS1</i>	1,46 (0,005-176)	1,74 (0,36-152,7)	0,578 (P=0,614)
<i>HR</i>	0,77 (0,286-5,2)	0,93 (0,63-10,2)	0,625 (P=0,435)
<i>STAT1</i>	0,58 (0,1-3,1)	0,68 (0,24-3,27)	0,547 (P=0,762)
<i>STAT3</i>	0,67 (0,3-2,8)	0,79 (0,4 -1,2)	0,594 (P=0,561)
<i>VEGFA</i>	1,2 (0,3-2,5)	0,84 (0,45-1,65)	0,578 (P=0,643)
<i>ICAM1</i>	0,59 (0,1-2)	1,26 (0,15-1,7)	0,625 (P=0,425)
<i>TNF</i>	1,1 (0,1-20,8)	1,9 (0,46-3,6)	0,641 (P=0,352)
<i>IL1A</i>	0,4 (0,075-2,9)	0,83 (0,1-2,4)	0,625 (P=0,409)
<i>IL1B</i>	0,12 (0,02-0,93)	0,68 (0,14-1,4)	0,857 (P=0,002)
<i>IL4</i>	0,29 (0,036-2)	1,60 (0,38-4,76)	0,768 (P=0,065)
<i>IL6</i>	0,12 (0,02 -1,6)	1 (0,16-13,6)	0,786 (P=0,028)
<i>IL10</i>	0,36 (0,16-2,3)	0,86 (0,2-1,6)	0,688 (P=0,221)
<i>IL11</i>	1,8 (0,09-16,2)	0,68 (0,35-1,55)	0,750 (P=0,086)
<i>IL12B</i>	0,5 (0,03-11)	0,73 (0,06-27)	0,5 (P=1)
<i>IL17A</i>	0,51 (0,001-6,4)	0,57 (0,003-1,45)	0,531 (P=0,852)
<i>IL17F</i>	0,07 (0,005-1,2)	0,78 (0,05-1,9)	0,768 (P=0,037)
<i>IL18</i>	1,46 (0,09-5)	1,16 (0,6-3,1)	0,578 (P=0,629)
<i>IL20</i>	0,51 (0,003-3,5)	0,34 (0,2-1,9)	0,516 (P=0,923)
<i>IL21</i>	0,15 (0,01-11,5)	0,3 (0,04-2)	0,578 (P=0,633)
<i>IL22</i>	0,45 (0,0003-8,4)	0,67 (0,05-1,6)	0,531 (P=0,845)
<i>IL23A</i>	0,76 (0,17-8,6)	0,57 (0,27-2,8)	0,531 (P=0,851)
<i>IL25</i>	1,1 (0,16-37,9)	1,4 (0,46-2019,8)	0,609 (P=0,485)
<i>IL31</i>	0,3 (0,001-342,5)	0,7 (0,015-1,68)	0,531 (P=0,863)
<i>IL33</i>	1,2 (0,4-5,6)	1,17 (0,4-4)	0,547 (P=0,767)

Экспрессия генов цитокинов в коже у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом при терапии ингибиторами ФНО-α

Выявлены статистически значимые различия в экспрессии генов *IL1B*, *IL10*, *IL20*, *IL21*, *IL22*, *IL23*, *IL25*, *IL33*, *TNF*, и *IFNY* в зависимости от тяжести заболевания: у пациентов с тяжелой степенью псориаза от 1,2 до 1,78 раз по сравнению с группой со среднетяжелой степенью. Экспрессия *IL10* была в 2,9 раза ниже у пациентов с тяжелой степенью псориаза. В пораженной коже до и после лечения выявлено значительное снижение экспрессии мРНК ключевых генов цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания: наблюдалось значительное снижение *IL6*, *IL17A*, *IL17F*, *IL18*, *IL20*, *IL11*, *IL22*, *IL23*, *IL25*, *IL33*, *ICAM1*, *TNF* и *VEGF*, а также заметное снижение PASI и BSA (в 7,3 и 6,5 раза соответственно). Сравнение экспрессии цитокинов до и после лечения в зависимости от эффективности терапии (Таблица 11) показало различные изменения уровня мРНК *IL10*, *IL21*, *IL33*, *IL1A*, *IL1B*, *IFNY* и *TNF*: значимое снижение в группе с высокой эффективностью терапии ($PASI \geq 75$), за исключением *IL10* (повышение в 2,4 раза), значимое повышение в группе с недостаточной эффективностью ($PASI \leq 50$).

Таблица 11 – Значения экспрессии генов цитокинов исходно и к 16-й неделе таргетной терапии ингибиторами TNF-α в зависимости от клинической эффективности

