

На правах рукописи



Хотко Алкес Асланчериевич

**Оптимизация выбора системной терапии тяжелых форм псориаза
в соответствии с индивидуальными клинико-иммунологическими характеристиками
пациентов**

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура,
курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Мурашкин Николай Николаевич
Круглова Лариса Сергеевна

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Соколовский Евгений Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии с клиникой, заведующий кафедрой

Кириянова Вера Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования, кафедра реабилитологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «15» апреля 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г.Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием, с неясной этиологией и сложной генетической структурой. Заболевание ежегодно регистрируется у более 125 миллионов человек по всему миру, а показатель распространенности составляет приблизительно 2–3% населения всего земного шара (Lebwohl M., 2003).

В основе заболевания лежит системное воспаление, при котором за счет хронической активации врожденной и адаптивной иммунных систем происходит повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов из различных клеток, эти патогенетические механизмы порой вызывают необратимое повреждение многих тканей и органов (Gelfand J. M. et al., 2004; Kim N. et al., 2010). В настоящее время широкую распространенность и признание получила концепция о формировании при псориазе порочного круга воспалительного процесса, в котором ключевую роль играет сигнальный путь (ось) основных провоспалительных цитокинов IL-23/IL-17, непосредственно участвующих в иммунопатогенезе и формировании клинических проявлений заболевания. Тем не менее все больше сведений свидетельствуют о немаловажной роли регуляторных и эффекторных клеток в развитии псориаза, в ходе которого происходит нарушение хрупкого баланса Th17-/Treg-клеток, приводящее к патологическому изменению сложного иммунного гомеостаза и хронизации воспалительного процесса (Лазарева П.И. и соавт., 2022; Олисова О.Ю. и соавт., 2018; Kim C.H. et al., 2015).

Все это порождает вопросы о детальном изучении имеющихся таргетных препаратов с позиции воздействия (как прямого, так и косвенного) на баланс ключевых иммунных клеток для понимания возможности и перспектив их использования для восстановления и поддержания иммунного равновесия. Данный терапевтический подход может не только обладать более высокой эффективностью в подавлении системного воспаления и клинических проявлений заболевания, вплоть до их полного регресса, но и приводить к совершенно новым, ранее недоступным целям терапии в виде достижения многолетней ремиссии заболевания после отмены системного лечения или даже полного излечения в результате восстановления нормального иммунного гомеостаза. В связи с чем исключительный интерес представляет проблема персонифицированного подбора системного агента, исходя из индивидуальных особенностей пациента, в числе которых особое место занимает иммунологический статус. Однако, несмотря на определенный объем накопленных научных данных по взаимодействию имеющихся генно-инженерных биологических агентов и препаратов малых молекул с иммунными клетками при псориазе, существует множество пробелов, в частности, связанных с применением и подтверждением полученных в лабораторных условиях результатов (чаще всего

на животных моделях или культурах клеток) в реальной клинической практике на большой выборке пациентов (Kim C.H. et al., 2015; Nishimoto S. et al., 2013).

Так, до сих пор остаются малоизученными закономерности динамического изменения клеточного иммунитета у пациентов, находящихся на системной терапии и после ее отмены, также нет как окончательно установленных соотношений между эффекторными и регуляторными иммунными клетками, так и границ их референсных значений, характерных для обострения и ремиссии заболевания. Подобные знания являются крайне важным звеном не только для постижения тонкостей патогенеза болезни, но и, как было сказано ранее, для поиска эффективных терапевтических стратегий, поскольку благодаря таким работам станет возможным разработка и внедрение в широкую медицинскую практику основанных на клиничко-иммунологических особенностях пациента персонализированных алгоритмов лечения псориаза и подходов для обеспечения длительного безрецидивного периода в долгосрочной перспективе. Именно поэтому научные исследования по данной тематике характеризуются особой актуальностью.

Малая изученность вышеуказанных вопросов, необходимость их комплексного научного обоснования, отсутствие обобщенных отечественных и зарубежных данных с высоким уровнем доказательной базы по представленной уникальной проблеме, а также высокая научная и практическая востребованность современных разработок в этой области, в том числе касающихся оказания специализированной медицинской помощи пациентам с тяжелым течением псориаза – все это подчеркивает особую актуальность и значимость проведенного диссертационного исследования.

Еще одним актуальным вопросом применения генно-инженерной биологической терапии является достижение PASI 90 и PASI 100, так как именно достижение этих конечных точек позволяет добиться значимого улучшения качества жизни. В этом аспекте перспективным является разработка и научное обоснование использования методов фототерапии у пациентов с псориазом на фоне недостаточного ответа на ГИБТ, а также при применении блокаторов внутриклеточных сигналов.

Степень разработанности темы исследования

На настоящий момент мировая научная литература содержит крайне ограниченные и противоречивые данные, в основном полученные на животных моделях или культурах клеток, о закономерностях изменения показателей клеточного иммунитета у пациентов с тяжелым течением псориаза на фоне проводимого системного лечения и его отмены. Отсутствует глобальное понимание особенностей изменения количества субпопуляций лимфоцитов при применении конкретных системных агентов, а также продолжительности их действия в

отношении стабилизации равновесия иммунных клеток. До сих пор не установлена окончательная роль дисбаланса Th17-/Treg-клеток в тяжести течения заболевания, не выявлены факторы риска (предикторы), влияющие на показатели клеточного иммунитета. Несмотря на новые сведения о ключевой роли эффекторных и регуляторных клеток в становлении заболевания, исследование их содержания в периферической крови не используется в повседневной практической деятельности, поскольку не регламентировано соответствующими официальными протоколами и клиническими рекомендациями по ведению пациентов с псориазом. Это связано как с отсутствием высокой доказательной базы подобного подхода к обследованию пациента, так и практического потенциала применения этих сведений для диагностики, лечения и определения прогноза заболевания. Кроме того, отсутствуют доступные научные данные, аргументирующие важность и перспективы использования показателей клеточного иммунитета при выборе той или иной терапевтической тактики. С этой точки зрения рассматриваемая в диссертации научная проблема фактически является непроработанной и неизученной.

Цель исследования

Разработка и научное обоснование подходов персонализированной тактики выбора таргетной системной терапии псориаза с учетом стратификации экспрессии показателей клеточного иммунитета, клинико-anamнестических данных и повышение эффективности лечения при недостаточном ответе на препараты таргетной терапии.

Задачи исследования

1. Определить уровень экспрессии показателей клеточного иммунитета (CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клеток) у пациентов с псориазом и здоровых лиц старше 18 лет с учетом демографических характеристик.
2. Установить наличие взаимосвязи содержания CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клеток периферической крови с тяжестью течения псориаза и индивидуальными особенностями пациентов.
3. Определить закономерности изменения отдельных показателей адаптивного иммунитета во время обострения и ремиссии псориаза.
4. Выполнить сравнительную оценку эффективности таргетных препаратов (апремилласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб) у пациентов взрослого возраста, страдающих псориазом тяжелого течения.
5. Провести динамическую оценку показателей клеточного иммунитета на фоне системной таргетной терапии у пациентов с псориазом тяжелого течения.

6. Оценить продолжительность безрецидивного периода после отмены системной таргетной терапии у пациентов взрослого возраста с псориазом, определить факторы риска наступления обострения и влияние показателей клеточного иммунитета.
7. Проанализировать влияние дополнительного назначения фототерапии на эффективность системной таргетной терапии в нормализации иммунного гомеостаза при псориазе у пациентов с недостаточным ответом к 16 неделе лечения.
8. Изучить профиль безопасности препаратов системного действия (апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб) и фототерапии у взрослых пациентов с псориазом тяжелого течения.
9. Разработать эффективную прогностическую модель с высокой предсказательной способностью, позволяющей вычислить вероятность благоприятного исхода системной таргетной терапии у пациентов с псориазом тяжелого течения.

Научная новизна

Впервые проведена динамическая оценка показателей клеточного иммунитета у пациентов с псориазом тяжелого течения на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб) и препаратом апремиласт из группы малых молекул.

Впервые определена взаимосвязь показателей клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, с демографическими (гендерная принадлежность, возраст) и клиническими (индекс PASI, отягощенный анамнез, стаж болезни) признаками.

Впервые установлен характер и выраженность изменений показателей эффекторных и регуляторных клеток на фоне проводимого системного лечения такими препаратами, как апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб.

Впервые произведен анализ влияния и роли дополнительного назначения к системной терапии, в том числе при ее недостаточной эффективности, узкополосной УФБ-фототерапии с длиной волны 311 нм с целью нормализации баланса Th17-/Treg-клеток у пациентов с псориазом тяжелого течения.

Впервые выявлены факторы, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива псориаза, также установлена прогностическая ценность показателей клеточного иммунитета как в развитии обострения болезни, так и в определении эффективности планируемой системной терапии.

Впервые разработана и внедрена в клиническую практику прогностическая модель с высокой предсказательной способностью (98,1%), позволяющая на основании клинико-иммунологических особенностей пациента установить вероятность наступления успешного

клинического ответа к 16 неделе лечения в виде значимого снижения тяжести заболевания и нормализации показателей клеточного иммунитета.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты представляют собой принципиально новые, научно обоснованные данные, которые имеют высокую теоретическую и практическую значимость, поскольку вносят вклад в более обширное представление о характере влияния системных таргетных препаратов на эффекторные и регуляторные клетки, что крайне важно при осуществлении рационального подбора системной терапии и проведении дальнейших изысканий по данной теме.

В рамках работы были определены наиболее предпочтительные системные препараты, роль и целесообразность дополнительного назначения фототерапии, исходя из конкретной клинической ситуации, в том числе установленных показателей клеточного иммунитета и других индивидуальных параметров пациента. Сформированные на основании результатов диссертационной работы практические рекомендации совместно с прогностической моделью могут быть внедрены в деятельность различных лечебно-профилактических учреждений (поликлиник, стационаров и диспансеров), оказывающих помощь пациентам с псориазом тяжелого течения. Их использование позволит добиться высокой эффективности системной терапии, характеризующейся снижением тяжести течения заболевания, а также постепенной нормализацией показателей клеточного иммунитета с восстановлением и поддержанием баланса Th17-/Treg-клеток, что, в свою очередь, даст возможность обеспечить достижение пациентами длительного безрецидивного периода, в том числе после отмены лечения.

Разработанный подход может использоваться для принятия решений, касающихся рационального определения наиболее оптимальной терапевтической тактики с целью предупреждения назначения заведомо неэффективного лечения, а также для усовершенствования и разработки новых стандартизированных рекомендаций, направленных на оптимизацию имеющихся алгоритмов персонализированного назначения системной терапии пациентам, страдающим псориазом тяжелого течения.

Методология и методы исследования

Для реализации цели и поставленных задач предварительно был проведен обширный анализ отечественной и зарубежной научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертационная работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного интервенционного проспективного исследования с соблюдением основных принципов доказательной медицины и использованием современных клинических, лабораторных,

инструментальных и статистических методов. Процедуры валидации референсных интервалов, разработки и определения предсказательной способности прогностической модели, лабораторной диагностики и оценки профиля безопасности проводились в соответствии с установленными международными стандартами.

Для автоматизации статистической обработки использованы пакеты статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия), позволяющие произвести соответствующие задачам исследования расчеты. Во всех случаях количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения, поэтому были использованы непараметрические тесты. Описание количественных показателей проводилось с указанием медианы и интерквартильного размаха [нижнего и верхнего квартилей: 25-й; 75-й процентиля]. Описание качественных признаков представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$. Полученные статистические данные были представлены в соответствующих разделах работы в виде таблиц, а также сопровождалась наглядными графиками и диаграммами. Результаты исследования были систематизированы и обсуждены в заключении, на их основании составлены научно обоснованные выводы и сформированы практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная прогностическая модель и созданный на ее основе калькулятор позволяют прогнозировать вероятность достижения пациентом благоприятного терапевтического исхода системного лечения в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических особенностей и определять наиболее оптимальную терапевтическую тактику, тем самым повышая информативность и точность в системе принятия врачебных решений.
2. Сохранение высоких уровней эффекторных клеток на фоне продолжительного получения пациентом системной терапии является показанием к замене системного агента, подбор которого должен проводиться с применением разработанной прогностической модели.
3. Уровни процентного и абсолютного количества Th17-клеток находятся в прямой зависимости от тяжести течения заболевания, стажа заболевания и фактом наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза.
4. Высокая клиническая эффективность, наряду с лучшей тенденцией к нормализации содержания регуляторных и эффекторных клеток, а также наиболее продолжительным безрецидивным периодом, установлена при назначении ингибиторов IL-23: устекинумаба и гуселькумаба.

5. Обострение вульгарного псориаза характеризуется высоким содержанием Th17-лимфоцитов в периферической крови, тогда как уровень Трег-клеток, как правило, находится ниже или в пределах референсных интервалов, реже превышает границы нормы. На фоне лечения отмечается постепенное снижение количества эффекторных клеток и нормализация уровня регуляторных лимфоцитов.
6. Пациенты с отягощенным семейным анамнезом, высокими значениями индекса PASI, длительным стажем болезни и выраженными отклонениями уровней эффекторных и регуляторных клеток всегда требуют рассмотрения дополнительного назначения к системному лечению курса узкополосной УФБ-фототерапии 311 нм.
7. Раннее назначение эффективной системной терапии обеспечит большую вероятность достижения пациентом высокого клинического ответа с полным или практически полным регрессом патологических высыпаний, восстановления иммунного гомеостаза и длительного периода ремиссии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативностью выборки, точно сформированной целью и задачами, для выполнения которых использовался адекватный дизайн исследования и применялись современные математико-статистические методы обработки собранных в ходе наблюдения за пациентами данных. Обработка данных производилась с помощью актуальных версий современных прикладных программ. Полученные результаты имеют высокий уровень статистической значимости, при этом указаны фактические величины р-критерия.

Для достоверной сравнительной оценки иммунологических показателей и выявления закономерностей их изменения у пациентов с псориазом была сформирована контрольная группа здоровых лиц, используемая в качестве «эталона» референсных значений, дополнительно подтвержденных путем их валидации с внешним источником. Контрольная группа и общая выборка пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, были однородны по демографическим признакам. Также группы системной терапии, сформированные методом стандартной блоковой рандомизации пациентов, были статистически однородны по основным исследуемым характеристикам, в том числе по значениям показателей клеточного иммунитета и тяжести течения заболевания по индексу PASI.

