

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Хотко^{1,2*}, Н.Н. Мурашкин¹⁻⁴

¹ ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

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

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

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

PREDICTION OF THE EFFECTIVENESS OF SYSTEMIC TREATMENT IN PATIENTS WITH SEVERE PSORIASIS AS A TOOL FOR THE RATIONAL CHOICE OF TARGETED THERAPY

A.A. Khotko^{1,2*}, N.N. Murashkin¹⁻⁴

¹ Clinical Dermatologic and Venereologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

*E-mail: alkes@inbox.ru

Аннотация

Цель исследования – разработка прогностической модели с высокой предсказательной способностью для вычисления вероятности достижения пациентами, страдающими псориазом тяжелого течения, благоприятного исхода таргетной терапии в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических характеристик. **Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное рандомизированное интервенционное исследование. Факт достижения индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе был выбран в качестве зависимой бинарной переменной, влияющей на наиболее интересующий исход, давая таким образом возможность спрогнозировать эффективность конкретного таргетного препарата. После установления закономерностей изменения показателей иммунного статуса у пациентов на фоне каждого из используемых в рамках исследования препаратов таргетного лечения и корреляций с клинико-anamnestическими характеристиками производили разработку прогностической модели, которая состояла из определения статистически значимых предикторов на основании результатов многофакторного ROC-анализа количественных и категориальных признаков с построением ROC-кривых, а также однофакторного анализа, проведенного методом Хосмера – Лемешоу. Численный показатель площади под кривой – AUC (area under curve) использовали для сравнительного анализа нескольких переменных, а также для суждения о качестве полученной прогностической модели. **Результаты.** По результатам ROC-анализа разработанная прогностическая модель имеет отличное качество: значение AUC составило 0.997 и статистически значимо отличалось от референсной линии ($p < 0.001$). Оптимальное значение порога отсечения было равным 0.4763849 (47.6%; чувствительность – 99.1%; специфичность – 96.1%), корректировка позволила увеличить предсказательную способность модели с 97.5% правильно спрогнозированных случаев до 98.1%. **Заключение.** Разработанная прогностическая модель с учетом клинико-иммунологических характеристик конкретного пациента имеет высокое качество и прогностическую ценность, поскольку рассчитывает точную вероятность наступления благоприятного исхода в виде достижения пациентом на фоне системного лечения индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе наблюдения, позволяя осуществлять научно обоснованный, рациональный, персонифицированный подбор системной терапии.

Ключевые слова: псориаз, апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб, прогностическая модель, PASI 75.

Abstract

Purpose. To develop a prognostic model with a high level of prediction to calculate the probability of favorable outcomes in patients suffering of severe psoriasis after targeted therapy which is based on their individual clinical and immunological characteristics. **Materials and methods.** An open prospective randomized interventional study has been made. PASI 75 indicator was obtained by the 16th week, and this fact was chosen as a dependent binary variable affecting the most interesting outcome and making it possible to predict the effectiveness of a specific targeted preparation. The prognostic model was developed after defining patterns of changes in the immune indicators in patients under each of the targeted preparations used in the study and after correlation with clinical and anamnesic characteristics. This prognostic model consisted of the found statistically significant predictors based on the results of multifactorial ROC analysis of quantitative and categorical signs with the construction of ROC curves, as well as of a single-factor analysis by Hosmer – Lemeshowe method. The numerical indicator of the area under the curve – AUC (Area Under Curve) was used for the comparative analysis of several variables, as well as for judging the quality of the obtained predictive model. **Results.** By the results of ROC analysis,

the developed predictive model has an excellent quality: AUC value was 0.997 and statistically significantly differed from the reference line ($p < 0.001$). The optimal value of the cut-off threshold was 0.4763849 (47.6%; sensitivity – 99.1%; specificity – 96.1%); adjustment allowed to increase the predictive ability of the model from 97.5% of correctly predicted cases to 98.1%. **Conclusion.** The developed prognostic model, based on the personalized clinical and immunological characteristics, has high quality and prognostic value, since it calculates the exact probability of favorable outcomes with PASI 75 indicator obtained by the 16th week of follow-up under the systemic treatment. The developed model promotes a scientifically based, rational, personalized selection of systemic therapy.

Keywords: psoriasis, apremilast, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, guselkumab, prognostic model, PASI 75.

Ссылка для цитирования: Хотко А.А., Мурашкин Н.Н. Прогнозирование эффективности системного лечения у пациентов с псориазом тяжелого течения как инструмент рационального выбора таргетной терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 1: 94–100.