Показатель	Недостаточная эффективность $PASI \leq 50$			Высокая эффективность $PASI \geq 75$		
	Исходно	После	p-value	Исходно	После	p-value
<i>IL6</i>	7,68 (6,11 - 12,39)	6,65 (4,49 - 8,01)	0,005	2,13 (1,18 - 6,24)	1,21 (1,14 - 1,44)	<0,001
<i>IL17A</i>	13,16 (12,02 - 15,01)	12,67(11,09-14,42)	0,484	10,61 (8,11-12,35)	3,04 (1,45 - 6,03)	<0,001
<i>IL17F</i>	8,40 (7,55 - 9,42)	9,35 (8,44- 10,52)	0,054	5,00 (4,18 - 6,20)	2,08 (1,19 - 4,00)	<0,001
<i>IL20</i>	8,48 (7,25 - 11,31)	11,51 (10,51-12,68)	<0,001	8,19 (6,48 - 9,17)	3,07 (1,68 - 4,42)	<0,001
<i>IL22</i>	11,91 (8,68 - 12,83)	10,23 (8,15 - 12,63)	0,157	9,04 (6,49-12,89)	2,25 (1,56 - 4,16)	<0,001
<i>IL10</i>	1,05 (0,59 - 1,11)	0,40 (0,28 - 0,46)	<0,001	0,47 (0,21 - 1,10)	1,13 (0,87 - 1,33)	<0,001
<i>IL11</i>	1,60 (1,01 - 1,82)	1,22 (1,13 - 1,65)	0,721	1,71 (1,21 - 2,02)	1,02 (1,01 - 1,12)	<0,001
<i>IL18</i>	2,91 (1,80 - 4,31)	1,82 (1,17 - 2,72)	0,001	1,74 (1,38 - 2,12)	0,99 (0,63 - 1,15)	<0,001
<i>IL21</i>	5,63 (4,54 - 6,59)	8,27 (7,28 - 9,71)	<0,001	5,08 (3,61 - 7,13)	2,03 (1,33 - 3,53)	<0,001
<i>IL23</i>	13,31 (10,66 - 14,76)	11,77(10,78-12,90)	0,449	8,07 (4,00 - 11,77)	2,08 (1,15 - 4,25)	<0,001
<i>IL25</i>	5,22 (4,03 - 7,11)	8,19 (3,65 -9,16)	0,100	6,23 (3,58 - 8,10)	1,30 (1,03-3,02)	<0,001
<i>IL33</i>	10,19 (8,10 - 11,65)	13,02 (11,02-14,45)	0,002	8,45 (6,24-11,48)	2,32 (1,16 - ,91)	<0,001
<i>IL1A</i>	2,05 (1,84 - 2,24)	3,73 (3,18 -5,18)	<0,001	2,10 (1,84 - 3,05)	1,25 (1,05 - ,71)	<0,001
<i>IL1B</i>	3,17 (2,21 - 3,70)	5,17 (4,43 -6,41)	<0,001	2,64 (2,13 - 3,62)	1,31 (1,09-1,80)	<0,001
<i>ICAM1</i>	10,24 (8,05 - 12,26)	11,44(8,85-13,04)	0,069	4,93 (2,92 - 6,92)	1,89 (1,24-3,20)	<0,001
<i>TNF</i>	3,96 (3,06 - 4,87)	4,27 (3,63 -5,90)	0,021	3,35 (2,59 - 3,84)	1,39 (0,94-1,67)	<0,001
<i>VEGF</i>	11,69 (10,13 - 13,22)	11,16 (9,18 -13,64)	0,584	4,24 (3,23 - 7,20)	1,24 (1,03-1,47)	<0,001
<i>IFNγ</i>	5,12 (4,07 - 6,07)	6,49 (5,32 -7,08)	0,028	4,15 (2,82 - 5,62)	1,76 (1,09-2,24)	<0,001

При анализе данных методом построения дерева классификации с использованием алгоритма CART без обучения (Рисунок 22) показано, что при базовой относительной экспрессии *VEGF* менее 8,9 была 95% вероятность высокой эффективности лечения (этому

правилу соответствовало 62% пациентов). При этом, при относительной экспрессии *VEGF* более 8,9 с 8% вероятностью наблюдался недостаточная эффективность этому правилу соответствовало 38% пациентов). Таким образом, исходная экспрессия *VEGF* с высокой вероятностью предопределяла высокую эффективность терапии. На основании результатов прогностической модели случайного леса с обучением было получено 10 значимых переменных (Рисунок 23), при этом наиболее важные предикторы расположены в верхней части графика. Наиболее значимыми переменными были *VEGF*, *IL17F*, *IL6* и *IL23* как на основе Mean Decrease Accuracy (которое измеряет, насколько снижается точность модели при удалении (перестановке) переменной), так и на основе Mean Decrease Gini (важные предикторы для принятия решений о разделении дерева решений). Точность и чувствительность модели составили 89,5 и 92% соответственно, а специфичность 85,7%. Площадь под кривой составила 0,99.

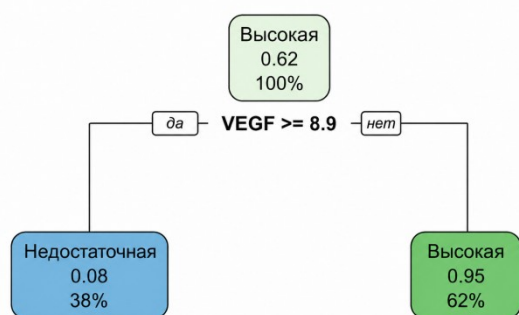


Рисунок 22 – Значимость уровня экспрессии *VEGF* в эффективности терапии ингибиторами ФНО -α в модели дерева решений (CART)

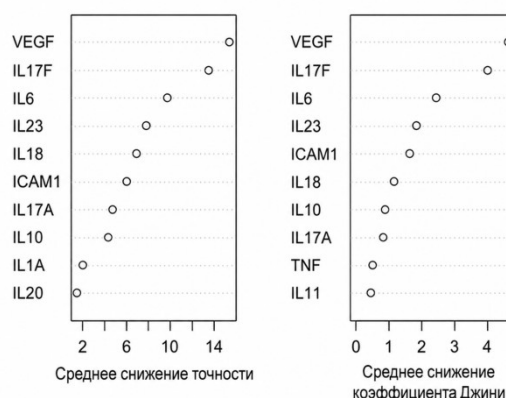


Рисунок 23 – Значимость экспрессии генов цитокинов в прогнозе эффективности терапии ингибиторами ФНО -α в модели СЛ

Ассоциации нормальной вариабельности генома с использованием однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью таргетной терапии

При проведении полногеномного секвенирования (GWAS) у 48 пациентов с известной эффективностью терапии блокаторами ФНО в сравнении с образцами группы контроля были построены аддитивные модели логистической регрессии. Представлены манхэттенские графики и графики квантиль-квантиль (Q-Q) для пациентов с терапевтическим ответом с $\text{PASI} \geq 75$ к 16-й неделе терапии на адалимумаб (Рисунок 24 А), инфликсимаб (Рисунок 24 Б) и этанерцепт (Рисунок 24 В). Кроме того, отображены результаты логистической регрессии для объединенной выборки пациентов (Рисунок 24 Г); для неё были получены наиболее значимые ассоциации (в сравнении с препаратами по отдельности), рассмотренные далее.