Таким образом, можно утверждать, что результаты статистического анализа, выводы и практические рекомендации, сделанные в работе, а также положения, выносимые на защиту, базируются на разносторонних и адекватных методах статистического анализа, обладают

высоким уровнем достоверности и получены с помощью современного программного обеспечения.

Результаты диссертационного исследования, калькулятор прогностической модели и сформированные практические рекомендации внедрены и активно используются в клинической практике государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, в образовательном процессе (лекционный курс, учебный план ординатуры, программы повышения квалификации) кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики, кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на Всемирном дне борьбы с псориазом (23.10.2019 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (29.10.2019 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (18.12.2020 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (12.03.2021 г.),

Всемирном дне борьбы с псориазом (29.10.2021 г.), Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Краснодарского края (15.11.2021 г.), Межрегиональной конференции по псориазу (04.12.2021 г.), Всемирном дне борьбы с псориазом (28.10.2022 г.).

Личный вклад автора

Все этапы диссертационной работы полностью осуществлялись лично автором, включая анализ отечественных и зарубежных научных источников для написания обзора литературы, постановку цели и задач, разработку дизайна и протокола исследования, клиническое обследование пациентов, сбор необходимых сведений и формирование единой базы данных с ее последующим анализом, обработкой и интерпретацией полученных расчетов, на основании которых автором были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, а также разработана прогностическая модель, которая затем была преобразована в эргономичный калькулятор. Кроме того, автор активно участвовал в оформлении научных публикаций по теме диссертации и внедрении результатов работы в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 35 печатных работ: 29 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, из них 3 статьи – обзорные, и 6 статей – в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, конкретно: п. 2., п. 3., п. 5., и паспорту научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, конкретно п. 1., п. 2.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 330 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 385 источников, в том числе 82 отечественных и 303 зарубежных. Работа иллюстрирована 101 таблицей и 103 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее открытое рандомизированное интервенционное проспективное исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (заведующая кафедрой, д.м.н., доцент Круглова Л.С.), ведение пациентов и сбор необходимых данных осуществлялись на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (главный врач М.И. Глузмин) в период с 2017 по 2023. Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом и утверждено Ученым советом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол заседания локального этического комитета от 14.04.2017 №5, протокол заседания Ученого совета от 01.06.2017 г. №4).

Всего в исследование было включено 168 пациентов, страдающих вульгарным псориазом тяжелого течения, из которых 162 пациента полностью завершили исследование, и 30 здоровых добровольцев, вошедших в группу контроля, возрастом от 18 до 45 лет.

У всех пациентов на этапе скрининга проводился сбор анамнеза, включающий в себя получение информации о дебюте, длительности, течении и предшествующем лечении вульгарного псориаза, наличии отягощенного семейного анамнеза по псориазу, сопутствующих и коморбидных заболеваний, а также о получаемой на постоянной основе лекарственной терапии, в том числе по сопутствующим заболеваниям. Каждому участнику задавались вопросы касательно основных, беспокоящих жалоб, для исключения наличия коморбидных и

тяжелых соматических заболеваний, особенно инфекционной природы, в стадии декомпенсации или патологий, влияющих на изучаемые показатели клеточного иммунитета, пациенты проходили физикальный осмотр у соответствующих специалистов (в том числе врача-терапевта), также проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Для определения основных показателей клеточного иммунитета производился забор венозной крови натощак из кубитальной вены в вакуумные пластиковые пробирки BD Vacutainer Plus с крышкой BD HemoGuard, содержащей антикоагулянт К2ЭДТА (Becton Dickinson and Company Limited, Великобритания). Оценка проводилась методом проточной лазерной цитофлуориметрии с помощью проточного цитометра Novocyte (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител фирм Beckman Coulter и Sony Biotechnology (США). При исследовании иммунного статуса с помощью гейтирования популяции лимфоцитов определяли следующие основные в рамках проведенного исследования показатели (процентное и абсолютное количество клеток): $CD4^+CD127^{low}CD25^{high}$ (регуляторные Т-клетки; Treg) и $CD3^+CD4^+CD161^+$ (Th17-лимфоциты).

Дизайн работы представлен на Рисунке 1.

Каждому пациенту проводилось определение индекса площади и тяжести псориазических поражений (PASI, Psoriasis Area Severity Index), который затем использовался для динамической оценки течения псориаза и эффективности проводимого лечения. Индекс PASI рассчитывался с помощью следующей формулы: $PASI = 0,1x(\mathcal{E}_{\text{голова}} + I_{\text{голова}} + Ш_{\text{голова}})xA_{\text{голова}} + 0,3x(\mathcal{E}_{\text{туловище}} + I_{\text{туловище}} + Ш_{\text{туловище}})xA_{\text{туловище}} + 0,2x(\mathcal{E}_{\text{верхние конечности}} + I_{\text{верхние конечности}} + Ш_{\text{верхние конечности}})xA_{\text{верхние конечности}} + 0,4x(\mathcal{E}_{\text{нижние конечности}} + I_{\text{нижние конечности}} + Ш_{\text{нижние конечности}})xA_{\text{нижние конечности}}$, где «Э» обозначает числовое значение выраженности эритемы, «И» – инфильтрации, «Ш» – шелушения, а «А» – площади поражения. Данные признаки оценивались врачом визуально и пальпаторно для каждого больного. Так, степень выраженности указанных признаков оценивалась от 0 до 4, где 0 – это отсутствие изменений, 1 – незначительно выраженные изменения, 2 – умеренно выраженные изменения, 3 – выраженные изменения, а 4 – очень выраженные изменения. Площадь поражения оценивалась по шкале от 0 до 6 для каждой из четырех областей отдельно: голова, туловище, верхние и нижние конечности. При этом 0 обозначал отсутствие поражения кожи исследуемой анатомической области, 1 – поражение кожи от 1% до 9%, 2 – от 10% до 29%, 3 – от 30% до 49%; 4 – от 50% до 69%, 5 – от 70% до 89% и 6 – от 90% до 100%.

Индекс PASI мог принимать значение в диапазоне от 0 до 72 баллов, при этом значение $PASI < 5$ соответствует легкому течению псориаза; значение $PASI \geq 5$, но ≤ 10 – средней степени тяжести; а значение $PASI > 10$ – тяжелому течению.

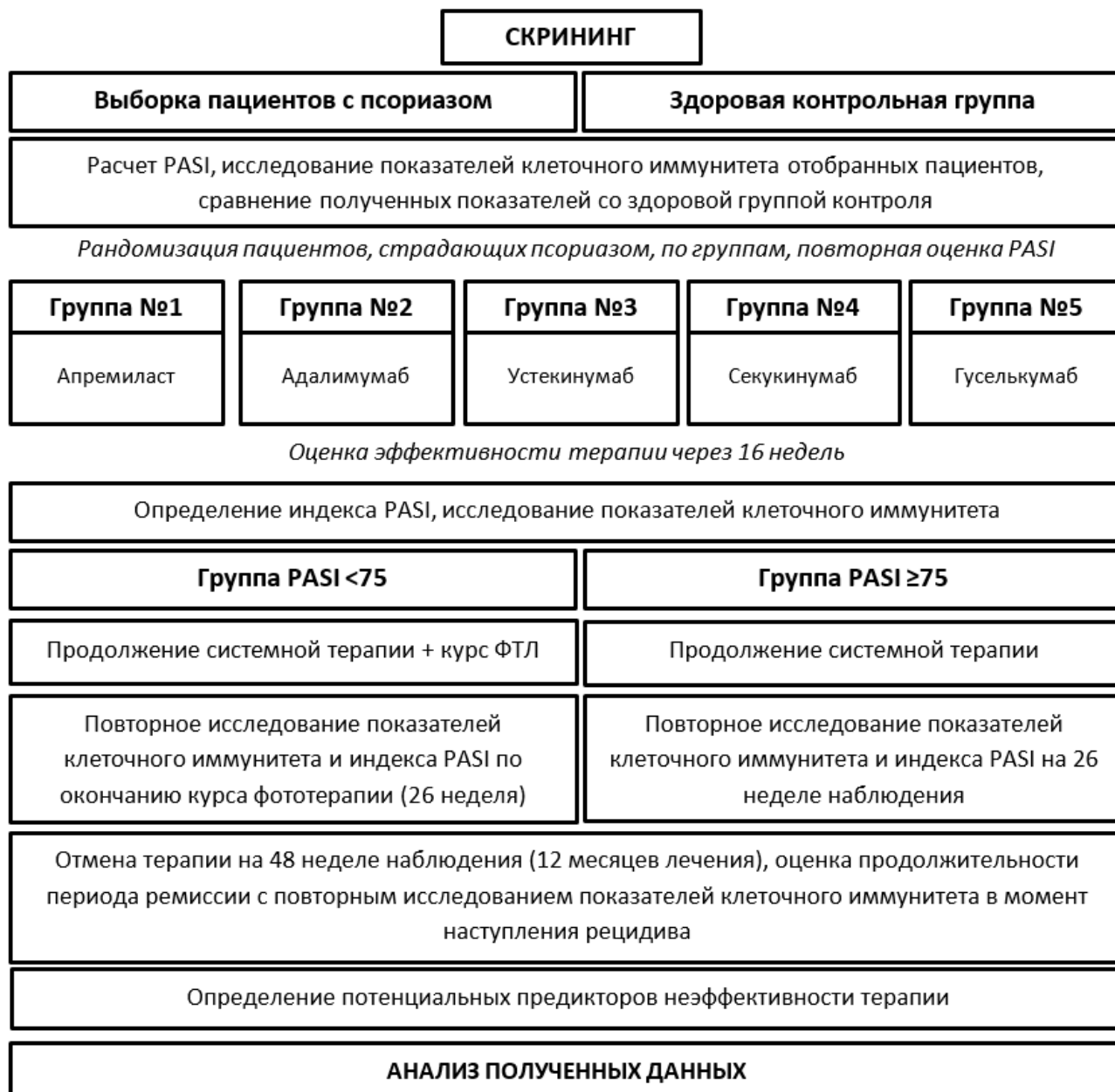


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Оценка клинической эффективности лечения производилась с помощью определения снижения значения индекса PASI в динамике и рассчитывалась по следующей формуле: $[(PASI_{\text{до лечения}} - PASI_{\text{после лечения}}) / PASI_{\text{до лечения}}] \times 100\%$. При недостижении пациентом PASI 75 (уменьшение первоначального значения индекса PASI на 75%) в течение 16 недель применяемая терапия считалась неэффективной. Рецидивом псориаза считался момент потери 50% улучшения, достигнутого на момент отмены терапии индекса PASI в случае его значения ≥ 1 , тогда как при достижении пациентом индекса PASI=0 – рецидив (обострение) заболевания регистрировался в момент появления новых псориазических высыпаний, занимающих площадь поверхности тела $>1\%$.

Также факт обострения кожного патологического процесса дополнительно подтверждался путем оценки основных клинических признаков с помощью шкалы PGA (Physician Global Assessment, общая оценка состояния пациента врачом), в том случае, если значение индекса было ≥ 2 баллов. Шкала PGA представляла собой глобальную оценку всех поражений по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 соответствовал чистой коже (может отмечаться поствоспалительная гиперпигментация), 1 – почти чистой коже (выраженность изменений между 0 и 2 баллами), 2 – легкой степени поражений (незначительная эритема, инфильтрация и шелушение), 3 – умеренной степени поражений (умеренная выраженность эритемы, инфильтрации и шелушения), 4 – тяжелым проявлениям (выраженная эритема, инфильтрация и шелушение) и 5 – очень тяжелым проявлениям заболевания (очень выраженная эритема, инфильтрация и шелушение).

Распределение пациентов по группам проводилось методом стандартной блоковой рандомизации с помощью специального программного обеспечения (размер блока случайный от 5 до 10). В зависимости от получаемой терапии было сформировано 5 исследуемых групп:

Группа №1 получала терапию апремиластом (ингибитор фосфодиэстеразы-4);

Группа №2 использовала в лечении препарат адалимумаб (ингибитор TNF- α);

Группа №3 получала терапию препаратом устекинумаб (ингибитор IL-12/23);

Группа №4 в лечении использовали секукинумаб (ингибитор IL-17A);

Группа №5 получала лечение препаратом гуселькумаб (ингибитор IL-23).

Оценка безопасности терапии проводилась на основании выявления и регистрации нежелательных явлений (НЯ), связанных, по мнению исследователя, с использованием определенного системного лекарственного средства, согласно перечню возможных побочных действий, перечисленных в инструкции.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США), MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США). Для проверки гипотезы нормальности распределения выборки использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения, поэтому были использованы непараметрические тесты. Описание количественных показателей проводилось с указанием медианы и интерквартильного размаха: 25-й; 75-й процентиля. Описание качественных признаков представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа.

Значения референсных интервалов были получены с учетом стандартов CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов, Clinical and Laboratory Standards Institute): непараметрическим методом с исключением резко отклоняющихся результатов, выявленных методом Тьюки и визуальной оценкой характера распределения данных при помощи коробчатой диаграммы, а также альтернативным робастным методом с многократными итерациями алгоритма на основе последнего взвешенного ряда.

Количественные признаки двух независимых групп сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни. Сравнение количественных признаков между тремя и более независимыми группами осуществлялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Для определения различий между количественными признаками в зависимых группах на 2 этапах использовался непараметрический критерий Уилкоксона, на 3 и более этапах – критерий Фридмана. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна, скорректированное значение р-критерия в таких случаях устанавливалось с помощью поправки Бонферрони.

Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона. В случае анализа зависимых выборок использовался критерий χ^2 МакНемара. При анализе таблиц сопряженности 2x2 рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных, а также определения взаимосвязи между числовой и категориальной переменными выполнялся корреляционный анализ Спирмена. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных параметров использовался показатель относительного риска.