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы, манифестирующим преимущественно у предрасположенных лиц [1, 2]. Комплексный иммунопатогенез болезни представляет собой формирование порочного круга самоподдерживающегося системного воспалительного процесса вследствие избыточной активации иммунного ответа с преимущественным повышением экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-17, ИЛ-23 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), образующих соответствующую сигнальную ось [3, 4]. Кроме того, немаловажное значение в настоящее время приписывается развивающемуся в ходе заболевания дисбалансу между регуляторными и эффекторными Т-хелперами 17 (Th17-клетками), выступающему в качестве основной причины патологического изменения сложного гомеостаза иммунной системы и хронизации воспаления у пациентов с псориазом тяжелого, часто рецидивирующего течения [4–6]. Считается, что функциональные нарушения различных подтипов Treg-лимфоцитов и снижения их количества в сочетании с увеличением содержания CD4⁺ (Th1-, Th17-, Th9-, Th22-клеток) и CD8⁺ Т-клеток в коже способствуют развитию псориазического воспаления [7–9].

Доказано, что назначение современных таргетных препаратов, как генно-инженерных биологических агентов, так и препаратов класса малых молекул, оказывает влияние на содержание в крови регуляторных и эффекторных клеток, восстанавливая иммунный гомеостаз и приводя таким образом к снижению тяжести заболевания, стабилизации патологического процесса и достижению полной ремиссии [10]. Так, применение ингибиторов ФНО- α увеличивает количество Treg-лимфоцитов и уменьшает содержание в крови Th17-клеток со значительной модификацией данных субпопуляций Т-клеток [11–13], между тем классы биологических агентов, нацеленных на ИЛ-17 или ИЛ-23, демонстрировали восстановление супрессорной функции регуляторных лимфоцитов в коже [14]. При этом ингибиторы ИЛ-17, вероятнее всего, имеют более выраженное действие на количественный показатель регуляторных клеток, снижая их содержание на фоне проводимой терапии [15]. В то время как ингибиторы ИЛ-23 также могут участвовать в регуляции пластичности Treg-клеток, предупреждая их превращение в Th17-подобный фенотип, обладающий свойствами эффекторных клеток [16]. Помимо этого, ингибирование ИЛ-23 связано с прямым влиянием на компартмент эффекторных Т-клеток, поскольку опосредованное одноименным ключевым в развитии псориаза провоспалительным цитокином (ИЛ-23) действие направлено на стимуляцию и поддержание дифференцировки Th17-клеток, замыкающих патологическую сигнальную ось и формирующих порочный круг системного воспалительного процесса [17]. Ингибиторы янус-киназ, по всей видимости, восстанавливают активность Treg-клеток и способны увеличить соотношение Treg-/Th17-лим-

фоцитов, подавляя активность эффекторных клеток [18]. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апремиласт) способен подавлять выработку ИЛ-17 и индуцирует дифференцировку регуляторных В- и Т-клеток, синтезирующих противовоспалительный цитокин ИЛ-10 [19]. С учетом вышеперечисленных данных состояние ряда показателей иммунного статуса в перспективе может стать основой для разработки новых персонализированных подходов к назначению таргетной терапии у пациентов с тяжелым течением псориаза.

Несмотря на данные современных исследований о перспективах использования, клинической ценности и доказанной роли эффекторных и регуляторных клеток в становлении, течении заболевания, а также на фоне проводимой системной терапии, исследование их содержания в периферической крови не используется в повседневной практической деятельности из-за отсутствия регламентированных официальных протоколов и клинических рекомендаций по ведению пациентов с псориазом. Данная ситуация обусловлена прежде всего отсутствием в настоящее время значимого практического потенциала применения подобных сведений для диагностики, лечения и определения прогноза заболевания.

В связи с актуальностью и малой изученностью обозначенной проблемы *цель данного исследования* заключалась в разработке прогностической модели с высокой предсказательной способностью для вычисления вероятности достижения пациентами, страдающими псориазом тяжелого течения, благоприятного исхода таргетного лечения в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических характеристик.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края проведено открытое проспективное рандомизированное интервенционное исследование, протокол которого был одобрен локальным независимым этическим комитетом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации. Для участия в исследовании были отобраны пациенты в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом «вульгарный псориаз тяжелого течения» (код по МКБ-10 – L40.0, индекс PASI > 10 баллов) со стажем заболевания более одного года, ранее не получавшие препараты таргетной терапии. Исследование проводили в несколько взаимосвязанных этапов.