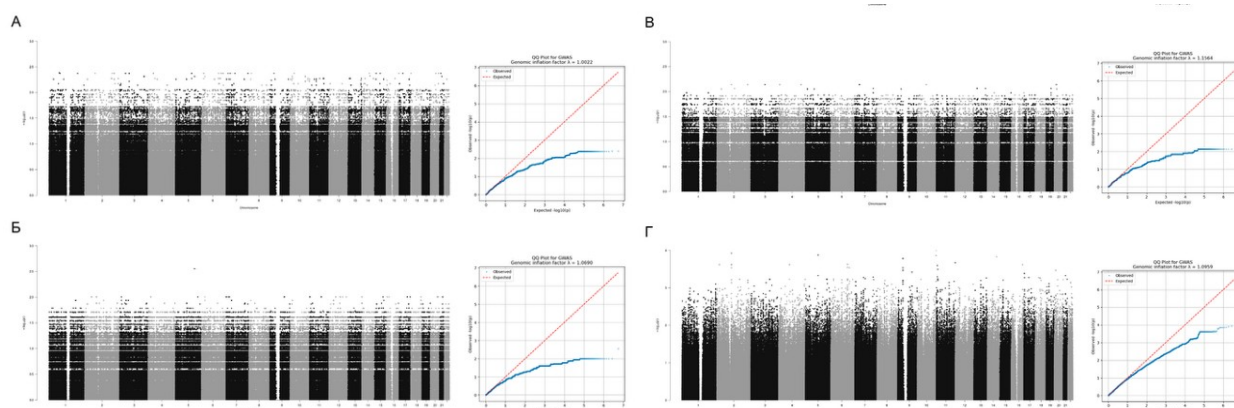


Рисунок 24 – Квантиль-квантиль (Q-Q) график и манхэттенский график для генетических маркеров, ассоциированных с $PASI \geq 75$ в исследуемой выборке. Представлены p -значения для ассоциаций вариантов с терапевтическим ответом на адалимумаб (А), инфликсимаб (Б), этанерцепт (В), объединенной выборки пациентов (Г). Ось Y показывает $-\log_{10} p$ -значения для ассоциаций в аддитивной модели логистической регрессии, а ось X демонстрирует хромосомные положения генетических вариантов

Выявлены 12 вариантов с наиболее низкими p -значениями (Таблица 12), среди них 11 предрасполагают к недостаточной эффективности терапии ингибиторами ФНО- α и 1 – к $PASI \geq 75$ к 16 неделе терапии (rs12881315-T). В связи с тем, что $P_{adj} > 0,05$ для всех вариантов, ассоциации с фенотипом лишь предполагаются, а в таблице отображены нескорректированные p -значения. Это объясняется малым размером выборки пациентов и большим количеством протестированных вариантов (Таблица 12). В самих генах располагались только варианты rs56044378 *IL18RAP*(NM_001393487.1):c.1210+1700G>A (в 8 интроне) и rs17027071 *IL18RI*(NM_003855.5):c.1271-317C>T (в 10 интроне). Варианты rs3124044 и rs2993202 были расположены в некодирующем экзоне 2 гена *ENSG00000284612*. Руководствуясь данными из БД ЦСП ФМБА, а также частотой аллеля A1, можно предположить, что варианты rs9419590, rs7898015, rs4072670 и rs4072672 находятся в неравновесном сцеплении в геномах россиян, представляя собой один гаплотип. Ещё одним вероятным гаплотипом является rs3124044-rs2993202. До начала терапии клинические показатели BSA и PASI не различались у пациентов с генотипами CC и CT rs17027071 (BSA $p = 0,672$, PASI $p = 0,098$). Однако на 16-й неделе терапии пациенты с генотипом CC продемонстрировали значительно лучший терапевтический эффект: средние значения BSA составили 0 (0-5) против 9 (2-17) соответственно ($p = 1,64 \times 10^{-3}$), а средние значения PASI составили 0 (0-1,975) против 6,9 (2,4-10,3) ($p = 4,50 \times 10^{-4}$).

Таблица 12 – Список 12 генетических маркеров с наиболее низкими *p*-значениями, ассоциированные с диагнозом «псориаз» и с PASI ≥ 75 к 16 неделе терапии группой ингибиторов ФНО- α (адалимумаб/инфликсимаб/этанерцепт) при использовании аддитивной модели логистической регрессии

rsID	Ген	CHR	Позиция в хромосоме	A1	A2	Частота аллеля A1	Частота A1 в БД ЦСП ФМБА	OR (95% CI)	<i>p</i>
rs9419654	<i>ENSG0000030368</i> 4/ <i>ENSG0000029781</i> 7	10	133565632	G	A	0,24	0,592	0,056 (0,013 - 0,239)	0,000 1006
rs17027071	<i>IL18R1</i>	2	103012674	T	C	0,22	0,584	0,0572 (0,013 - 0,245)	0,000 1167
rs56044378	<i>IL18RAP</i>	2	103065367	A	G	0,19	0,577	0,050 (0,011 - 0,231)	0,000 1226
rs35213754	<i>ENSG0000025564</i> 7/ <i>MBLAC2</i>	5	89751809	TA	T	0,19	0,738	0,013 (0,001 - 0,120)	0,000 1333
rs9419590	<i>ENSG0000030368</i> 4/ <i>ENSG0000029781</i>	10	133565224	G	A	0,26	0,592	0,062 (0,015 - 0,258)	0,000 1375
rs7898015	<i>ENSG0000030368</i> 4/ <i>ENSG0000029781</i>	10	133567096	C	T	0,26	0,572	0,062 (0,015 - 0,258)	0,000 1375
rs4072670	<i>ENSG0000030368</i> 4/ <i>ENSG0000029781</i>	10	133568101	A	G	0,26	0,591	0,062 (0,015 - 0,258)	0,000 1375
rs4072672	<i>ENSG0000030368</i> 4/ <i>ENSG0000029781</i>	10	133568224	A	G	0,26	0,591	0,062 (0,015 - 0,258)	0,000 1375
rs12881315	<i>FLRT2</i> / <i>ENSG0000030114</i> 2	14	86298306	T	C	0,31	0,615	16,028 (3,822 - 67,206)	0,000 1486
rs3124044	<i>ENSG0000028461</i> 2	9	38660694	G	A	0,31	0,576	0,062 (0,014 - 0,263)	0,000 1666
rs2993202	<i>ENSG0000028461</i> 2	9	38662269	T	C	0,31	0,573	0,062 (0,014 - 0,263)	0,000 1666
rs7129840	<i>ENSG0000029786</i> 8/ <i>ENSG00000304250</i>	11	134756307	C	T	0,25	0,577	0,070 (0,017 - 0,286)	0,000 2142

Примечания: CHR – хромосома, A1 – минорный аллель (аллель, связанный с лучшим ответом на терапию), A2 – мажорный аллель (аллель, связанный с худшим ответом на терапию), OR – отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Символ «/» указывает на то, что rsID расположен между двумя генами. База данных ЦСП ФМБА – отечественная БД популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации (на основе более чем 120 тысяч полных геномов).