Анализ выживаемости Каплана–Мейера с построением таблиц выживаемости и кривых с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия были использованы для расчета показателей продолжительности периода ремиссии после отмены лечения. Значимые факторы, предположительно влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива, определялись методом многофакторной регрессии Кокса.

При проведении анализа наличия связи между несколькими независимыми переменными (предикторами) и зависимой бинарной переменной с целью оценки вероятности наступления определенного события (исхода) использовалась бинарная логистическая регрессия с использованием логит-преобразования 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 ($y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n$). Также производился 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 и предсказательной способности модели.

Для оценки профиля безопасности используемых в исследовании системных препаратов формировалась таблица со всеми парами «лекарственное средство – нежелательное явление» («ЛС–НЯ»). На основании полученных данных проводился расчет коэффициента отношения шансов репортирования – ROR (Reporting Odds Ratio):

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}, 95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (1)$$

где переменные a, b, c и d были определены в таблице сопряженности 2×2 следующим образом: a – число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС; b – число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования интересующего подозреваемого ЛС; c – число случаев возникновения интересующего НЯ, которые произошли после использования всех других ЛС; d – число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования всех других ЛС. Потенциальные статистические сигналы о безопасности устанавливали на основании нижней границы 95% CI >1 показателя ROR, когда число зафиксированных случаев НЯ было ≥3, а также при абсолютном среднем значении ROR >2.

Результаты статистического анализа считались значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все пациенты общей выборки (162 человека) ранее не получали терапию препаратами из группы «малых молекул» и генно-инженерными биологическими препаратами. Количество пациентов мужского пола составило 84 (51,9%), женского – 78 (48,1%). Медиана возраста пациентов общей выборки составила 30,0 [24,0; 36,0] лет. Возраст начала заболевания вульгарным псориазом в общей выборке варьировал от 11 до 36 лет, медиана и межквартильный размах составили – 22,7 [18,0; 27,0] лет. Стаж болезни вульгарным псориазом в общей выборке составил 6,0 [3,0; 9,0] лет с разбросом от 1,1 года до 28 лет. Отягощенный семейный анамнез был установлен у 56 (34,6%) из 162 пациентов в общей выборке, из этих 56 человек 35 (62,5%) были мужского пола и 21 (37,5%) – женского. При этом статистической значимой связи или разницы между полом и вышеуказанными характеристиками во всех случаях выявлено не было (p>0,05).

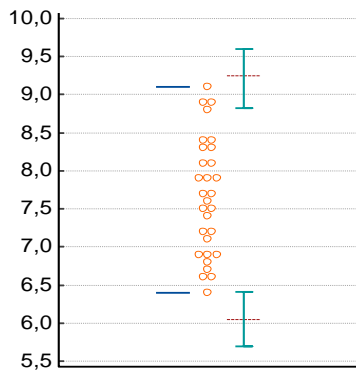
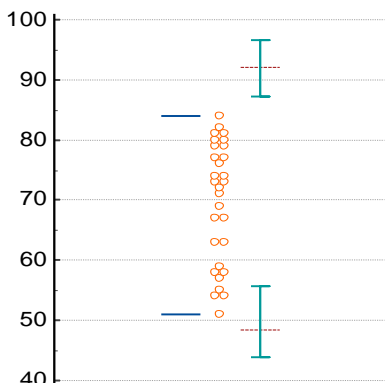
Значения индекса PASI, рассчитанного на момент начала системной терапии, в общей выборке варьировали от 11,3 до 26,4, показатель медианы составил 16,2 [14,7; 20,3]. Наиболее высокие значения индекса PASI, а значит и более тяжелое течение вульгарного псориаза, в исследуемой общей выборке было характерно для пациентов, имеющих отягощенный

семейный анамнез и длительный стаж заболевания: обнаружена положительная корреляционная связь между значением PASI и наличием отягощенного семейного анамнеза ($r_s=0,516$, $p<0,001$), а также стажем болезни ($r_s=0,656$, $p<0,001$).

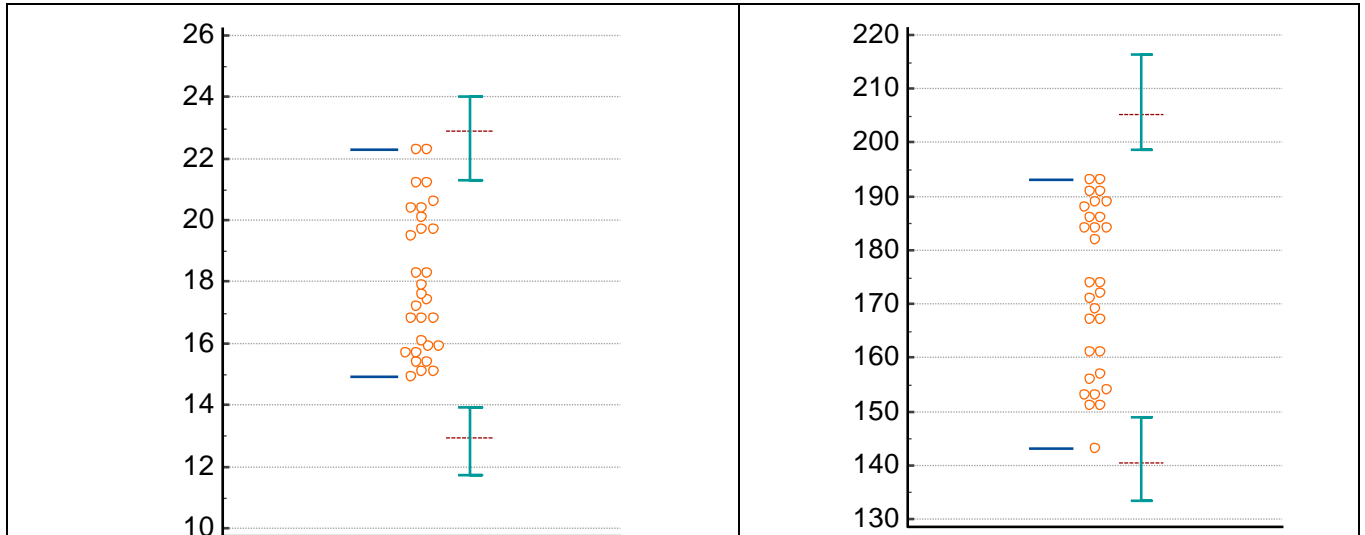
Группа контроля из 30 здоровых добровольцев была статистически однородна по полу ($\chi^2=0,081$; $p=0,774$) и возрасту ($U=2140,5$; $p=0,301$) с общей выборкой пациентов с псориазом. Данный факт позволил использовать контрольную группу в качестве «референсной» для проведения сравнительной оценки показателей клеточного иммунитета с исследуемой выборкой пациентов, страдающих псориазом, для установления характера изменений, происходящих при патологическом процессе и в ходе лечения. Определение медианы, межквартильного размаха, а также минимального и максимального значений исследуемых показателей клеточного иммунитета у участников контрольной группы позволило установить достоверные границы референсных интервалов, которые соответствовали установленным на большой выборке внешним нормативным значениям в рамках проведенной валидации по установленному международному стандарту CLSI (Таблица 1).

Таблица 1 – Референсные значения исследуемых иммунологических показателей

Исследуемый параметр	Референсный интервал		
	Непараметрический метод	Робастный метод (90% ДИ)	Внешний интервал
CD 127- (Treg), % от CD4	6,4-9,1	6,1(5,7-6,4)–9,2(8,8-9,6)	6,6-8,8
CD 127- (Treg), абс	51-84	48,3(43,8-55,7)–91,9(87,2-96,5)	53-82
CD161+ (Th17), % от CD4	14,9-22,3	12,9(11,7-13,9)–22,8(21,2-24,0)	15,2-22
CD161+ (Th17), абс	143-193	140,4(133,3-148,8)–205,1(198,6-216,3)	148-195

Продолжение таблицы 1



Примечание: оранжевые круги – точечное отображение полученных показателей каждого участника контрольной группы, синим – непараметрический метод, красным – робастный метод (зеленым – 90% доверительный интервал робастного метода).

В ходе сравнительного анализа полученных данных иммунного статуса пациентов, страдающих псориазом, со здоровой контрольной группой было обнаружено статистически значимое различие всех исследуемых параметров: процентного и абсолютного количества Treg- и Th17-клеток (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ исследуемых параметров клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом, и группой контроля

Исследуемый параметр	Пациенты с псориазом Me [Q1; Q3]	Контрольная группа Me [Q1; Q3]	U-критерий Манна-Уитни; p-критерий
CD 127- (Treg), % от CD4	6,9 [5,9; 8,3]	7,6 [6,9; 8,3]	U=1748,5; p=0,015
CD 127- (Treg), абс	57,5 [48,0; 77,0]	72,5 [59,0; 79,0]	U=1684,5; p=0,008
CD161+ (Th17), % от CD4	24,6 [22,7; 27,1]	17,5 [15,9; 20,1]	U=152,5; p<0,001
CD161+ (Th17), абс	231 [201,0; 283,0]	173 [157,0; 186,0]	U=120,0; p<0,001

При этом у пациентов с псориазом отмечались статистически значимо более высокие уровни абсолютного и процентного количества Th17-клеток по сравнению со здоровой контрольной группой. Тогда как абсолютное и процентное содержание регуляторных Т-клеток в крови варьировало, находясь у пациентов с псориазом как в пределах референсных значений, так и резко отклоняясь от них в обе стороны, тем не менее чаще всего значения были ниже установленной нормы по сравнению со здоровой группой контроля (Рисунок 2).

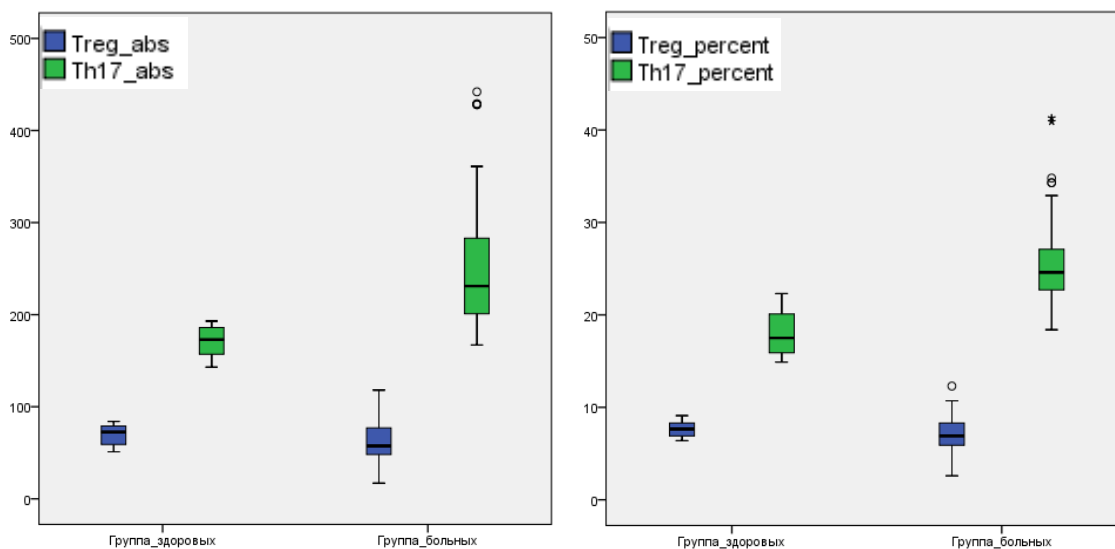


Рисунок 2 – Диаграммы, отражающие разницу показателей клеточного иммунитета у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми лицами

В ходе выполнения корреляционного анализа не было обнаружено какой-либо статистически значимой зависимости показателей клеточного иммунитета от возраста (у индивидов старше 18 лет) или половой принадлежности, как в группе контроля, так и у пациентов с псориазом ($p > 0,05$). Однако, отмечалась статистически значимая ($p < 0,001$) положительная корреляционная связь высокой силы между значениями индекса PASI, а также стажа заболевания и содержанием в периферической крови процентного ($r_s = 0,798$ и $0,644$ соответственно) и абсолютного ($r_s = 0,766$ и $0,611$ соответственно) количества Th17-клеток (Рисунок 3).

Процентное и абсолютное содержание Th17-лимфоцитов также имели статистически значимую ($p < 0,001$) положительную корреляционную связь средней силы с фактом наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза ($r_s = 0,504$ и $0,438$ соответственно). Таким образом, наиболее высокие уровни данной субпопуляции лимфоцитов можно ожидать у пациентов с псориазом тяжелой степени тяжести, имеющих отягощенный семейный анамнез и длительный стаж заболевания, что подчеркивает важность ранней инициации жизненно необходимой таким пациентам современной системной терапии с целью скорейшей и эффективной нормализации показателей клеточного иммунитета для обеспечения полного регресса заболевания и длительного периода ремиссии.