Первый этап включал в себя распределение включенных в исследование пациентов методом стандартной блоковой рандомизации (размер блока случайный, от 5 до 10) на пять групп таргетной терапии, в рамках которых мог быть назначен ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апремиласт), ингибитор ФНО- α (адалимумаб), ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб), ингибитор

Таблица 1

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

Группа / Параметр	Апремиласт (n = 31)	Адалимумаб (n = 33)	Устекинумаб (n = 31)	Секукинумаб (n = 34)	Гуселькумаб (n = 33)	Критерии
Индекс PASI Me [Q1; Q3]	16.4 [14.5; 19.7]	17.6 [14.9; 19.3]	16.8 [13.1; 19.4]	16.5 [14.2; 20.3]	16.3 [14.6; 20.1]	$\chi^2 = 1.813$; p=0.770
Возраст, лет Me [Q1; Q3]	30.0 [24.0; 36.0]	30.0 [23.0; 35.0]	31.0 [24.0; 36.0]	29.5 [25.0; 36.0]	31.0 [25.0; 36.0]	$\chi^2 = 0.585$; p=0.965
Стаж болезни Me [Q1; Q3]	7.0 [4.0; 13.0]	5.0 [3.0; 8.0]	5.0 [3.0; 8.5]	5.5 [4.0; 9.0]	6.0 [4.0; 9.0]	$\chi^2 = 3.133$; p=0.536
Отягощенный анамнез, абс. (%)	12 (38.7)	13 (39.4)	12 (38.7)	9 (26.5)	10 (30.3)	$\chi^2 = 2.061$; p=0.724
Пол, абс. (м/ж)	17/14	16/17	15/16	19/15	17/16	$\chi^2 = 0.632$; p=0.959
CD127- (Treg), % от CD4	6.4 [5.7; 7.9]	7.3 [6.1; 8.4]	6.8 [6.0; 8.0]	6.9 [6.1; 8.2]	6.9 [5.8; 8.6]	$\chi^2 = 1.405$; p=0.843
CD127- (Treg), абс.	53.0 [48.0; 71.0]	62.0 [49.0; 76.0]	56.0 [45.5; 72.5]	56.5 [49.0; 78.0]	61.0 [46.0; 81.0]	$\chi^2 = 1.065$; p=0.900
CD161+ (Th17), % от CD4	25.3 [23.6; 27.6]	24.3 [21.9; 26.7]	23.9 [22.3; 26.4]	24.0 [22.1; 26.7]	25.2 [23.6; 27.3]	$\chi^2 = 5.848$; p=0.211
CD161+ (Th17), абс.	255.0 [226.5; 284.0]	231.0 [199.0; 315.0]	228.0 [203.0; 275.0]	213.5 [199.0; 283.0]	239.0 [208.0; 283.0]	$\chi^2 = 4.377$; p=0.357

Примечание. Для сравнения количественных показателей использовали критерий Краскела – Уолиса, построение таблиц сопряженности проводили для сравнения качественных признаков.

ИЛ-17А (секукинумаб) или ингибитор ИЛ-23 (гуселькумаб) в течение 16 недель с последующей оценкой эффективности терапии. В случаях достижения к 16-й неделе уменьшения от первоначального значения индекса распространенности и тяжести псориаза (psoriasis area and severity index, PASI), на 75% или более, применение таргетной терапии считалось эффективным. Кроме того, на момент инициации системного лечения и к 16-й неделе наблюдения регистрировали иммунологические показатели (процентное и абсолютное количество клеток): CD4⁺CD127^{low}CD25^{high} (регуляторные Т-клетки; Treg) и CD3⁺CD4⁺CD161⁺ (Th17-лимфоциты). Оценку основных показателей клеточного иммунитета проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии с помощью проточного цитометра Novocyte (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител фирм Beckman Coulter и Sony Biotechnology (США).

Факт достижения индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе как признанного стандарта эффективности проводимого системного лечения был выбран в качестве зависимой бинарной переменной, влияющей на наиболее интересующий исход и позволяющей таким образом спрогнозировать эффективность конкретного таргетного препарата. Второй этап исследования был посвящен разработке прогностической модели и состоял из определения статистически значимых предикторов с формированием начального списка независимых переменных эмпирическим подходом (субъективно) и последующей коррекцией списка с выбором статистически значимых предикторов на основании результатов многофакторного ROC-анализа количественных и категориальных признаков с построением ROC-кривых, а также однофакторного анализа, проведенного методом Хосмера – Лемешоу. При проведении анализа наличия связи между несколькими независимыми переменными (предикторами) и зависимой бинарной переменной с целью оценки вероятности наступления определенного исхода для каждого конкретного пациента в общей выборке (определение факторов риска неэффективности терапии) использовали бинарную логистическую регрессию и логит-преобразование с помощью регрессионного уравнения $p = 1 / (1 + e^{-y})$, где p – вероятность