Для оценки функциональной значимости выявленных генов *IL18R1* и *IL18RAP* был проведён анализ обогащения сигнальных путей с использованием базы данных Reactome (M. Milacic, D. Beavers, P. Conley, et al. 2024). Наиболее статистически значимым оказался путь «Сигналинг интерлейкина-18» (R-HSA-9012546), с FDR = $3,43 \times 10^{-6}$, который включает ещё 7 генов. Кроме того, были задействованы 2 из 4 молекулярных реакций, связанных с этим путём. Следом по значимости идёт путь «Сигналинг семейства интерлейкина-1» (R-HSA-

446652), с $FDR = 4,27 \times 10^{-4}$, в котором участвуют 142 белка, из них 2 были обнаружены, и в 6 реакций из 92 задействованы исследуемые гены. Путь «Сигналинг интерлейкинов» (R-HSA-449147), объединяющий различные интерлейкин-зависимые каскады, также оказался достоверно обогащён ($FDR = 0,00296$). Это указывает на вовлечённость *IL18RI* и *IL18RAP* в более широкий контекст воспалительных и иммунных реакций. Более общие пути, такие как «Сигналинг цитокинов в иммунной системе» (R-HSA-1280215) и «Иммунная система» (R-HSA-168256), несмотря на большое число вовлечённых молекул, демонстрируют значимое обогащение ($FDR < 0,05$). Все приведенные значения p являются номинальными и не были скорректированы на множественное тестирование. В группе пациентов с высокой эффективностью аллель *HLA-A*03:01* наблюдался исключительно у пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами без псориатического артрита (16,7% против 0%, $p = 0,0196$; номинальные значения). В группе пациентов с недостаточной эффективностью аллели *HLA-DQA1*01:01* и *HLA-DQB1*05:01* чаще наблюдались среди пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами без псориатического артрита (40,0% против 9,1%, $p = 0,0599$; номинальные значения), что предполагает возможную тенденцию к обогащению аллелями класса II у пациентов, не отвечающих на лечение, с поражением суставов. В общей когорте *HLA-DRB1*01:01* значительно чаще встречался у пациентов с псориатическим артритом по сравнению с пациентами без артрита (17,9% против 1,5%; $OR = 14,56$, $p = 0,0076$; номинальный). Не было обнаружено связи между *HLA-C*06:02* и ответом на адалимумаб (62,5% против 45,5%, $p = 0,395$) или наличием псориатического артрита (14,3% против 27,9%, $p = 0,194$). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вейнберга (HWE) для всех локусов и подгрупп, за исключением *HLA-DPB1* в группе не отвечающих на лечение ($p = 0,03$), что, вероятно, отражает вариабельность выборки, учитывая небольшой размер подгруппы, а не истинное отклонение.

С помощью GWAS было выявлено 72 SNP, статистически связанных с эффективностью терапии апремиластом. Эти варианты были распределены в четырёх геномных регионах на хромосомах 2, 4, 5 и X. При первоначальном анализе манхэттенского графика (Рисунок 25) создаётся впечатление наличия единичных ассоциированных вариантов, однако более детальное рассмотрение показывает, что большинство значимых SNP образуют компактные кластеры в ограниченных геномных интервалах. Одиннадцать SNP локализованы на хромосоме 2 в регионе протяжённостью около 37 тыс. п.н., наиболее крупный кластер из 54 SNP расположен на хромосоме 4 в интервале около 44 тыс. п.н., а ещё шесть SNP обнаружены на хромосоме 5 в пределах участка длиной около 6,4 тыс. п.н. Большинство выявленных полиморфизмов локализованы в некодирующих областях генома,

что может указывать на их регуляторную функцию и потенциальное влияние на экспрессию соседних генов или активность регуляторных элементов. Единственный SNP, обнаруженный на X-хромосоме (rs35084576), расположен в области гена *ARSF*, кодирующего арилсульфатазу F, однако функциональная роль этого гена в патогенезе псориаза и формировании ответа на терапию пока остаётся недостаточно изученной.

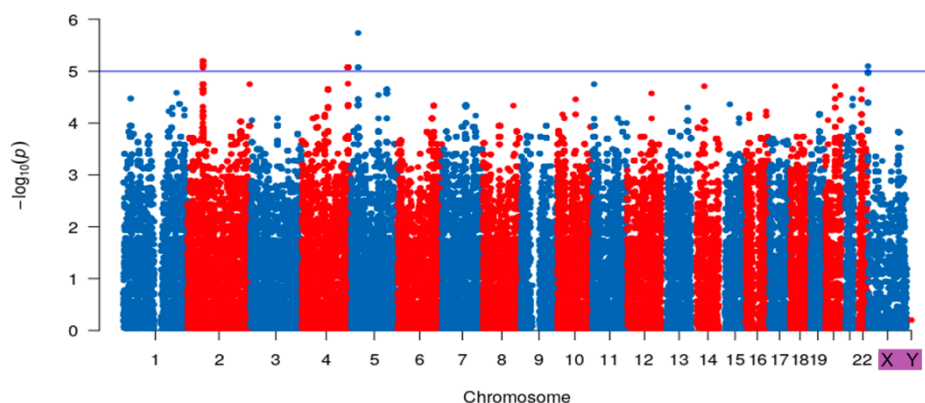


Рисунок 25 – Манхэттенский график, отражающий результаты ассоциативного анализа геномных регионов в выборках пациентов с псориазом с разным ответом на терапию апремиластом

Особый интерес представлял вариант rs371208912 на хромосоме 5, который продемонстрировал наименьшее p -значение $1,83 \times 10^{-6}$. Этот участок генома ранее описывался как регион, в котором могут происходить структурные перестройки, включая протяжённые делеции. Хотя биологическая роль данного региона пока не определена, известно, что некодирующие геномные области часто содержат регуляторные элементы, контролирующие экспрессию генов, вовлечённых в иммунные и воспалительные процессы. Также был выполнен анализ набора кандидатных генетических вариантов, ранее ассоциированных с предрасположенностью к псориазу. В исследование был включён набор из 78 SNP, расположенных в генах, кодирующих ключевые компоненты цитокиновых сигнальных путей и регуляторов иммунного ответа. Сравнение распределения аллельных частот между группами пациентов с различной эффективностью терапии выявило статистически значимые различия для четырёх вариантов: *IL1 β* (rs1143633, $p = 0,05$, $\chi^2 = 3,82$, OR = 2,69), *IL13* (rs20541, $p = 0,04$, $\chi^2 = 4,15$, OR = 3,00), *IL23R* (rs2201841, $p = 0,03$, $\chi^2 = 4,51$, OR = 4,51) и *TNF α* (rs1800629, $p = 0,03$, $\chi^2 = 4,83$, OR = 8,48). При этом более выраженный терапевтический эффект апремиласта наблюдался у пациентов с повышенной частотой минорного аллеля.