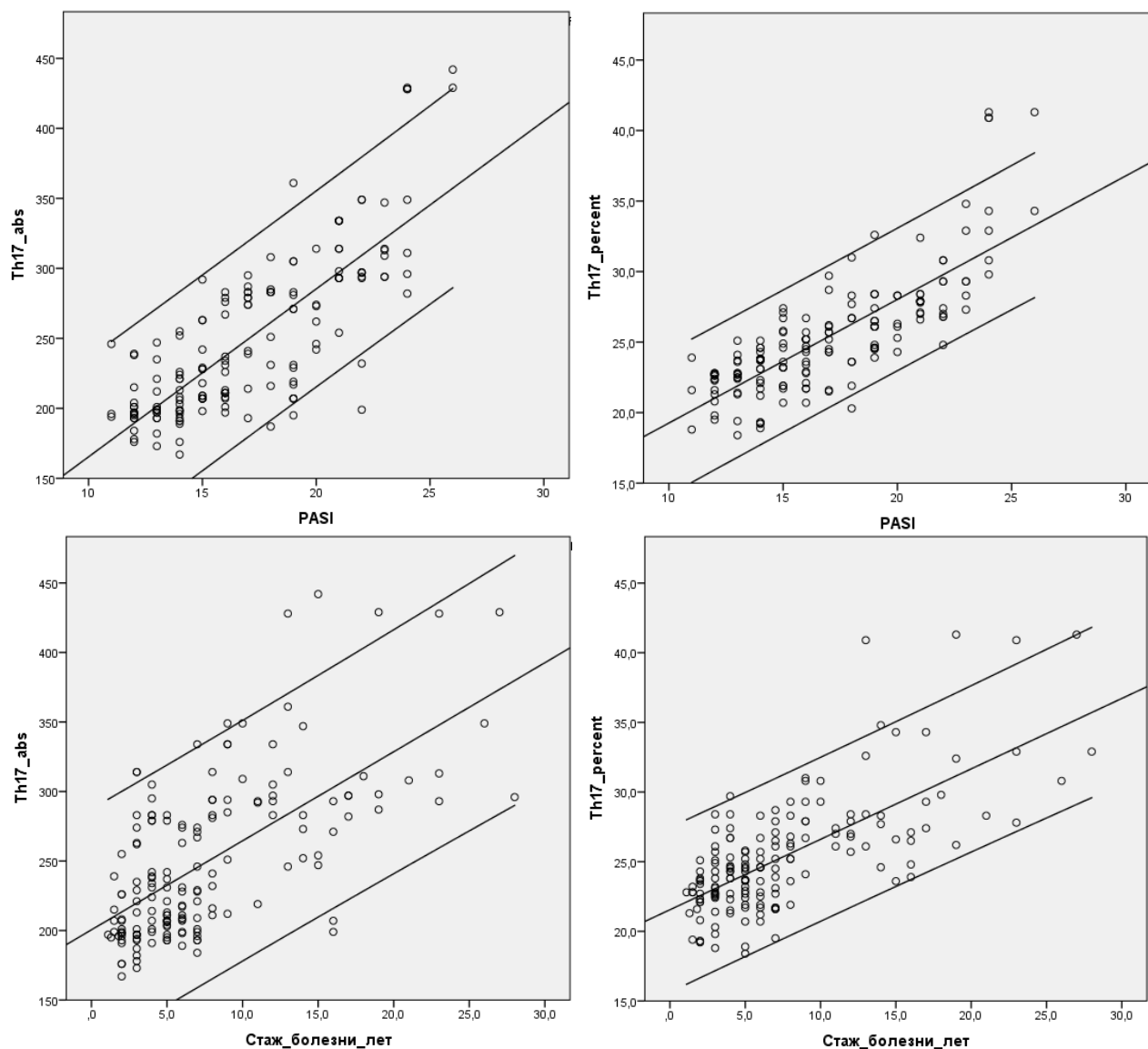


Рисунок 3 – Линейная положительная корреляционная связь между количеством Th17-клеток и индексом PASI, а также стажем болезни

В случае анализа абсолютного и процентного содержания Treg-лимфоцитов не было обнаружено статистически значимой корреляционной связи со всеми перечисленными выше параметрами, а уровень связи во всех этих случаях был охарактеризован как слабый. Статистически значимой взаимосвязи между изменениями абсолютного и процентного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th17- и Treg-клеток) также не было получено по причине большого разброса значений регуляторных Т-клеток, индивидуальных для каждого отдельного пациента.

Сформированные после блоковой рандомизации группы пациентов с псориазом, отличающиеся между собой по назначенному системному лечению, были однородны по основным изучаемым параметрам (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ однородности исследуемых групп пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, по основным характеристикам

Группа Параметр	Группа №1 (n=31)	Группа №2 (n=33)	Группа №3 (n=31)	Группа №4 (n=34)	Группа №5 (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
Отяг. анамнез, абс. (%)	12 (38,7)	13 (39,4)	12 (38,7)	9 (26,5)	10 (30,3)	$\chi^2 = 2,061$; p=0,724
Пол (м/ж), абс.	17/14	16/17	15/16	19/15	17/16	$\chi^2 = 0,632$; p=0,959
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

Сравнительная оценка индекса PASI и показателей клеточного иммунитета в динамике через 16 недель лечения продемонстрировала статистически значимое снижение значений индекса PASI на фоне проводимой терапии во всех исследуемых группах, данное утверждение также справедливо в отношении значений абсолютного и процентного количества Th17-клеток. При оценке результатов сравнительного анализа регуляторных T-клеток было выявлено статистически значимое изменение их абсолютного и процентного количества в группах применения апремиласта и адалимумаба (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение основных параметров изучаемых групп на фоне лечения

Параметр	Группа №	Препарат	Значение до (0	Значение после (16	p-
Индекс PASI	1	Апремиласт	16,4 [14,5; 19,7]	10,4 [3,8; 14,5]	<0,001
	2	Адалимумаб	17,6 [14,9; 19,3]	3,6 [2,1; 7,3]	<0,001
	3	Устекинумаб	16,8 [13,1; 19,4]	1,3 [0; 2,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	16,5 [14,2; 20,3]	1,1 [0; 2,3]	<0,001
	5	Гуселькумаб	16,3 [14,6; 20,1]	0 [0; 2,1]	<0,001
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	6,4 [5,7; 7,9]	7,3 [6,7; 7,8]	0,021
	2	Адалимумаб	7,3 [6,1; 8,4]	7,4 [6,8; 8,3]	0,007
	3	Устекинумаб	6,8 [6,0; 8,0]	6,9 [6,7; 7,7]	0,158
	4	Секукинумаб	6,9 [6,1; 8,2]	7,0 [6,6; 7,6]	0,382
	5	Гуселькумаб	6,9 [5,8; 8,6]	7,2 [6,7; 7,9]	0,317
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	53,0 [48,0; 71,0]	63,0 [59,0; 73,5]	0,012
	2	Адалимумаб	62,0 [49,0; 76,0]	68,0 [59,0; 74,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	56,0 [45,5; 72,5]	61,0 [55,5; 75,0]	0,007
	4	Секукинумаб	56,5 [49,0; 78,0]	62,5 [56,0; 73,0]	0,052
	5	Гуселькумаб	61,0 [46,0; 81,0]	65,0 [56,0; 74,0]	0,376
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	25,3 [23,6; 27,6]	22,7 [21,0; 25,8]	<0,001
	2	Адалимумаб	24,3 [21,9; 26,7]	20,8 [18,7; 24,1]	<0,001
	3	Устекинумаб	23,9 [22,3; 26,4]	19,3 [17,5; 21,8]	<0,001
	4	Секукинумаб	24,0 [22,1; 26,7]	18,4 [17,1; 21,8]	<0,001
	5	Гуселькумаб	25,2 [23,6; 27,3]	19,1 [17,4; 22,5]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	255,0 [226,5; 283,5]	219,0 [194,0; 270,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	231,0 [199,0; 263,0]	178,0 [168,0; 243,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	228,0 [203,0; 253,0]	179,0 [166,5; 189,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	213,5 [199,0; 228,0]	182,0 [171,0; 206,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	239,0 [208,0; 270,0]	181,0 [167,0; 205,0]	<0,001

Кроме того, статистически значимое ($p=0,007$) увеличение абсолютного количества Treg-клеток в динамике (нормализация уровня) наблюдалось в группе, получавшей устекинумаб, однако статистически значимой разницы относительно процентного количества данной субпопуляции лимфоцитов в динамике получено не было. Также отсутствовало статистически значимое изменение в динамике показателей абсолютного и процентного количества Treg-лимфоцитов в группах лечения секукинумабом и гуселькумабом, однако, в группе терапии секукинумабом прослеживалась некоторая тенденция к нормализации абсолютного количества регуляторных T-клеток, преимущественно за счет снижения изначально высоких уровней данной субпопуляции лимфоцитов ($p=0,052$), что наглядно отражено на Рисунке 4.

При этом исследуемые группы на 16 неделе наблюдения статистически значимо не отличались между собой по значениям процентного ($p=0,504$) и абсолютного ($p=0,643$) количества Treg-клеток. Тогда как статистически значимое различие ($p<0,001$) было обнаружено в ходе сравнительного анализа значений индекса PASI, а также процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов.

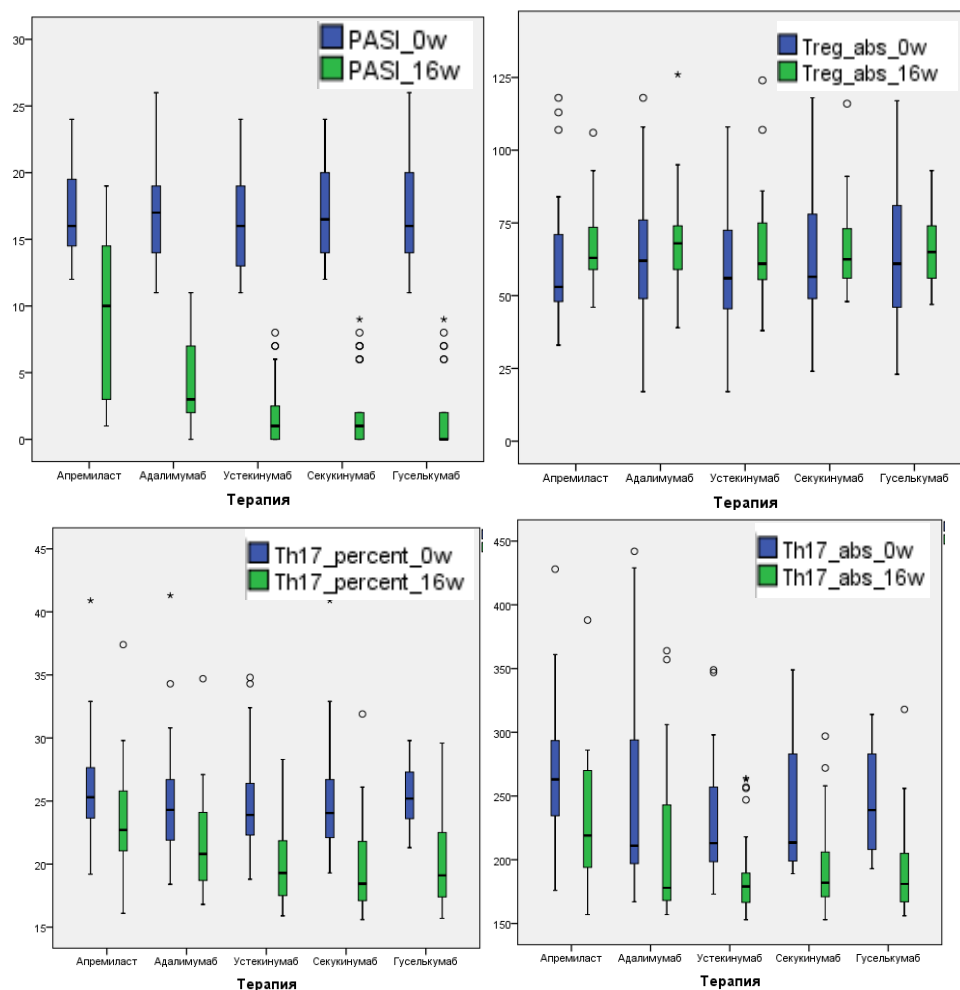


Рисунок 4 – Кластеризованные боксовые диаграммы, отражающие динамику распределения исследуемых показателей (0 и 16 неделя)

Исходя из данных последующего попарного сравнительного анализа было установлено, что наиболее высокая (и сопоставимая, $p > 1,000$) эффективность в снижении значений индекса PASI, наряду с выраженным уменьшением процентного и абсолютного количества Th17-лимфоцитов к 16 неделе лечения отмечалась у таких препаратов, как устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб. Адалимумаб и апремиласт также демонстрировали статистически значимое ($p < 0,001$) снижение индекса PASI и уровня Th17-клеток к 16 неделе наблюдения по сравнению с установленными значениями во время инициации терапии, однако, их эффективность была гораздо ниже, чем у вышеуказанных биологических агентов. Следует отметить, что наименьшая активность в отношении Th17-клеток наблюдалась в группе применения апремиласта. Несмотря на это, применение апремиласта и адалимумаба в течение 16 недель было связано с выраженным изменением уровней процентного ($p = 0,021$ и $p = 0,007$ соответственно) и абсолютного ($p = 0,012$ и $p < 0,001$ соответственно) количества регуляторных T-клеток: отмечалось значительное приближение к установленным референсным интервалам, особенно при их ранее низких значениях (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение иммунологических параметров исследуемых выборок в зависимости от получаемой терапии с контрольной группой

Параметр	Группа №	Препарат	16 неделя	Контрольная группа	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	1	Апремиласт	7,3 [6,7; 7,8]	7,6 [6,9; 8,3]	0,151
	2	Адалимумаб	7,4 [6,8; 8,3]		0,731
	3	Устекинумаб	6,9 [6,7; 7,7]		0,041
	4	Секукинумаб	7,0 [6,6; 7,6]		0,026
	5	Гуселькумаб	7,2 [6,7; 7,9]		0,181
CD127- (Treg), абс	1	Апремиласт	63,0 [59,0; 73,5]	72,5 [59,0; 79,0]	0,194
	2	Адалимумаб	68,0 [59,0; 74,0]		0,540
	3	Устекинумаб	61,0 [55,5; 75,0]		0,068
	4	Секукинумаб	62,5 [56,0; 73,0]		0,086
	5	Гуселькумаб	65,0 [56,0; 74,0]		0,215
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	22,7 [21,0; 25,8]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	2	Адалимумаб	20,8 [18,7; 24,1]		<0,001
	3	Устекинумаб	19,3 [17,5; 21,8]		0,011
	4	Секукинумаб	18,4 [17,1; 21,8]		0,039
	5	Гуселькумаб	19,1 [17,4; 22,5]		0,010
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	219,0 [194,0; 270,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	2	Адалимумаб	178,0 [168,0; 243,0]		0,010
	3	Устекинумаб	179,0 [166,5; 189,5]		0,189
	4	Секукинумаб	182,0 [171,0; 206,0]		0,023
	5	Гуселькумаб	181,0 [167,0; 205,0]		0,017

Примечательно, что к 16 неделе лечения индикаторного показателя PASI 75 достигли 81,8% пациентов, которым был назначен гуселькумаб, приблизительно 77% – получавших секукинумаб или устекинумаб, 63,6% – адалимумаб и только 41,9% пациентов из группы лечения препаратом апремиласт, что практически в 1,5-2 раза меньше по сравнению с генно-инженерными биологическими препаратами. Достижение пациентами современного стандарта эффективного терапевтического воздействия в виде снижения первоначально установленного индекса PASI на 90% и более к 16 неделе лечения было установлено в 75,7% случаев терапии гуселькумабом, 67,6% случаев – секукинумабом, 61,3% – устекинумабом, 24,2% – адалимумабом и 3,2% – апремиластом.