того, что произойдет интересующее событие; e – основание натуральных логарифмов, или число Эйлера; y – стандартное уравнение регрессии ($y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$). Кроме того, производили многофакторный ROC-анализ (receiver operator characteristic) с построением и оценкой ROC-кривых как для дополнительного определения клинических предикторов, так и с целью оценки диагностической значимости, установления точности прогноза, порогового уровня вероятности (точки / порога отсечения, cut-off value) и предсказательной способности модели (оценки качества полученной модели логистической регрессии – чувствительности и специфичности). Для нахождения оптимальной пороговой точки определяли место на ROC-кривой, ближайшее к координатам (0, 1), также дополнительно производили расчет индекса Юдена. Численный показатель площади под кривой – AUC (area under curve) использовали для сравнительного анализа нескольких переменных, а также для суждения о качестве полученной прогностической модели.

Анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США). В случаях, когда количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса), были использованы непараметрические тесты, а описание проводили с указанием медианы и интерквартильного размаха. Описание качественных признаков было представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа.

Результаты

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

Исследуемые группы пациентов были однородны по всем основным изучаемым параметрам: тяжести заболевания, де-

мографическим характеристикам и показателям клеточного иммунитета на момент инициации терапии, характерным для тяжелого течения псориаза.

На фоне назначенной таргетной терапии индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения достигли приблизительно 82% пациентов в группе применения гуселькумаба, 77% получавших секукинумаб или устекинумаб, 64% – адалимумаб и только 42% пациентов из группы лечения апремиластом. Стоит отметить, что пациенты, не достигшие показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, вне зависимости от проводимой терапии, как правило, имели более продолжительный стаж заболевания и отягощенный семейный анамнез псориаза. Помимо этого, у них наблюдались более высокие значения индекса PASI на момент инициации таргетной терапии и более высокие значения содержания (абсолютного и процентного) в крови эффекторных (Th17-) клеток, как на момент инициации терапии, так и к 16-й неделе наблюдения, чем у пациентов, достигших к 16-й неделе лечения таргетными препаратами индикаторного показателя PASI 75, и здоровых лиц контрольной группы, использующейся в качестве референсной ($p < 0.001$ во всех случаях сравнения).

После референсной закономерности изменения показателей иммунного статуса у пациентов на фоне каждого из используемых в рамках исследования препаратов таргетного лечения и поиска статистически значимых корреляций с клинико-анамнестическими характеристиками пациентов в начальный список независимых переменных, выступающих в качестве возможных предикторов, были занесены следующие параметры: процентное и абсолютное содержание в крови Treg- и Th17-клеток; значения индекса PASI, рассчитанные на момент инициации системной терапии; длительность стажа болезни; наличие отягощенного семейного анамнеза; факт своевременного назначения системной терапии (в течение первых трех лет с момента установления пациенту диагноза «псориаз тяжелого течения»); рекомендованный таргетный препарат (апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб). Первоначальную выборку предикторов осуществляли с помощью многофакторного ROC-анализа, который изначально включал в себя параметры, увеличивающие вероятность наступления неэффективности системной терапии на 16-й неделе лечения (недостижение индикаторного показателя PASI 75) (рис. 1).

Таким образом, были обнаружены наиболее значимые предикторы, увеличивающие вероятность того, что пациент не достигнет снижения индекса PASI на 75% и более к 16-й неделе таргетного лечения: наличие отягощенного семейного анамнеза, высокие значения абсолютного и процентного количества Th17-клеток, а также высокий индекс PASI на момент инициации системного лечения наряду с длительным стажем заболевания (табл. 2).