Значимость клинических, протеомных, транскриптомных и геномных факторов в прогнозировании эффективности терапии и разработка предиктивной модели индивидуального ответа

Перед построением прогностической модели проводился сравнительный анализ исходных клинико-демографических характеристик пациентов в зависимости от применяемого препарата; это было необходимо, так как назначение препарата могло зависеть от сопутствующих факторов и состояния пациентов до начала терапии. Для количественных переменных межгрупповые различия между группами эффективности оценивались с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни без поправки на множественные сравнения, а для сравнения между всеми группами препаратов использовался критерий Краскела–Уоллиса. В случае выявления статистически значимых различий ($p < 0,05$) выполнялся *post-hoc* анализ методом Данна с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона, а при наличии ожидаемых частот менее 5 применялся точный критерий Фишера. Количественные данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха, категориальные – в виде абсолютных значений и процентов. Уровень статистической значимости принимался равным 0,05. В качестве зависимой переменной использовалась бинарная характеристика ответа на терапию: 1 – пациент ответил на лечение, 0 – не ответил. Пропущенные значения количественных переменных заменялись медианами, а все переменные нормализовались (StandardScaler) для предотвращения влияния масштаба. Для оценки мультиколлинеарности между предикторами всех клинико-демографических и цитокиновых характеристик использовался коэффициент инфляции дисперсии (VIF) с установленным порогом > 10 . Также дополнительно рассчитывались парные коэффициенты корреляции Пирсона с последующей поправкой *p*-значений методом Холма для множественных сравнений. Это позволяло выявлять статистически значимые ассоциации между переменными при контроле ложноположительных результатов. Отбор предикторов проводился с помощью логистической регрессии с L1-регуляризацией (LASSO) и 5-кратной перекрёстной проверкой с оптимизацией параметра регуляризации по метрике ROC AUC (LogisticRegressionCV, penalty='l1', solver='saga', max_iter=6000). Предикторы с ненулевыми коэффициентами включались в финальную модель, ограниченную не более чем 5 переменными, чтобы соблюдать правило ≥ 5 событий на переменную при малой выборке. Финальная модель строилась с L2-регуляризацией, что позволило устранить мультиколлинеарность и улучшить стабильность оценок коэффициентов при небольшом размере когорты. Дискриминационная способность модели оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). Все расчёты проводились с использованием языка программирования

Python v.3.14.2 и библиотек scikit-learn, pandas, numpy и matplotlib.

Статистически значимые различия между группами терапии выявлены для диастолического артериального давления ($H = 6,794$; $p = 0,033$), индекса площади поражения кожи (BSA) ($H = 14,658$; $p = 0,001$) и PASI до начала терапии ($H = 11,566$; $p = 0,003$), а также экспрессии генов *IL17A* ($H = 10,221$; $p = 0,006$), *IL17F* ($H = 9,387$; $p = 0,009$), *IL22* ($H = 8,509$; $p = 0,014$), *IL10* ($H = 9,918$; $p = 0,007$), *IL25* ($H = 15,211$; $p < 0,001$), *IL1A* ($H = 8,817$; $p = 0,012$), *ICAM1* ($H = 9,288$; $p = 0,010$), *VEGF* ($H = 11,086$; $p = 0,004$). При этом сам препарат не являлся значимым фактором для ответа ($p = 0,054$, тест Фишера). Post-hoc анализ (тест Данна с поправкой Бонферрони) показал, что различия по BSA и PASI были наблюдались преимущественно между группами инфликсимаба и этанерцепта ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно), а также инфликсимаба и адалимумаба по BSA ($p = 0,021$) и PASI ($p = 0,043$). Для диастолического артериального давления статистически значимое различие выявлено между группами этанерцепта и инфликсимаба ($p = 0,028$). По экспрессии генов показатели были следующими: для *IL17A*, *IL17F*, *IL22*, *IL25*, *IL1A* и *ICAM1* значимо различались адалимумаб и этанерцепт ($p = 0,004$; $0,027$; $0,035$; $< 0,001$; $0,021$; $0,023$ соответственно); для *IL17F*, *ICAM1* и *VEGF* – адалимумаб и инфликсимаб ($p = 0,032$; $0,040$; $0,004$ соответственно); для *IL22*, *IL25* и *IL1A* – этанерцепт и инфликсимаб ($p = 0,033$; $0,020$; $0,045$ соответственно). Для категориальных переменных (пол, наличие псориатического артрита, поражение волосистой части головы, складок, ногтей, артериальная гипертензия/ИБС, семейный анамнез, курение, употребление алкоголя) и уровня цитокинов плазмы крови статистически значимых различий между группами терапии выявлено не было ($p > 0,05$). ИМТ был выше группе недостаточной эффективности ($28,63$ ($27,88$ – $34,36$) против $25,71$ ($23,71$ – $29,05$); $p = 0,020$), так же как и диастолическое АД ($90,00$ ($80,00$ – $90,00$) против $80,00$ ($80,00$ – $82,50$); $p = 0,023$), уровни экспрессии в коже генов *IL6* ($7,34$ ($5,60$ – $11,12$) против $3,12$ ($1,27$ – $6,32$); $p = 0,038$), *IL17A* ($13,01$ ($12,56$ – $15,25$) против $10,72$ ($7,88$ – $13,20$); $p = 0,012$), *IL17F* ($7,67$ ($7,15$ – $8,78$) против $5,55$ ($4,65$ – $7,51$); $p = 0,014$), *IL23* ($12,37$ ($10,59$ – $13,81$) против $7,64$ ($4,05$ – $12,51$); $p = 0,024$), *IL33* ($11,06$ ($9,38$ – $11,65$) против $7,44$ ($5,56$ – $9,23$); $p = 0,007$), *ICAM1* ($11,18$ ($6,97$ – $12,63$) против $6,44$ ($4,11$ – $8,87$); $p = 0,032$), *VEGF* ($12,38$ ($11,04$ – $12,82$) против $4,56$ ($3,23$ – $8,42$); $p = 0,004$). Артериальная гипертензия/ИБС преобладали в группе недостаточной эффективности: 9 (60%) против 7 (23%) ($p = 0,036$). Ввиду небольшого размера выборки ($n = 45$) стандартные доверительные интервалы и p -значения для коэффициентов многофакторной логистической регрессии были ненадёжными, поэтому не вычислялись. В ходе LASSO-отбора было выделено 22 предиктора ответа на терапию у пациентов с псориазом: пол, ИМТ, поражение волосистой части головы, артериальная гипертензия/ИБС, семейный анамнез, КБР, PASI до терапии, вариант rs17027071-C, приём инфликсимаба,