Пациенты, не достигшие показателя PASI 75 к 16 неделе лечения («PASI <75»), вне зависимости от проводимой терапии, как правило, имели более продолжительный стаж заболевания ($p < 0,001$) и семейную историю псориаза (60,8% случаев, $p < 0,001$), кроме того, у них наблюдались статистически значимо ($p < 0,001$) более высокие значения индекса PASI, абсолютного и процентного количества Th17-клеток в крови как на момент инициации системной терапии, так и к 16 неделе наблюдения, по сравнению с теми, кто достиг указанного индикаторного показателя за этот же временной период. В некоторых случаях недостаточная эффективность проводимой системной терапии также сопровождалась очень низкими или,

наоборот, крайне высокими уровнями Трег-клеток, зафиксированными на момент инициации и к 16 неделе лечения (Рисунок 5).

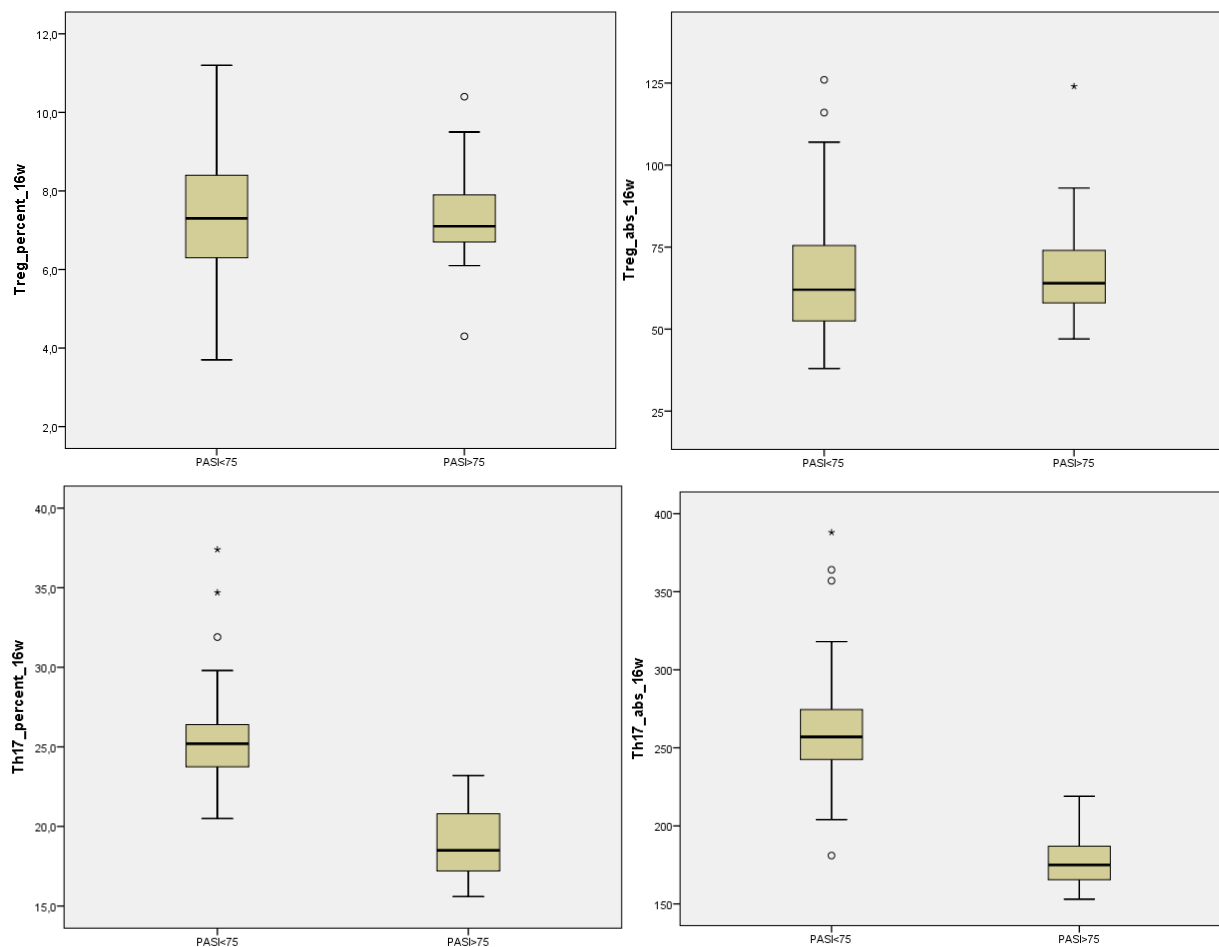


Рисунок 5 – Распределение значений показателей клеточного иммунитета в зависимости от достижения показателя PASI 75 к 16 неделе терапии

Было установлено, что регистрация индикаторного показателя PASI 75 к 16 недели лечения (выборка «PASI \geq 75») коррелирует с прогрессивным снижением числа Th17-лимфоцитов (отрицательная связь высокой силы, $r_s = -0,787$, $p < 0,001$).

После назначения пациентам подгруппы «PASI <75» курса физиотерапевтического лечения (курс узкополосной UVB фототерапии с длиной волны 311 нм №30 в режиме 3 раза в неделю, в ходе которого участники исследования продолжали прием назначенных им до этого системных агентов) продолжительностью в среднем 10 недель, на 26 неделе наблюдения была проведена повторная оценка основных исследуемых показателей. Так, было установлено выраженное статистически значимое снижение значений индекса PASI, наряду с уменьшением содержания Th17-клеток в крови (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ показателей подгруппы «PASI <75» в динамике

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	p
Индекс PASI	Апремиласт	19,3 [17,6; 22,8]	13,5 [11,2; 17,8]	3,5 [3,1; 5,4]	0,002
	Адалимумаб	21,5 [19,2; 23,4]	8,1 [7,4; 9,6]	2,4 [0; 3,2]	<0,001
	Устекинумаб	21,2 [20,5; 22,6]	6,8 [6,1; 7,3]	1,3 [0; 1,8]	<0,001
	Секукинумаб	21,7 [21,1; 23,5]	7,2 [6,4; 7,5]	0 [0; 1,6]	<0,001
	Гуселькумаб	23,4 [22,7; 24,2]	7,1 [6,2; 8,3]	0 [0; 1,3]	<0,001
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	27,4 [26,1; 28,7]	25,6 [24,6; 26,9]	22,3 [20,3; 23,1]	<0,001
	Адалимумаб	28,4 [26,5; 30,0]	24,4 [23,9; 26,2]	19,6 [18,3; 21,9]	<0,001
	Устекинумаб	30,8 [27,2; 33,3]	26,1 [24,5; 26,9]	20,5 [19,2; 21,1]	<0,001
	Секукинумаб	28,8 [27,9; 31,8]	24,5 [23,7; 25,8]	20,1 [18,9; 22,0]	<0,001
	Гуселькумаб	28,9 [27,3; 29,8]	24,1 [23,8; 24,7]	20,2 [18,2; 21,7]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	282,5 [271,0; 308,0]	266,0 [247,0; 280,0]	205,0 [189,0; 219,0]	<0,001
	Адалимумаб	330,0 [299,0; 351,5]	264,0 [239,0; 299,5]	196,5 [175,0; 220,5]	<0,001
	Устекинумаб	293,0 [279,0; 344,5]	256,0 [232,5; 260,0]	189,0 [179,5; 195,0]	<0,001
	Секукинумаб	321,5 [294,5; 341,5]	248,5 [242,5; 265,0]	185,0 [178,5; 200,5]	<0,001
	Гуселькумаб	312,5 [294,0; 314,0]	252,0 [232,0; 256,0]	187,5 [173,0; 209,0]	<0,001
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	6,9 [5,8; 8,6]	7,3 [6,6; 8,1]	7,4 [7,1; 8,2]	0,513
	Адалимумаб	7,3 [5,4; 9,0]	7,8 [6,3; 9,0]	7,6 [6,8; 8,6]	0,264
	Устекинумаб	6,4 [4,8; 7,4]	6,7 [5,7; 7,1]	6,7 [6,4; 7,1]	0,236
	Секукинумаб	7,2 [5,8; 9,4]	7,2 [6,0; 8,8]	7,2 [6,7; 8,5]	0,968
	Гуселькумаб	7,5 [5,3; 8,4]	7,2 [5,9; 7,8]	7,0 [6,8; 7,5]	0,513
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	58,5 [49,0; 76,0]	63,0 [57,0; 79,0]	70,0 [62,0; 79,0]	0,066
	Адалимумаб	54,0 [38,5; 81,5]	65,0 [51,5; 79,5]	67,0 [61,5; 78,5]	0,039
	Устекинумаб	39,0 [27,0; 55,0]	47,0 [43,5; 58,0]	54,0 [53,5; 59,0]	0,004
	Секукинумаб	63,5 [49,0; 103,5]	64,0 [52,0; 87,5]	63,0 [56,5; 82,0]	1,000
	Гуселькумаб	57,5 [49,0; 74,0]	62,0 [52,0; 71,0]	65,5 [59,0; 71,0]	0,513

Значения регуляторных Т-клеток статистически значимо не отличались в динамике после проведения фототерапии, однако визуальный анализ демонстрировал постепенную нормализацию показателей (Рисунок 6).

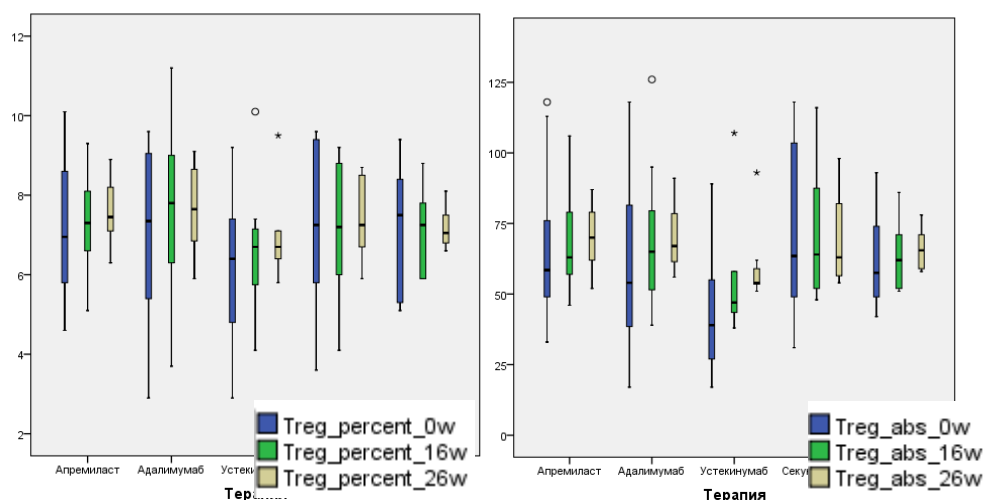


Рисунок 6 – Распределение значений абсолютного и процентного количества Трег-клеток у пациентов подгруппы «PASI <75» в динамике

Несмотря на положительную динамику исследуемых параметров подгруппы «PASI <75» после назначения фототерапии, сравнение с подгруппой «PASI ≥75» на 26 неделе наблюдения также демонстрировало статистически значимые различия значений индекса PASI и эффекторных клеток в большинстве случаев: более низкие значения наблюдались в подгруппе «PASI ≥75» (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ исследуемых показателей выделенных подгрупп с учетом получаемой системной терапии на 26 неделе наблюдения

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	p-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	3,5 [3,1; 5,4]	1,9 [1,4; 2,7]	<0,001
	2	Адалимумаб	2,4 [0; 3,2]	0 [0; 1,6]	0,024
	3	Устекинумаб	1,3 [0; 1,8]	0 [0; 0,8]	0,029
	4	Секукинумаб	0 [0; 1,6]	0 [0; 0,6]	0,064
	5	Гуселькумаб	0 [0; 1,3]	0 [0; 0,5]	0,132
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	22,3 [20,3; 23,1]	19,9 [18,5; 20,4]	0,003
	2	Адалимумаб	19,6 [18,3; 21,9]	18,4 [17,7; 19,8]	0,082
	3	Устекинумаб	20,5 [19,2; 21,1]	17,9 [16,8; 19,1]	0,005
	4	Секукинумаб	20,1 [18,9; 22,0]	17,2 [16,6; 18,2]	0,001
	5	Гуселькумаб	20,2 [18,2; 21,7]	17,8 [16,8; 20,0]	0,045
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	205,0 [189,0; 219,0]	184,0 [183,0; 191,0]	0,002
	2	Адалимумаб	196,5 [175,0; 220,5]	163,0 [158,0; 171,0]	<0,001
	3	Устекинумаб	189,0 [179,5; 195,0]	166,5 [162,0; 175,0]	0,001
	4	Секукинумаб	185,0 [178,5; 200,5]	172,5 [165,0; 176,0]	0,001
	5	Гуселькумаб	187,5 [173,0; 209,0]	172,0 [162,5; 182,5]	0,047

Нормализация содержания Трег-клеток в периферической крови также более отчетливо прослеживалась в подгруппе «PASI ≥75» по сравнению с выборкой пациентов, не достигших к 16 неделе показателя PASI 75 (Рисунок 7).