Важно отметить, что указанные выше пороговые значения показателей Th17-лимфоцитов превышают соответствующим

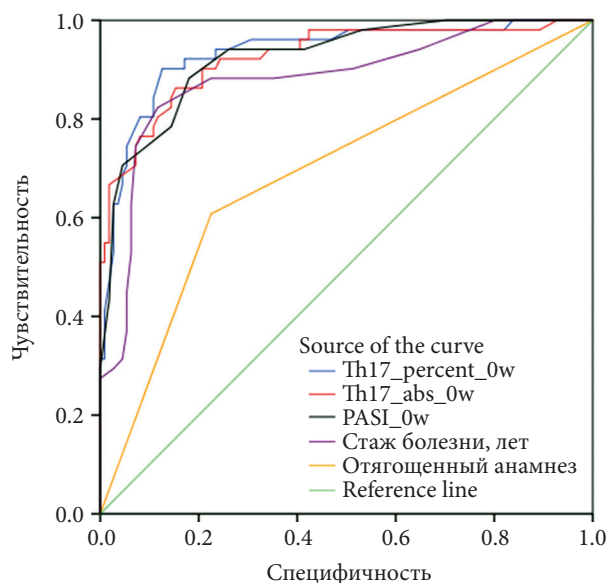


Рис. 1. Сравнение влияния предикторов на вероятность наступления события PASI 75 с помощью ROC-кривых

щие им референсные интервалы. Качество модели для таких предикторов, как содержание в крови Th17-клеток и индекс тяжести псориаза на момент инициации системной терапии, расценивали как отличное; стаж болезни продемонстрировал очень хорошее качество для прогнозируемой модели, а факт наличия отягощенного семейного анамнеза – среднее. Значения AUC всех предикторов статистически значимо отличались от референсной линии.

Далее была проведена оценка предикторов, увеличивающих вероятность достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе таргетной терапии. Анализ ROC-кривых демонстрировал отсутствие влияния процентного количества Treg-клеток на изучаемое событие: качество модели было неудовлетворительным, значение AUC составило 0.490; отсутствовали статистически значимые отличия кривых описываемых предикторов от референсной линии. В то же время кривые, отражающие абсолютное количество регуляторных T-клеток, факт инициации системной терапии, особенно раннее ее назначение (в течение первых трех лет после постановки диагноза «псориаз тяжелого течения»), имели среднее качество прогнозируемой модели (AUC=0.530; 0.669 и 0.646 соответственно) и статистически значимо отличались от референсной линии: 0.048; 0.047 и 0.043 соответственно (рис. 2).

В ходе выполнения процедуры логистической регрессии был получен показатель R-квадрата Нагелькерке, равный 0.934. Это указывает на то, что 93.4% долю вариации переменной отклика (достижение пациентом ответа PASI 75 к 16-й неделе

Таблица 2

Результаты ROC-анализа с описанием площади под кривой и пороговыми значениями (с указанием чувствительности и специфичности) для предикторов

Предиктор	Пороговое значение	Se; 1-Sp, %	AUC	p	Границы 95% ДИ	
					Нижняя	Верхняя
CD161 ⁺ (Th17), % от CD4 (в момент инициации)	25.250	92.2; 82.9	0.934	< 0.001	0.891	0.978
CD161 ⁺ (Th17), абс. (в момент инициации)	265.00	86.3; 83.8	0.925	< 0.001	0.878	0.972
Индекс PASI (в момент инициации)	17.50	88.2; 82.0	0.925	< 0.001	0.882	0.967
Стаж болезни, лет	7.50	82.4; 88.3	0.882	< 0.001	0.820	0.943
Отягощенный анамнез	-	-	0.691	< 0.001	0.600	0.782

Примечание. Se – чувствительность, 1-Sp – специфичность, AUC – площадь под кривой; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

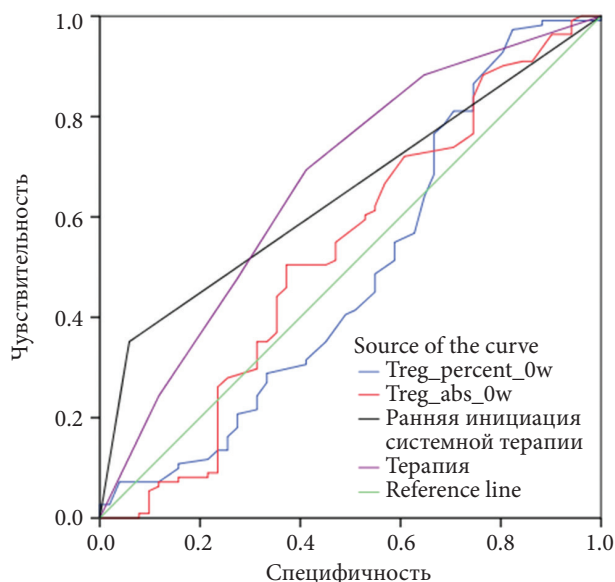


Рис. 2. Сравнение влияния предикторов на вероятность наступления события PASI 75 с помощью ROC-кривых

лечения) можно объяснить с помощью составленной модели на основе достаточно надежных выявленных ранее переменных-предикторов (табл. 3).