экспрессия некоторых генов в коже (*IL10*, *IL17A*, *IL22*, *IL31*, *IL33*, *VEGF*), а также ряд цитокинов (*IL-4*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-23*, *IL-25*, *IL-31*, *ICAM1*). Все VIF были аномально высокими, что обозначалось как «inf» («бесконечность»). При построении регрессии без учёта уровня цитокинов в плазме крови, VIF уже принимали конкретные числовые значения, но они были велики (например, *ICAM1* = 115, *IL20* = 91, *IL18* = 62), что подтверждалось парными корреляциями Пирсона: наиболее выраженные взаимосвязи были между *IL17F* и *ICAM1* ($r = 0,77$, $p_{\text{кор}} < 0,001$), *ICAM1* и *VEGF* ($r = 0,76$, $p_{\text{кор}} < 0,001$), *IL17A* и *ICAM1* ($r = 0,70$, $p_{\text{кор}} < 0,001$). При изучении предикторов как в крови, так и в коже, была найдена единственная взаимосвязь *IL31* с *IL-6* ($r = 0,64$, $p_{\text{кор}} = 0,003$). В то же время, с *IL-33* плазмы крови коррелировало больше всех цитокинов: *IL-4* ($r = 0,80$, $p_{\text{кор}} < 0,001$), *IL-10* ($r = 0,64$, $p_{\text{кор}} = 0,003$), *IL-23* ($r = 0,84$, $p_{\text{кор}} < 0,001$) и *IL-25* ($r = 0,59$, $p_{\text{кор}} = 0,032$); ещё два цитокина регистрировались с идентично повышенным уровнем *IL-25*: *IL-17F* ($r = 0,63$, $p_{\text{кор}} = 0,005$) и *IL-23* ($r = 0,84$, $p_{\text{кор}} < 0,001$). Сильно коррелированные ($r > 0,85$) цитокины в крови и экспрессируемые в биоптатах кожи гены были удалены для более качественного прогнозирования ответа на терапию. С отсутствием положительной динамики от применяемого препарата были связаны повышенный ИМТ ($OR = 0,32$), повышенный уровень экспрессии гена *IL33* в коже ($OR = 0,34$), поражение волосистой части головы ($OR = 0,45$) и семейный анамнез ($OR = 0,47$). Наличие аллеля rs17027071-T связано с недостаточной эффективностью терапии, а аллеля rs17027071-C – с высокой, гомозиготное состояние аддитивно усиливало этот эффект ($OR = 2,2$).

Показатель AUC, полученный методом (кросс-валидация с исключением по одному объекту - Leave-One-Out Cross Validation, LOOCV), составил 0,718, что отражает приемлемую дискриминационную способность при небольшой выборке (Рисунок 26).

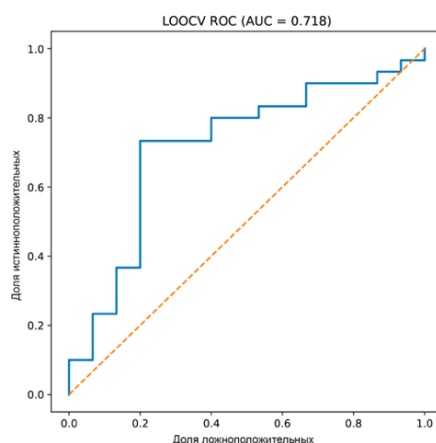


Рисунок 26 – LOOCV ROC-кривая для прогнозирования ответа на терапию. Синяя линия – модель, пунктирная линия – линия случайного угадывания

В связи с высокой мультиколлинеарностью модель регрессии была идентичным образом построена только с учетом экспрессии генов в коже. После объединения цитокинов

в функциональные оси, соответствующие ключевым воспалительным путям: Th17-ось (IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-23), пролиферация и усиление активности Th17-клеток (IL-20, IL-21), эндотелиальная ось (ICAM1, VEGF), провоспалительная ось (TNF-а, IL-1A, IL-1B), ось эпителиального барьера (IL-22, IL-31), а также отдельно IL-33 (Th2-ось) и IL-11. Максимальный VIF теперь наблюдался для PASI и BSA (13 и 20 соответственно), а по всем другим показателям он был менее 8. Более высокие уровни экспрессии генов *IL33*, *IL22*, *IL31* и наличие поражения волосистой части головы были связаны с неэффективностью исследуемых ГИБП (Таблица 13). Аллель rs17027071-C также ассоциировался с ответом на терапию. Кроме того, высокий КВР предсказывал успешность применения препарата.

Таблица 13 – Основные предикторы ответа на терапию блокаторами ФНО-а у пациентов с псориазом (цитокины объединены в функциональные оси)

Показатель	OR	Коэффициент
Поражение волосистой части головы	0,49	–0,713
Экспрессия <i>IL33</i> (Th2-ось) в коже	0,53	–0,636
Ось эпителиального барьера	0,65	–0,427
КВР	1,39	0,330
rs17027071-C	2,65	0,976

Показатель LOOCV AUC был выше – 0,82, что отражает улучшенную дискриминационную способность с учётом ограничений небольшой выборки (Рисунок 27). Добавление *IFN γ* , *IL10*, *IL18*, *IL25* снижало показатель AUC и увеличивало мультиколлинеарность. Наиболее оптимальным вариантом оказалось добавление *IL10* отдельным предиктором (AUC = 0,791), при нём VIF поднялся выше 8 только у Th17-оси (8,65). Итоговые 5 предикторов и их OR от этого не изменились.