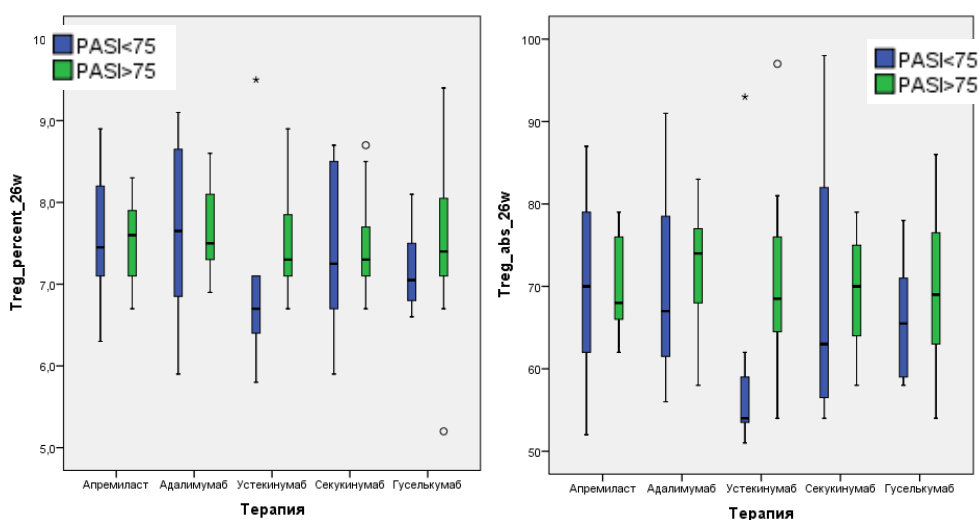


Рисунок 7 – Распределение значений абсолютного и процентного количества Трег-клеток в исследуемых подгруппах на 26 неделе наблюдения

Данная разница объясняется продолжающейся с течением времени нормализацией баланса Th17-/Treg-клеток и снижением тяжести течения заболевания в подгруппе «PASI \geq 75» на фоне проводимой системной терапии, о чем свидетельствует аблица 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ параметров подгруппы «PASI \geq 75» в динамике

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	p-критерий
Индекс PASI	Апремиласт	14,8 [13,4; 16,7]	3,6 [2,4; 3,9]	1,9 [1,4; 2,7]	<0,001
	Адалимумаб	14,2 [13,5; 16,4]	2,7 [1,8; 3,2]	0 [0; 1,6]	<0,001
	Устекинумаб	14,6 [12,5; 16,9]	0 [0; 1,7]	0 [0; 0,8]	<0,001
	Секукинумаб	15,1 [14,8; 17,3]	0 [0; 1,5]	0 [0; 0,6]	<0,001
	Гуселькумаб	16,2 [13,6; 17,5]	0 [0; 1,6]	0 [0; 0,5]	<0,001
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	23,6 [22,8; 24,7]	20,9 [18,9; 21,6]	19,9 [18,5; 20,4]	<0,001
	Адалимумаб	22,7 [20,8; 24,3]	19,2 [18,2; 20,6]	18,4 [17,7; 19,8]	<0,001
	Устекинумаб	22,7 [21,8; 24,9]	18,3 [17,0; 20,2]	17,9 [16,8; 19,1]	<0,001
	Секукинумаб	22,9 [21,7; 24,5]	17,6 [16,8; 18,9]	17,2 [16,6; 18,2]	<0,001
	Гуселькумаб	24,5 [23,4; 26,3]	18,1 [17,0; 21,2]	17,8 [16,8; 20,0]	<0,001
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	229,0 [216,0; 238,0]	192,0 [186,0; 201,0]	184,0 [183,0; 191,0]	<0,001
	Адалимумаб	207,0 [193,0; 231,0]	172,0 [163,0; 178,0]	163,0 [158,0; 171,0]	<0,001
	Устекинумаб	213,5 [200,0; 243,0]	173,0 [163,5; 182,5]	166,5 [162,0; 175,0]	<0,001
	Секукинумаб	207,0 [199,0; 228,0]	176,5 [168,0; 185,0]	172,5 [165,0; 176,0]	<0,001
	Гуселькумаб	226,0 [207,5; 269,0]	175,0 [165,0; 196,0]	172,0 [162,5; 182,5]	<0,001

При этом в подгруппе «PASI \geq 75» в динамике отмечаются статистически значимые изменения уровней Treg-лимфоцитов, в том числе при попарном сравнении временных точек, по сравнению с выборкой «PASI <75» (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ Treg-клеток подгруппы «PASI \geq 75» в динамике

Параметр	Препарат	0 неделя	16 неделя	26 неделя	p-
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	6,1 [5,6; 7,1]	7,3 [6,8; 7,8]	7,6 [7,1; 7,9]	0,002
	Адалимумаб	6,9 [6,3; 8,2]	7,3 [6,8; 8,2]	7,5 [7,3; 8,1]	0,019
	Устекинумаб	6,8 [6,1; 8,2]	7,0 [6,7; 8,0]	7,3 [7,1; 7,8]	0,417
	Секукинумаб	6,9 [6,1; 7,4]	6,9 [6,7; 7,5]	7,3 [7,1; 7,7]	0,005
	Гуселькумаб	6,9 [5,8; 8,6]	7,2 [6,7; 8,0]	7,4 [7,1; 8,0]	0,124
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	51,0 [47,0; 67,0]	62,0 [59,0; 73,0]	68,0 [66,0; 76,0]	<0,001
	Адалимумаб	63,0 [51,0; 76,0]	68,0 [62,0; 74,0]	74,0 [68,0; 77,0]	0,001
	Устекинумаб	57,5 [51,0; 74,5]	62,5 [57,5; 76,5]	68,5 [64,5; 76,0]	0,056
	Секукинумаб	56,5 [47,0; 74,0]	62,5 [57,0; 73,0]	70,0 [64,0; 75,0]	<0,001
	Гуселькумаб	61,0 [46,0; 81,0]	65,0 [57,0; 75,0]	69,0 [63,0; 76,5]	0,097

Кроме того, все значения основных показателей клеточного иммунитета к 26 неделе наблюдения в подгруппе «PASI \geq 75» статистически однородны со здоровой группой контроля, выступающей в качестве «референсной» (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 26 неделе наблюдения подгруппы «PASI \geq 75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	26 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,6 [7,1; 7,9]	7,6 [6,9; 8,3]	0,592
	Адалимумаб	7,5 [7,3; 8,1]		0,886
	Устекинумаб	7,3 [7,1; 7,8]		0,398
	Секукинумаб	7,3 [7,1; 7,7]		0,277
	Гуселькумаб	7,4 [7,1; 8,0]		0,719
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	68,0 [66,0; 76,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,886
	Адалимумаб	74,0 [68,0; 77,0]		0,421
	Устекинумаб	68,5 [64,5; 76,0]		0,774
	Секукинумаб	70,0 [64,0; 75,0]		0,570
	Гуселькумаб	69,0 [63,0; 76,5]		0,860
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	19,9 [18,5; 20,4]	17,5 [15,9; 20,1]	0,070
	Адалимумаб	18,4 [17,7; 19,8]		0,143
	Устекинумаб	17,9 [16,8; 19,1]		0,638
	Секукинумаб	17,2 [16,6; 18,2]		0,687
	Гуселькумаб	17,8 [16,8; 20,0]		0,631
CD161+ (Th17), абс	Апремиласт	184,0 [183,0; 191,0]	173,0 [157,0; 186,0]	0,051
	Адалимумаб	163,0 [158,0; 171,0]		0,358
	Устекинумаб	166,5 [162,0; 175,0]		0,233
	Секукинумаб	172,5 [165,0; 176,0]		0,755
	Гуселькумаб	172,0 [162,5; 182,5]		0,994

Подобная картина иммунологических показателей с выраженным снижением тяжести течения заболевания по индексу PASI в выборке пациентов «PASI \geq 75» сохранялась и к 48 неделе наблюдения (уровень однородности с референсными границами при этом в большинстве случаев увеличивался).

Напротив, показатели клеточного иммунитета подгруппы пациентов «PASI <75» даже к 26 неделе наблюдения после прохождения курса фототерапии статистически значимо отличаются от референсных значений в преобладающем большинстве случаев (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 26 неделе наблюдения подгруппы «PASI <75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	26 неделя	Контрольная группа	р-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,4 [7,1; 8,2]	7,6 [6,9; 8,3]	0,831
	Адалимумаб	7,6 [6,8; 8,6]		0,837
	Устекинумаб	6,7 [6,4; 7,1]		0,053
	Секукинумаб	7,2 [6,7; 8,5]		0,562
	Гуселькумаб	7,0 [6,8; 7,5]		0,172
CD127- (Treg), абс	Апремиласт	70,0 [62,0; 79,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,790
	Адалимумаб	67,0 [61,5; 78,5]		0,967
	Устекинумаб	54,0 [53,5; 59,0]		0,023
	Секукинумаб	63,0 [56,5; 82,0]		0,739
	Гуселькумаб	65,5 [59,0; 71,0]		0,418

Продолжение таблицы 11

CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	22,3 [20,3; 23,1]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	19,6 [18,3; 21,9]		0,016
	Устекинумаб	20,5 [19,2; 21,1]		0,015
	Секукинумаб	20,1 [18,9; 22,0]		0,023
	Гуселькумаб	20,2 [18,2; 21,7]		0,051
CD161+ (Th17), abc	Апремиласт	205,0 [189,0; 219,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	196,5 [175,0; 220,5]		0,001
	Устекинумаб	189,0 [179,5; 195,0]		0,029
	Секукинумаб	185,0 [178,5; 200,5]		0,028
	Гуселькумаб	187,5 [173,0; 209,0]		0,078

Только к 48 неделе лечения на фоне продолжения получения системной терапии и дополнительного курса фототерапии, назначенного на 40 неделе наблюдения и состоящего из 24 процедур в режиме 3 раза в неделю (длительностью 8 недель), отмечалось выраженное снижение значений индекса PASI вместе с нормализацией показателей клеточного иммунитета (сравнение со здоровой группой контроля, значения которой приняты за референсные) у пациентов из подгруппы «PASI <75» в большинстве случаев (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительный анализ значений иммунологических показателей на 48 неделе наблюдения подгруппы «PASI <75» с референсными интервалами

Параметр	Препарат	48 неделя	Контрольная группа	p-критерий
CD127- (Treg), % от CD4	Апремиласт	7,5 [7,2; 8,1]	7,6 [6,9; 8,3]	0,670
	Адалимумаб	7,4 [7,1; 8,3]		0,989
	Устекинумаб	7,2 [6,8; 7,3]		0,199
	Секукинумаб	7,3 [6,9; 8,1]		0,470
	Гуселькумаб	7,3 [6,8; 7,4]		0,233
CD127- (Treg), abc	Апремиласт	71,0 [68,0; 74,0]	72,5 [59,0; 79,0]	0,932
	Адалимумаб	71,5 [66,0; 77,0]		0,752
	Устекинумаб	63,0 [60,0; 65,0]		0,259
	Секукинумаб	69,0 [61,5; 77,5]		0,986
	Гуселькумаб	68,5 [67,0; 77,0]		0,984
CD161+ (Th17), % от CD4	Апремиласт	21,1 [19,7; 22,3]	17,5 [15,9; 20,1]	<0,001
	Адалимумаб	18,8 [17,9; 20,9]		0,045
	Устекинумаб	18,7 [18,4; 20,2]		0,160
	Секукинумаб	19,2 [18,3; 21,0]		0,112
	Гуселькумаб	20,3 [18,1; 20,9]		0,078
CD161+ (Th17), abc	Апремиласт	195,0 [185,0; 205,0]	173,0 [157,0; 186,0]	<0,001
	Адалимумаб	189,5 [170,5; 205,0]		0,017
	Устекинумаб	179,0 [175,5; 185,0]		0,370
	Секукинумаб	182,0 [175,0; 189,5]		0,140
	Гуселькумаб	185,0 [179,0; 190,0]		0,123

Однако даже тогда между выборками пациентов «PASI <75» и «PASI ≥75» прослеживались определенные статистически значимые отличия (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительный анализ исследуемых показателей выделенных подгрупп с учетом получаемой системной терапии на 48 неделе наблюдения

Параметр	Группа №	Препарат	PASI <75	PASI ≥75	p-критерий
Индекс PASI	1	Апремиласт	2,3 [1,4; 2,9]	1,2 [0,7; 1,6]	<0,001
	2	Адалимумаб	0,9 [0; 1,7]	0 [0; 0,8]	0,018
	3	Устекинумаб	0,4 [0; 0,8]	0 [0; 0,6]	0,274
	4	Секукинумаб	0 [0; 1,1]	0 [0; 0,4]	0,120
	5	Гуселькумаб	0 [0; 0,7]	0 [0; 0,3]	0,222
CD161+ (Th17), % от CD4	1	Апремиласт	21,1 [19,7; 22,3]	19,6 [18,2; 20,1]	0,008
	2	Адалимумаб	18,8 [17,9; 20,9]	17,9 [17,3; 19,2]	0,048
	3	Устекинумаб	18,7 [18,4; 20,2]	17,6 [16,7; 18,6]	0,017
	4	Секукинумаб	19,2 [18,3; 21,0]	17,2 [16,4; 17,8]	0,001
	5	Гуселькумаб	20,3 [18,1; 20,9]	17,1 [16,2; 18,4]	0,013
CD161+ (Th17), абс	1	Апремиласт	195,0 [185,0; 205,0]	180,0 [176,0; 186,0]	0,003
	2	Адалимумаб	189,5 [170,5; 205,0]	165,0 [163,0; 172,0]	0,001
	3	Устекинумаб	179,0 [175,5; 185,0]	164,0 [159,5; 170,5]	<0,001
	4	Секукинумаб	182,0 [175,0; 189,5]	166,0 [160,0; 174,0]	<0,001
	5	Гуселькумаб	185,0 [179,0; 190,0]	168,0 [161,5; 175,5]	0,002

Так, к 48 неделе (12 месяц) наблюдения отмечались более низкие значения индекса PASI и содержания эффекторных клеток в подгруппе пациентов, ранее достигших улучшения индекса на 75% или более к 16 неделе лечения («PASI ≥75»), по сравнению с выборкой «PASI <75».

В целом у подавляющего большинства пациентов в обеих подгруппах было достигнуто состояние ремиссии заболевания с полным или практически полным регрессом патологических высыпаний: характерна нормализация содержания эффекторных и регуляторных клеток в периферической крови, сопоставимая с границами нормы, восстановлен баланс между субпопуляциями лимфоцитов. Вместе с тем после отмены системной терапии, у пациентов обеих выборок вне зависимости от ранее применяемой терапии в момент обострения была выявлена определенная закономерность изменения показателей клеточного иммунитета в виде нарушения ранее восстановленного равновесия Th17-/Treg-клеток, в частности, выраженного увеличения содержания эффекторных клеток и преимущественного снижения регуляторных лимфоцитов, реже отмечалось синхронное повышение уровней обеих субпопуляций лимфоцитов (Рисунок 8).