Исходя из полученных переменных, формула для расчета вероятности достижения пациентом на 16-й неделе системного лечения PASI 75 в зависимости от конкретного назначаемого препарата и прогнозирования эффективности определенного системного агента будет выглядеть следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где $e = 2.7182$, а уравнение логистической регрессии y будет зависеть от конкретного, выбираемого в качестве системной терапии препарата.

$$y = 86.371 + (0.110 \times X_{\text{Treg, абс}}) + (-0.081 \times X_{\text{Th17, абс}}) + (-1.078 \times X_{\text{Th17, \%}}) + (-0.438 \times X_{\text{стаж болезни, лет}}) + (-6.693 \times X_{\text{отяг. анамнез}}) + (-2.605 \times X_{\text{индекс PASI}}) + (2.845 \times X_{\text{инициация терапии}}) + (\text{переменная для препарата}),$$

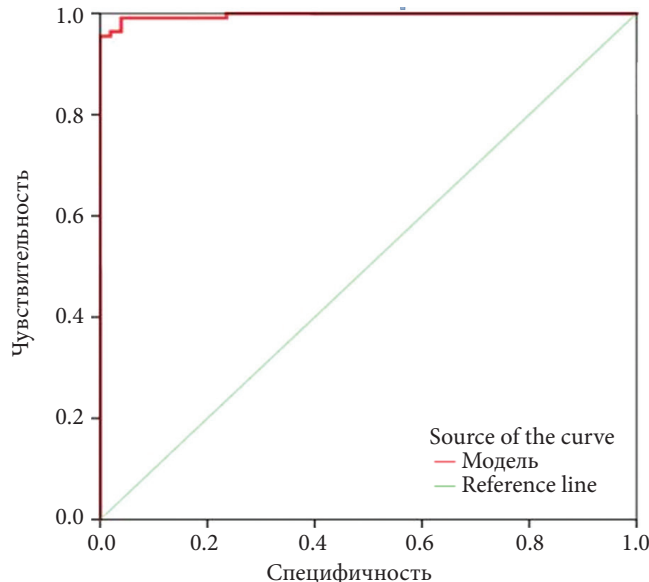


Рис. 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностической модели, предсказывающей вероятность наступления события PASI 75

где $X_{\text{отяг. анамнез}} = 1$ при наличии отягощенного семейного анамнеза по псориазу, в случае отсутствия $= 0$; $X_{\text{инициация терапии}} = 1$ при раннем назначении системной терапии (в течение трех лет после постановки диагноза «псориаз тяжелого течения») и $= 0$ при отсроченном назначении (более трех лет после постановки диагноза «псориаз тяжелого течения»), а значение «переменная для препарата» представлено следующими вариантами на выбор: апремиласт $= 0$; адалимумаб $= 7.331$; устекинумаб $= 10.004$; секукинумаб $= 16.330$; гуселькумаб $= 21.413$.

Согласно данным из таблицы классификации и ROC-анализа, полученная модель логистической регрессии смогла правильно предсказать результат достижения пациентом исследуемого исхода (достижение пациентом ответа PASI 75 на 16-й неделе таргетного лечения) в 97.5% случаев (рис. 3).

По результатам ROC-анализа разработанная прогностическая модель имела отличное качество: значение AUC составило 0.997 и статистически значимо отличалось от референсной линии ($p < 0.001$). Оптимальное значение порога отсечения

Таблица 3

Оценка модели бинарной логистической регрессии с указанием значений основных переменных в уравнении в зависимости от предиктора

Предиктор	B (коэф.)	SE	Wald	p*	Exp (B)	
CD127 (Treg), абс. (в момент инициации)	0.110	0.056	3.822	0.049	1.116	
CD161+ (Th17), абс. (в момент инициации)	-0.081	0.037	4.747	0.029	0.922	
CD161+ (Th17), % от CD4 (в момент инициации)	-1.078	0.526	4.201	0.040	0.340	
Стаж болезни, лет	-0.438	0.237	3.403	0.065	0.645	
Отягощенный анамнез	-6.693	2.626	6.495	0.011	806.788	
Индекс PASI (в момент инициации)	-2.605	1.151	5.119	0.024	0.074	
Системная терапия	Апремиласт	-	5.807	0.214	1527.208	
	Адалимумаб	7.331	3.582	4.189	0.041	22119.039
	Устекинумаб	10.004	5.050	3.924	0.048	12364204.668
	Секукинумаб	16.330	6.918	5.572	0.018	1992976432.552
	Гуселькумаб	21.413	9.078	5.564	0.018	1527.208
Ранняя инициация терапии	2.845	1.995	2.033	0.154	0.058	
Константа (B_0)	86.371	32.400	7.106	0.008	3.240E + 37	

*В качестве порога статистической значимости при использованном в работе подходе рекомендуется использовать значение 0.25 вместо 0.05, что обосновано снижением риска ложного исключения потенциально важных предикторов.