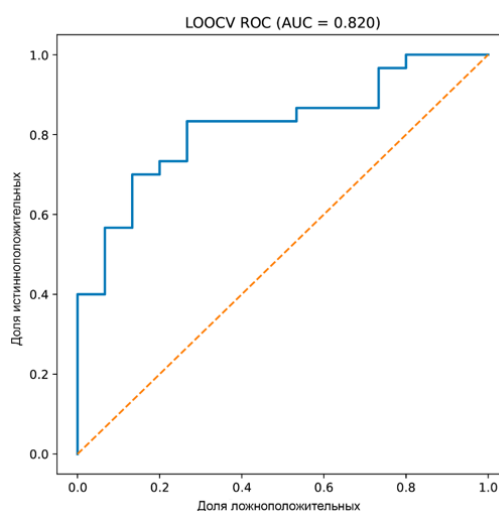


Рисунок 27 – LOOCV ROC-кривая для прогнозирования ответа на терапию. Синяя линия – модель, пунктирная – случайного угадывания

ВЫВОДЫ

1. У больных среднетяжелым и тяжелым псориазом клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с недостаточной эффективностью терапии ГИБП к 16-й неделе, являются повышенный индекс массы тела и артериальная гипертензия; дополнительное прогностическое значение имеет отягощенный семейный анамнез. Индекс массы тела подтвердил наибольшую устойчивость как неблагоприятный предиктор в моделях логистической регрессии, Random Forest и LASSO ($OR = 0,90$; 95% ДИ $0,82-0,98$; $p = 0,013$). Повышенный уровень ХС ЛПВП ассоциировался с высокой эффективностью ГИБП ($OR=1,28$; 95% ДИ $0,81-2,09$) и апремиластом ($OR = 1,51$; коэффициент = $0,412$).
2. Исходный цитокиновый профиль крови у пациентов, получающих блокаторы ФНО- α , связан с эффективностью терапии. У пациентов с высокой эффективностью терапии исходная концентрация IL-20 была в 2,61 раза выше, чем у пациентов с недостаточной эффективностью лечения ($p = 0,045$). Наибольшее предикторное значение в моделях машинного обучения получено для VEGF, sCD40L, ICAM1, IL-23 и IL-20. При исходном уровне $VEGF \geq 32$ пг/мл с вероятностью 69% наблюдается высокая эффективность терапии, что свидетельствует о высокой прогностической значимости данного показателя: модель Random Forest демонстрирует высокую дискриминационную способность ($AUC = 0,985$; точность — $0,70$; чувствительность — $0,80$; специфичность — $0,80$).
3. Экспрессия генов цитокинов в пораженной коже ассоциирована с эффективностью таргетной терапии: при лечении апремиластом наиболее выраженные различия между группами эффективности отмечены для *IL1B*, *IL6* и *IL17F*; при терапии блокаторами ФНО- α исходная относительная экспрессия *VEGF* менее 8,9 ассоциировалась с 95% вероятностью достижения высокой эффективности, а ключевыми транскриптомными предикторами эффективности являлись *VEGF*, *IL17F*, *IL6* и *IL23* (точность модели — $89,5\%$; чувствительность — $92,0\%$; специфичность — $85,7\%$; $AUC = 0,99$).
4. Фармакогенетический анализ выявил ассоциацию варианта rs17027071 гена *IL18RI* с эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α : аллель rs17027071-С связан с высокой эффективностью, тогда как аллель rs17027071-Т — с недостаточной эффективностью терапии ($p=0,005$). Дополнительно выявлены варианты в *IL18RAP* и некодирующих геномных регионах, что указывает на значимость путей IL-18/IL-1-сигналинга в вариабельности терапевтического ответа. У пациентов с псориатическим артритом высокая эффективность ингибиторами ФНО- α ассоциирована с носительством аллеля *HLA-A*03:01* ($p = 0,0196$ до коррекции на множественные тестирования); недостаточная — с носительством аллелей *HLA-DQA1*01:01* и *HLA-DQB1*05:01* ($p = 0,0599$ до коррекции на множественные тестирования).

5. На основе интеграции клинических, транскриптомных и геномных предикторов разработана модель прогнозирования индивидуального ответа на терапию ингибиторами ФНО- α . В итоговую модель вошли следующие предикторы поражение волосистой части головы, экспрессия *IL33*, функциональная ось эпителиального барьера (IL-22/IL-31), кардиоваскулярный риск и аллель rs17027071-C; показатель LOOCV AUC составил 0,82, что подтверждает достаточную дискриминационную способность модели и возможность ее использования как основы персонализированного выбора терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе таргетной терапии у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом рекомендуется учитывать клинические факторы риска недостаточного ответа, включая индекс массы тела, артериальную гипертензию и отягощенный семейный анамнез.
2. Пациенты с повышенным индексом массы тела должны рассматриваться как группа риска сниженной эффективности терапии; данной категории показана коррекция модифицируемых факторов, включая снижение массы тела, с целью повышения эффективности лечения.
3. При наличии неблагоприятных клинических предикторов или высоком риске неэффективности лечения целесообразно рассматривать альтернативные варианты таргетной терапии.
4. Для повышения точности прогнозирования эффективности терапии блокаторами ФНО- α рекомендуется учитывать клинические, иммунологические, транскриптомные и геномные факторы.

ПУБЛИКАЦИИ

1. Кубанов А. А. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита / А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, О. Г. Артамонова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. № 6. – С. 722–726. – DOI: 10.14412/1995-4484-2018-722-726
2. Смольяникова. В. А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза / В. А. Смольяникова, А. Э. Карамова, М. А. Нефедова // Архив патологии. – 2020. – Т. 82. – № 1. – С. 30–37 – DOI: 0.17116/patol20208201130
3. Карамова. А. Э. К вопросу о классификации псориаза / А. Э. Карамова, О. Ю. Олисова, А. Л. Бакулев, М. М. Кохан, В. Р. Хайрутдинов, Е. В. Соколовский, М. М. Хобейш // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 18–25. – DOI: 10.25208/vdv1267.
4. Кубанов А. А. Генетические маркеры развития псориатического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA/ А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, В. В. Чикин, Д. А. Вербенко, Л. Ф. Знаменская, О. Г. Артамонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 4. – С. 33–47. – DOI: 10.25208/vdv1260.