Выраженность изменений показателей клеточного иммунитета на момент рецидива псориаза напрямую зависела от множества статистически значимых факторов. Так, процентное и абсолютное число регуляторных Т-лимфоцитов на момент обострения псориаза во всех случаях статистически значимо ($p < 0,001$) сильно коррелировало с их уровнем, установленным на момент инициации ($r_s = 0,787$ и $r_s = 0,686$) и к 16 неделе ($r_s = 0,785$ и $r_s = 0,698$ соответственно) лечения. Данные результаты были справедливы и по отношению к процентному и абсолютному

количеству Th17-клеток: $r_s = 0,837$ и $r_s = 0,818$ (на момент инициации) и $r_s = 0,806$ и $r_s = 0,848$ (на 16 неделе наблюдения) соответственно, $p < 0,001$.

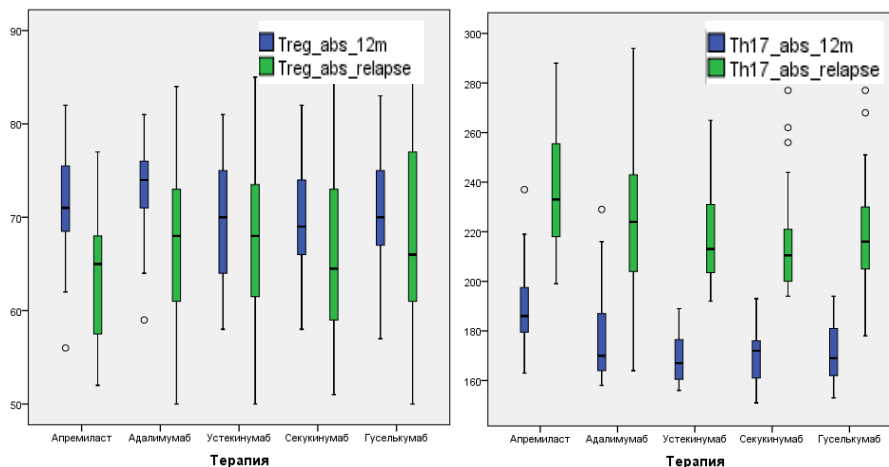


Рисунок 8 – Распределение значений абсолютного количества Treg- и Th17-клеток на 48 неделе (отмена терапии, синим) и в момент обострения (зеленым)

Процентное и абсолютное содержание эффекторных клеток также имели статистически значимые ($p < 0,001$) сильные положительные корреляционные связи со значениями индекса PASI на момент инициации терапии ($r_s = 0,823$ и $r_s = 0,806$) и к 16 неделе лечения ($r_s = 0,785$ и $r_s = 0,842$), а также с наличием отягощенного семейного анамнеза ($r_s = 0,724$ и $r_s = 0,712$) и стажем болезни ($r_s = 0,770$ и $r_s = 0,744$ соответственно). Кроме того, была установлена сильная отрицательная взаимосвязь процентного и абсолютного количества Th17-клеток на момент рецидива с фактом достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе терапии ($r_s = -0,727$ и $r_s = -0,744$ соответственно, $p < 0,001$). Это указывает на то, что более стремительное и выраженное повышение уровня Th17-клеток, ведущее к обострению вульгарного псориаза, наблюдается у пациентов, имевших изначально высокое содержание клеток данной субпопуляции лимфоцитов в крови как до назначения системной терапии, так и на фоне продолжительного лечения, чему способствует более тяжелое, хроническое течение заболевания, чаще наблюдающееся у лиц с отягощенным семейным анамнезом. Эти результаты дополнительно акцентируют необходимость своевременного назначения эффективной системной терапии и указывают на важность нормализации показателей клеточного иммунитета для достижения продолжительной ремиссии.

Длительность достигнутой ремиссии (промежуток времени от отмены лечения на 48 неделе наблюдения до момента установления рецидива заболевания) статистически значимо отличалась ($p < 0,001$) и зависела от получаемого системного агента (Рисунок 9).

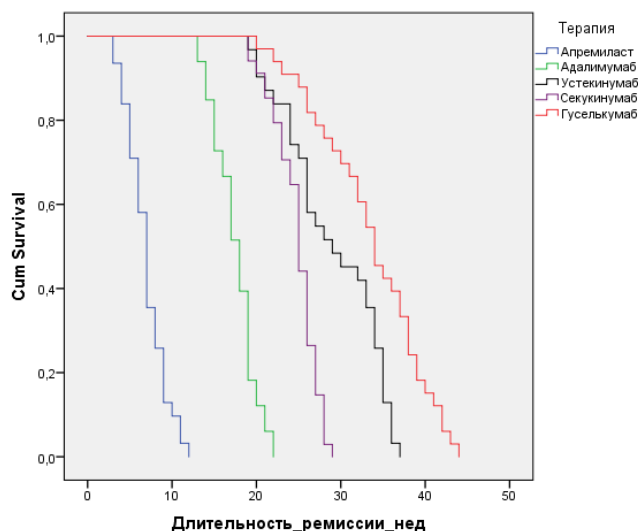


Рисунок 9 – Кривые средней продолжительности периода ремиссии в зависимости от получаемого ранее системного агента

Наиболее длительный средний безрецидивный период был у пациентов, которым была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб – 33,5 недель, следующими по продолжительности периода ремиссии в порядке убывания были устекинумаб – 29,0, секукинумаб – 24,7 и адалимумаб – 17,4 недель, худшие показатели длительности ремиссии были установлены для апремиласта – 6,9 недель.

Интересно, что более продолжительный безрецидивный период был характерен для пациентов, достигших индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе лечения, по сравнению с теми, у кого отмечался недостаточный клинический ответ на проводимую системную терапию ($p < 0,001$): 9,0 против 5,3 недель для апремиласта; 18,9 недель против 14,9 для адалимумаба; 25,9 против 20,8 недель в группе секукинумаба; 31,2 неделя против 21,5 недели для устекинумаба; и 35,6 недель против 24,3 при назначении гуселькумаба (Рисунок 10).

Немаловажное значение на продолжительность безрецидивного периода после отмены терапии оказывал факт отсроченного (спустя три и более года от момента постановки диагноза псориаза тяжелого течения) назначения системного агента (шанс более раннего наступления рецидива заболевания составил 74,2%, HR = 2,881, $p = 0,001$), высокий индекс PASI (58,8%, HR = 1,430, $p < 0,001$) и высокое содержание Th17-лимфоцитов (50,2%, HR = 1,011, $p = 0,021$) на момент инициации системной терапии, недостижение индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе лечения (88,4%, HR = 7,685, $p < 0,001$), длительный стаж болезни (52,7%, HR = 1,115, $p = 0,002$) и наличиеотягощенного семейного анамнеза (93,4%, HR = 14,372, $p < 0,001$), во всех этих случаях наблюдался более высокий кумулятивный риск наступления обострения с течением времени, а значит и более короткий период ремиссии.

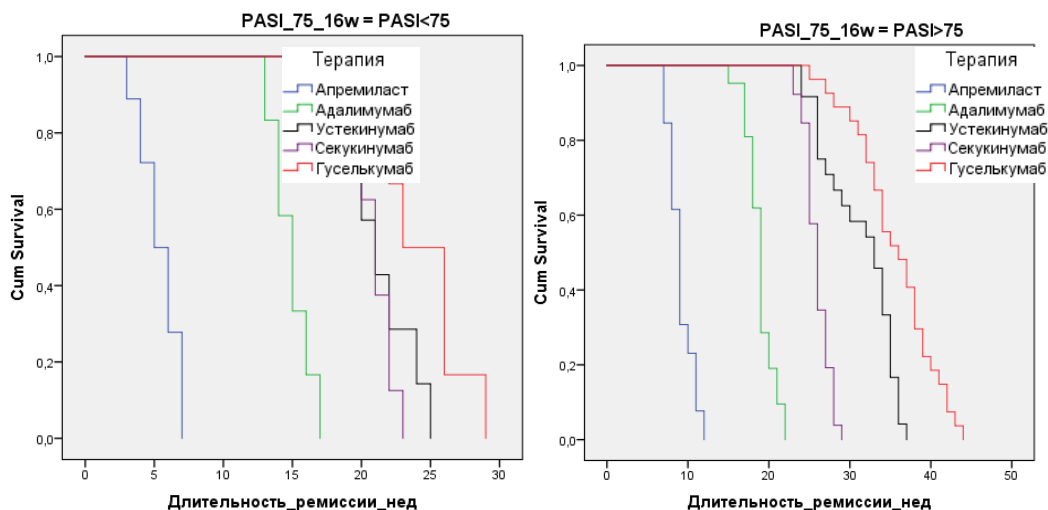


Рисунок 10 – Кривые Каплана–Мейера в зависимости от достигнутого на 16 неделе индекса PASI 75 и получаемого лечения

С учетом выявленных факторов риска были построены новые кривые средней продолжительности безрецидивного периода, которые для наглядности были сопоставлены с ранее полученным графиком средней продолжительности ремиссии без учета влияния предикторов: отмечается изменение кривых, выраженное снижение кумулятивной выживаемости за более короткий промежуток времени (Рисунок 11).

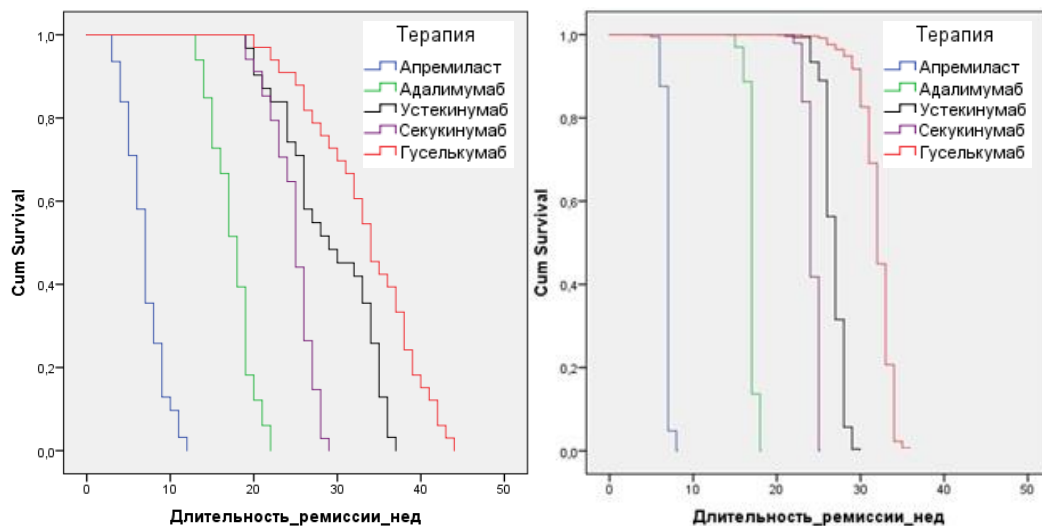


Рисунок 11 – Кривые Каплана–Мейера без (слева) и с учетом (справа) выявленных методом многофакторной регрессии Кокса факторов риска

Несмотря на высокую эффективность таких биологических агентов, как секукинумаб, устекинумаб и гуселькумаб, возобновление системной терапии потребовалось 35,3%, 25,8% и 12,1% пациентам соответственно уже в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение системной терапии потребовалось в 33,3% случаев уже через 4 месяца после отмены, а при назначении

апремиласта – в 64,5% случаев уже через 2 месяца после отмены препарата. Добавление процедур узкополосной UVB фототерапии хоть и позволяло увеличить эффективность проводимого системного лечения, однако, по всей видимости, не оказывало какого-либо значимого влияния непосредственно на длительность ремиссии после отмены системной терапии.

Таким образом, исходя из вышеперечисленных результатов, можно сделать вывод, что достижение индикаторного показателя PASI 75 к 16 недели лечения является признаком эффективной, успешно подобранной системной терапии, более того, у таких пациентов сохраняется тенденция к уменьшению тяжести течения псориаза, дальнейшему снижению количества эффекторных Т-клеток до их нормальных значений, а также появляется потенциал к регуляции и поддержанию баланса Treg-/Th17-клеток, что, в свою очередь, позволяет обеспечить длительный период ремиссии.

Разница между изучаемыми группами может быть объяснена как скоростью наступления максимального терапевтического эффекта, которая существенно различается между исследуемыми системными агентами, так и более выраженным регулирующим влиянием современных биологических препаратов на количество Th17-клеток и T17-клеточный ответ. Эти результаты указывают на более предпочтительное использование устекинумаба, секукинумаба и гуселькумаба в клинических случаях с тяжелым, часто рецидивирующим течением псориаза, отсроченным назначением необходимой пациенту биологической терапии, а также наличием отягощенного семейного анамнеза и длительным стажем заболевания, характеризующихся выраженным хроническим системным воспалением, в том числе значительным повышением количества эффекторных Т-лимфоцитов в крови.

Вместе с этим открываются новые возможности использования Th17-клеток в качестве маркера обострения псориаза, особенно при отсутствии видимых клинических проявлений, например, на фоне отмены системной терапии в период полной ремиссии заболевания. При динамическом наблюдении уровень Th17-лимфоцитов может быть использован как показатель успешно подобранной терапии, позволяющий также производить мониторинг эффективности лечения с течением времени с целью своевременной замены системного агента, не допуская обострения болезни. Кроме того, субпопуляции Т-клеток могут выступать в роли прогностического фактора, позволяя заранее сделать вывод об эффективности того или иного лекарственного средства системного действия у конкретного больного.

Следовательно, клинический ответ на системную терапию зависит и может быть спрогнозирован с помощью комплексного анализа индивидуальных показателей, включающих в себя определение содержания ключевых для псориаза субпопуляций Т-клеток периферической крови. Прогнозируя заранее «успешность» того или иного системного агента у

конкретного пациента, специалист может увеличить эффективность терапии путем внесения корректировок в тактику лечения: дополнительно назначая сопутствующий классический иммунодепрессант или курсы фототерапии, или вовсе меняя выбранный ранее системный препарат.