Иммунологические показатели	
Абсолютное количество CD127 ⁻ (Treg), кл/мкл	
Абсолютное количество CD161 ⁺ (Th17), кл/мкл	
Процентное количество CD161 ⁺ (Th17) от CD4, %	
Характеристика пациента	
Индекс PASI, баллы	
Наличие отягощенного семейного анамнеза	При наличии отягощенного семейного анамнеза = 1, в случае отсутствия = 0
Стаж болезни, лет	
Ранняя инициация системной терапии	При раннем назначении системной терапии (в течение трех лет после постановки диагноза) = 1, при отсроченном назначении (более трех лет) = 0
Расчет прогностической модели (апремиласт)	
Значение логистической регрессии, у	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	> 47.6 – терапия эффективна, < 47.6 – терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалимумаб)	
Значение логистической регрессии, у	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	> 47.6 – терапия эффективна, < 47.6 – терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)	
Значение логистической регрессии, у	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	> 47.6 – терапия эффективна, < 47.6 – терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)	
Значение логистической регрессии, у	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	> 47.6 – терапия эффективна, < 47.6 – терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)	
Значение логистической регрессии, у	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	> 47.6 – терапия эффективна, < 47.6 – терапия неэффективна

Рис. 4. Внешний вид калькулятора расчета вероятности достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения

было равным 0.4763849 (47.6%; чувствительность – 99.1%; специфичность – 96.1%), корректировка позволила увеличить предсказательную способность модели с 97.5% правильно спрогнозированных случаев до 98.1%.

После получения формулы и определения порогового значения прогностической модели с помощью ROC-анализа с использованием программы Microsoft Excel был составлен эргономичный калькулятор для удобного и быстрого использования, который затем был внедрен в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края с целью дополнительной тестовой проверки (рис. 4).

Прогностическая модель была дополнительно проверена на 23 пациентах, из которых 20 пациентам была назначена терапия, рекомендованная разработанным алгоритмом с выраженной положительной динамикой. В то же время у оставшихся трех пациентов первоначальные результаты терапии были неудов-

летворительными: пациент отказывался от того или иного варианта лечения (по собственным убеждениям или по причине дороговизны курса терапии), при этом разработанная модель также демонстрировала заведомую неэффективность проводимой в данных случаях таргетной терапии, что указывает на ее высокую прогностическую ценность.

Заключение

Разработанная нами прогностическая модель, учитывающая клинико-иммунологические характеристики конкретного пациента, имеет высокое качество и прогностическую ценность, поскольку рассчитывает точную вероятность наступления благоприятного исхода в виде достижения пациентом на фоне системного лечения индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе наблюдения, позволяя осуществлять научно обоснованный, рациональный, персонализированный подбор системной терапии. Кроме того, разработанная прогностическая модель соответствует современным тре-

бованиям к медицинским математическим моделям и тестам для их применения в широкой клинической практике: чувствительность модели выше 95%, специфичность выше 80%. Модель может использоваться в клинической практике лечебно-профилактических учреждений и научно-исследовательских центров, имеющих доступ к лабораторным анализаторам, позволяющим оценить содержание приведенных в модели иммунологических показателей.

Источник финансирования отсутствует.

Раскрытие конфликта интересов:

А.А. Хотко – получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний (AbbVie, BMS, Biocad, Janssen, Novartis, Sanofi, Lilly Pharma, Amgen, АМАН), чтение лекций (AbbVie, Biocad, Janssen, Novartis, Amgen, Sanofi, Swiix, ООО «ЮСБ Фарма», «Полисан», «Вертекс»), участие в экспертных советах (AbbVie, Biocad, Janssen, Novartis, Amgen, Sanofi, Swiix, ООО «ЮСБ Фарма», «Полисан», «Вертекс»);

Н.Н. Мурашкин – получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Литература