5. Кубанов А. А. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы HLA / А. А. Кубанов, В. В. Чикин, А. Э. Карамова, Л. Ф. Знаменская, О. Г. Артамонова, Д. А. Вербенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 6–17. – DOI: 10.25208/vdv1269.
6. Verbenko D. A. Apremilast Pharmacogenomics in Russian Patients with Moderate-to-Severe and Severe Psoriasis/ D. A. Verbenko, A. E. Karamova, O. G. Artamonova, D. G. Deryabin, A. Rakitko, A. Chernitsov, A. Krasnenko, A. Elmuratov, V. S. Solomka, A. A. Kubanov // Journal of Personalized Medicine. – 2021.–Vol. 11. – No. 1. – Article 20. – DOI: 10.3390/jpm11010020.
7. Артамонова. О. Г. Влияние селективных блокаторов янус-киназ и фосфодиэстеразы 4-го типа на концентрацию цитокинов в коже и крови больных псориазом / О. Г. Артамонова, А. Э. Карамова, А. А. Никоноров, Д. А. Вербенко, Е. Л. Васильева, А. А. Кубанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171. – № 2. – С. 170–174. – DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-170-174.
8. Артамонова О. Г. Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита / О. Г. Артамонова, А. Э. Карамова, В. В. Чикин, А. А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 5. – С. 34 – 44. DOI: 10.25208/vdv1362
9. Карамова А. Э. Цитокины крови при псориазе: связь с клиническими индексами тяжести заболевания и наличием псориатического артрита / А. Э. Карамова, А. А. Воронцова, О. А. Образцова, Е. Р. Никонорова, А. А. Никоноров, Д. Г. Дерябин, А. А. Кубанов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78. – № 4. – С. 281–288. – DOI: 10.15690/vramn8808.
10. Артамонова О. Г. Поиск прогностических маркеров псориатического артрита у больных псориазом / О. Г. Артамонова, А. Э. Карамова, А. А. Кубанов, Д. А. Вербенко, И. В. Козлова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023.– Т. 99. – № 5.–С. 41–51.– DOI: 10.25208/vdv14871
11. Verbenko D. A. Expression dynamics of cytokine genes is related to the apremilast treatment effectiveness in patients with severe psoriasis / D. A. Verbenko, A. E. Karamova, O. G. Artamonova, I. V. Kozlova, D. G. Deryabin, V. S. Solomka, A. A. Kubanov // Russian Open Medical Journal. – 2024. – Vol. 13. – Article e0110.
12. Karamova A. Plasma Cytokines for the Prediction of the Effectiveness of TNF α Inhibitors Etanercept, Infliximab, and Adalimumab in the Treatment of Psoriasis/ A. Karamova, L. Znamenskaya, A. Vorontsova, O. Obratsova, A. Nikonorov, E. Nikonorova, D. Deryabin, A. Kubanov // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – Article 3895. – DOI: 10.3390/jcm13133895.
13. Карамова А. Э. Эффективность блокаторов IL-17 у больных псориазом: сравнительное нерандомизированное исследование / А.Э. Карамова, А. А. Воронцова, О. Г. Артамонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. – № 2. – С. 55–65.– DOI: 10.25208/vdv16872.
14. Карамова А. Э. Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом /А. Э. Карамова, А. А. Воронцова, А. А. Никоноров, Е. Р. Никонорова, А. А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. – № 1. – С. 50–58. –DOI: 10.25208/vdv16814.

15. Karamova A. Genome-Wide Association Study of Psoriasis: Identification of Predictors of Psoriatic Arthritis, Response to Anti-TNF- α Therapy, and Development of a Polygenic Risk Score / A. Karamova, A. Buianova, A. Vorontsova, A. Kubanov // International Journal of Molecular Sciences. – 2026. – Vol. 27. – № 10. – Article 4422. – DOI: 10.3390/ijms27104422.
16. Карамова А. Э. Клинические предикторы эффективности терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза генно-инженерными биологическими препаратами/ А. Э. Карамова, А. А. Воронцова, А. А. Никоноров, Е. Р. Никонорова, А. А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2026. – Т.102. – № 3. – С. 33–42. – DOI: 10.25208/vdv17005.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АГ – артериальная гипертензия
 БД – база данных
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 IL (ИЛ) – интерлейкин
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ИФН γ (IFN γ) – интерферон гамма
 КВР – кардиоваскулярный риск
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
 ОНП (SNP) – однонуклеотидный полиморфизм
 ПУВА-терапия – фотохимиотерапия с применением фотосенсибилизаторов
 ПЦР (PCR) – полимеразная цепная реакция
 СЛ (RF) – случайный лес (Random Forest)
 УФВ-311 нм – узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение длиной волны 311 нм
 ФДЭ-4 – фосфодиэстераза 4-го типа
 ФНО- α (TNF- α) – фактор некроза опухоли α
 ХС – холестерин
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 A1, A2 – обозначения аллелей в генетическом анализе
 AIC – информационный критерий Акаике
 ANOVA – дисперсионный анализ
 AUC – площадь под ROC-кривой
 BSA – площадь поражения кожного покрова (Body Surface Area)
 CART – метод классификационных и регрессионных деревьев
 CD – кластер дифференцировки
 CD40L (CD154) – лиганд CD40
 CHR – номер хромосомы
 CI – доверительный интервал (confidence interval)
 df – число степеней свободы
 ENSG – идентификатор гена в базе Ensembl
 FDR – контроль ожидаемой доли ложноположительных результатов (false discovery rate)
 GLM – обобщенная линейная модель

GWAS – полногеномное ассоциативное исследование (Genome-Wide Association Study)
H – статистика критерия Краскела–Уоллиса
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
HQ – верхний квартиль
HWE – равновесие Харди–Вайнберга
ICAM-1 / ICAM1 (CD54) – молекула межклеточной адгезии 1
IQR – межквартильный размах
JAK – янус-киназа
L1, L2 – типы регуляризации в регрессионных моделях
LASSO – L1-регуляризованная логистическая регрессия (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)
LOOCV – кросс-валидация с исключением по одному объекту (Leave-One-Out Cross-Validation)
LQ – нижний квартиль
PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index)
pкор – p-значение после коррекции на множественные сравнения
ROC – ROC-кривая (receiver operating characteristic)
rsID – идентификатор генетического варианта
sCD40L – растворимый лиганд CD40
SCORE – шкала оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска
SMOTE – метод синтетической передискретизации миноритарного класса
sPGA – статическая глобальная оценка тяжести псориаза врачом
STAT – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции
Th2 – Т-хелперы 2-го типа
Th17 – Т-хелперы 17-го типа
VEGF / VEGFA – фактор роста эндотелия сосудов / ген VEGFA
VIF – коэффициент инфляции дисперсии
xMAP – мультиплексная технология анализа на основе микросфер