1. Иванов Р.А. и др. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 419–429. [Ivanov R.A. et al. Features of the use of genetic engineering biological therapy (ustekinumab) in children with psoriasis in the presence of concomitant metabolic syndrome or ineffectiveness of previous biological therapy: clinical observations // Issues of modern pediatrics. – 2022. – V. 21. – No. 5. – P. 419–429. In Russian]. DOI: 10.15690/vsp.v21i5.2458.
2. Ingrassiotta Y. et al. Are patients with psoriasis and psoriatic arthritis undertreated? A population-based study from Southern Italy // J. Clin. Med. – 2021. – V. 10. – No. 15. – P. 3431. DOI: 10.3390/jcm10153431.
3. Олисова О.Ю. и др. Возможности применения аутологичных регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе. В сборнике: Инновации в науке и практике // Сборник статей по материалам VII Международной научно-практической конференции. В 5 частях. – 2018. – С. 171–176. [Olisova O.Yu. et al. Possibility of using autologous regulatory T cells in psoriasis vulgaris. In the collection: Innovations in science and practice // Collection of articles based on the materials of the VII International Scientific and Practical Conference. In 5 parts. – 2018. – P. 171–176. In Russian].
4. Kim C.H. et al. Therapeutic and immunomodulatory effects of glucosamine in combination with low-dose cyclosporine a in a murine model of imiquimod-induced psoriasis // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – V. 756. – P. 43–51.
5. Купцова Д.Г. и др. Оценка количества субпопуляций CD4⁺-клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 587–596. [Kuptsova D.G. et al. Assessment of the number of subpopulations of

- CD4⁺ cells with expression of ectonucleotidases CD39 and CD73 in children with psoriasis // Medical immunology. – 2022. – V. 24. – No. 3. – P. 587–596. In Russian]. DOI: 10.15789/1563-0625-AOC-2487.
6. Круглова Л.С. и др. Псориаз. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – 328 с. [Kruglova L.S. et al. Psoriasis. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2022. – 328 p. In Russian].
7. Deng Y. et al. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2016. – V. 50. – P. 377–389.
8. Karczewski J. et al. New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis // Autoimmunity. – 2016. – V. 49. – P. 435–450.
9. Kagami S. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis // J. Investig. Dermatol. 2010. – V. 130. – P. 1373–1383.
10. Pietraforte I. et al. Autoreactive T-cells in psoriasis: are they spoiled Tregs and can therapies restore their functions? // Int. J. Mol. Sci. 2023. – V. 24. – No. 5. – P. 4348. DOI: 10.3390/ijms24054348.
11. Quaglino P. et al. Circulating CD4⁺CD25 bright FOXP3⁺ T cells are up-regulated by biological therapies and correlate with the clinical response in psoriasis patients // Dermatology. – 2009. – P. 250–258. DOI: 10.1159/000238305.
12. Quaglino P. et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response // Dermatology. – 2011. – V. 223. – P. 57–67. DOI: 10.1159/000330330.
13. Cordiali-Fei P. et al. Immunologic biomarkers for clinical and therapeutic management of psoriasis // Mediat. Inflamm. – 2014. – V. 2014. – P. 236060. DOI: 10.1155/2014/236060.
14. Shimizu T. et al. Anti-IL-17A and IL-23p19 antibodies but not anti-TNF α antibody induce expansion of regulatory T cells and restoration of their suppressive function in imiquimod-induced psoriasisform dermatitis // J. Dermatol. Sci. – 2019. – V. 95. – P. 90–98. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.07.006.
15. Mehta H. et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and T-cell profiles within psoriatic skin during treatment with Guselkumab vs. Secukinumab // J. Investig. Dermatol. – 2021. – V. 141. – P. 1707–1718.e9. DOI: 10.1016/j.jid.2021.01.005.
16. Kannan A.K. et al. IL-23 induces regulatory T cell plasticity with implications for inflammatory skin diseases // Sci. Rep. 2019. – V. 9. – P. 17675. DOI: 10.1038/s41598-019-53240-z.
17. Pietraforte I. et al. Autoreactive T-cells in psoriasis: are they spoiled Tregs and can therapies restore their functions? // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24. – No. 5 – P. 4348. DOI: 10.3390/ijms24054348.
18. Sewgobind V.D.K.D. et al. The Jak inhibitor CP-690.550 preserves the function of CD4⁺CD25 bright FoxP3⁺ Regulatory T cells and inhibits effector T cells // Arab. Archaeol. Epigr. – 2010. – V. 10. – P. 1785–1795. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03200.x.
19. Uchida H. et al. Apremilast downregulates interleukin-17 production and induces splenic regulatory B cells and regulatory T cells in imiquimod-induced psoriasisform dermatitis // J. Dermatol. Sci. – 2021. – V. 104. – No. 1. – P. 55–62. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.08.001.