В качестве зависимой бинарной переменной был принят факт достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 на 16 неделе системного лечения, поскольку данная переменная влияет на наиболее интересующие исходы, позволяя спрогнозировать эффективность конкретного системного препарата и достижение длительного безрецидивного периода после отмены терапии.

Первоначальная выборка предикторов осуществлялась посредством многофакторного ROC-анализа, который изначально включал в себя параметры, увеличивающие вероятность наступления неэффективности системной терапии на 16 неделе лечения, что наглядно отражено на Рисунке 12 с помощью ROC-кривых.

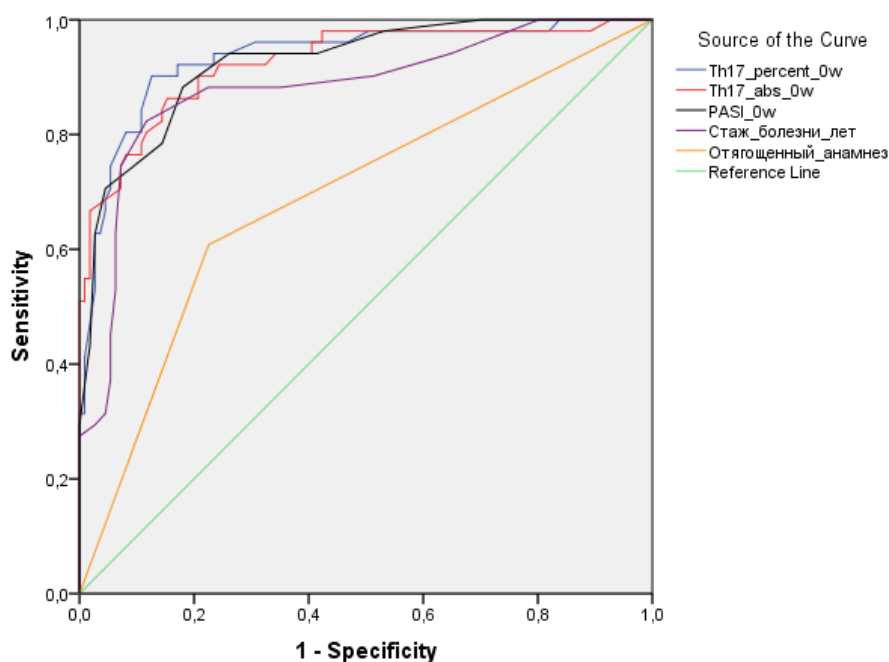


Рисунок 12 – Сравнение влияния предикторов на вероятность наступления события PASI 75 с помощью ROC-кривых

Наиболее значимыми предикторами ($p < 0,001$), увеличивающими вероятность того, что пациент не достигнет индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе системного лечения, оказались высокое содержание в крови абсолютного ($AUC=0,925$) и процентного ($AUC=0,934$) количества Th17-клеток на момент инициации терапии, длительный стаж заболевания ($AUC=0,882$), а также высокие значения индекса PASI ($AUC=0,925$) на момент инициации системной терапии – качество модели для таких предикторов расценивалось как отличное. Факт наличия отягощенного семейного анамнеза также имел значение ($AUC=0,691$), хоть и

меньшее по сравнению с указанными выше факторами – качество модели для него расценивалось как среднее. В любом случае значения AUC всех предикторов статистически значимо отличались от референсной линии.

В рамках следующего этапа проводилось выявление и оценка предикторов, увеличивающих вероятность достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе системной терапии. Анализ ROC-кривых демонстрировал отсутствие значимого влияния процентного и абсолютного количества Treg-клеток на изучаемое событие: качество модели неудовлетворительное, значения AUC варьируют от 0,490 до 0,530 соответственно; отсутствуют статистически значимые отличия кривых описываемых предикторов от референсной линии. Тогда как кривые, отражающие факт инициации системной терапии, особенно раннее ее назначение, имели среднее качество прогнозируемой модели (AUC=0,669 и 0,646 соответственно) и статистически значимо отличались от референсной линии: 0,047 и 0,043 соответственно (Рисунок 13).

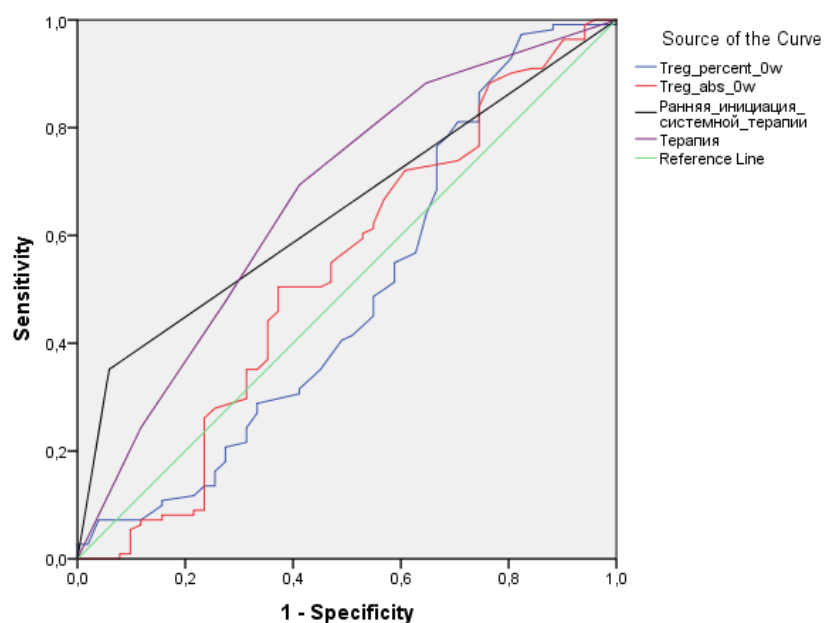


Рисунок 13 – Сравнение влияния предикторов на вероятность наступления события PASI 75 с помощью ROC-кривых

Эти результаты позволили построить модель логистической регрессии, в ходе выполнения процедуры 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 на 16 неделе лечения) можно объяснить с помощью составленной модели, использующей в своей основе достаточно надежные переменные-предикторы (Таблица 14).

Таблица 14 – Оценка модели бинарной логистической регрессии с указанием значений основных переменных в уравнении в зависимости от предиктора

Предиктор	B (коэф.)	SE	Wald	p	Exp (B)
CD 127- (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
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

Стоит отметить, что 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. Важное прогностическое значение также оказывал факт назначения определенного системного агента (Таблица 15).

Таблица 15 – Оценка модели бинарной логистической регрессии с указанием значений основных переменных в уравнении в зависимости от системного агента

Предиктор	B (коэф.)	SE	Wald	p	Exp (B)	
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

Согласно полученным данным из таблицы классификации, полученная модель логистической регрессии смогла правильно предсказать результат достижения пациентом исследуемого исхода в 97,5% случаев. Исходя из полученных переменных, формула для расчета вероятности достижения пациентом на 16 неделе системного лечения PASI 75 в зависимости от конкретного назначаемого препарата и прогнозирования эффективности определенного системного агента, будет выглядеть следующим образом:

$$p = \frac{1}{1+e^{-y}}, \quad (2)$$

где $e = 2,7182$, а уравнение логистической регрессии y будет зависеть от конкретного, выбираемого в качестве системной терапии препарата:

$$y = 86,371 + (0,110 * X_{Treg,abs}) + (-0,081 * X_{Th17,abs}) + (-1,078 * X_{Th17,\%}) + (-0,438 * X_{\text{стаж б-ни, лет}}) + (-6,693 * X_{\text{отяг. анамнез}}) + (-2,605 * X_{\text{индекс PASI}}) + (2,845 * X_{\text{инициация терапии}}) + (\text{Переменная для препарата}), \quad (3)$$

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 3 лет после постановки диагноза «псориаз тяжелого течения») и = 0 при отсроченном назначении (>3 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.

С целью нахождения оптимального порога отсечения с высокой чувствительностью и специфичностью, а также определения качества и проведения сравнительного анализа созданных прогностических моделей был проведен дополнительный ROC-анализ с построением кривых (Рисунок 14).

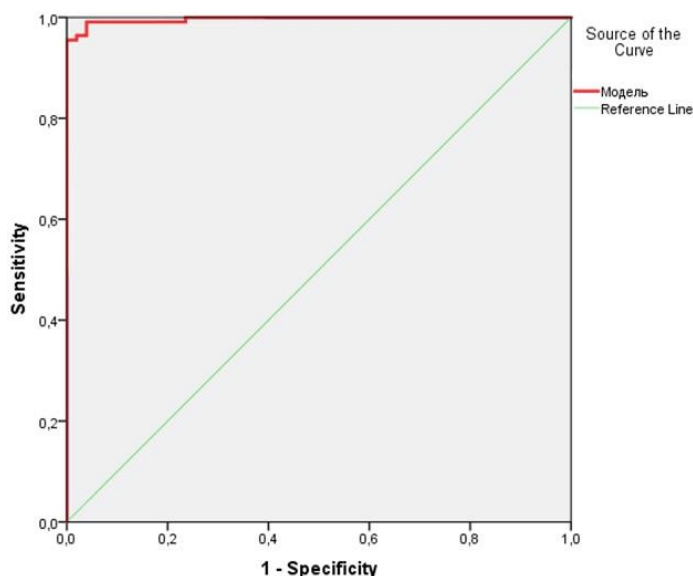


Рисунок 14 – ROC-кривые специфичности и чувствительности разработанной прогностической модели

По результатам ROC-анализа модель демонстрировала отличное качество: значение AUC составило 0,997; модель статистически значимо отличалась 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%.

Важно отметить, что разработанная прогностическая модель 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 неделе наблюдения. Современные требования к медицинским математическим моделям и тестам для возможного их применения в клинической практике включают в себя соблюдение определенных установленных рамок показателей чувствительности (от 95% и выше) и специфичности (от 80% и выше). На основании чего можно с уверенностью утверждать, что созданная прогностическая модель обладает высокой практической значимостью, полностью соблюдает вышеуказанные требования и может использоваться в клинической практике посредством внедрения разработанной формулы в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) и научно-исследовательские центры, имеющие доступ к лабораторным анализаторам, позволяющим оценить содержание в крови приведенных в работе иммунологических показателей.

Так, на основании полученной формулы и определения порогового значения разработанной прогностической модели с помощью ROC-анализа, посредством программы Microsoft Excel был составлен эргономичный калькулятор для удобного и быстрого использования (Рисунок 15).

Тестовое внедрение прогностической модели в формате калькулятора в практическую деятельность ЛПУ (государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края) оказалось успешным – модель продемонстрировала высокую прогностическую ценность, правильно установив исход системной терапии в 100% случаев (23 из 23).

В целом у всех применяемых в рамках диссертационного исследования препаратов наблюдался благоприятный долгосрочный профиль безопасности и переносимости, не было зарегистрировано случаев развития злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний на фоне лечения (12 месяцев) и через 1 год после отмены. Полученные данные о нежелательных явлениях и потенциальные статистические сигналы безопасности были предвиденными и сопоставимыми с имеющимися сведениями из официальных инструкций и научных работ, касающихся профиля безопасности применяемых в рамках данной работы лекарственных средств системного действия.

Иммунологические показатели		
Абсолютное количество CD 127- (Treg), кл/мкл	87	
Абсолютное количество CD161+ (Th17), кл/мкл	293	
Процентное количество CD161+ (Th17) от CD4, %	26,5	
Характеристика пациента		
Индекс PASI, баллы	16,1	
Наличие отягощенного семейного анамнеза	1	при наличии отягощенного семейного анамнеза =1, в случае отсутствия = 0
Стаж болезни, лет	6	
Ранняя инициация системной терапии	0	при раннем назначении системной терапии (в течение 3 лет после постановки диагноза) =1, при отсроченном назначении (более 3 лет) =0
Расчет прогностической модели (апремиласт)		
Значение логистической регрессии, γ	-7,6205	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	0,04902	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (адалимумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	-0,2895	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	42,8128	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (устекинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	2,3835	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	91,5555	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (секукинумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	8,7095	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	99,9835	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна
Расчет прогностической модели (гуселькумаб)		
Значение логистической регрессии, γ	13,7925	
Вероятность эффективности системной терапии, р, %	99,9999	>47,6 - терапия эффективна, <47,6 - терапия неэффективна

Рисунок 15 – Внешний вид калькулятора расчета вероятности достижения пациентом индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе лечения

ВЫВОДЫ

1. Уровень экспрессии основных показателей клеточного иммунитета у пациентов, страдающих псориазом, статистически значимо отличался от значений, полученных у здоровых лиц: для CD4 ($p=0,015$), для CD 127- (Treg), абс. ($p=0,008$); для CD161+ (Th17) ($p<0,001$); и для CD161+ (Th17), абс. ($p<0,001$). Во всех случаях не было обнаружено какой-либо статистически значимой зависимости показателей клеточного иммунитета от возраста или половой принадлежности.
2. Установлена статистически значимая ($p<0,001$ во всех случаях) положительная корреляционная связь высокой силы между значениями индекса PASI, стажа заболевания и содержания в периферической крови процентного ($r_s=0,798$ и $0,644$ соответственно) и абсолютного количества Th17-клеток ($r_s=0,766$ и $0,611$ соответственно). Последние также имели статистически значимую ($p<0,001$) положительную корреляционную связь средней силы с фактом наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза ($r_s=0,504$ и $0,438$ соответственно). В случае анализа абсолютного и процентного содержания Treg-лимфоцитов не было обнаружено статистически значимой корреляционной связи со всеми перечисленными выше параметрами.

3. Во время обострения псориаза у большинства пациентов отмечаются преимущественно высокие уровни абсолютного и процентного количества Th17- лимфоцитов периферической крови, причем содержание регуляторных T- клеток, как правило, находится ниже нормальных значений. Для периода ремиссии заболевания характерна нормализация показателей клеточного иммунитета и восстановление баланса Th17-/Treg-клеток (увеличение числа регуляторных и снижение количества эффекторных клеток), при этом допустимо постепенное снижение содержания Th17-клеток, наблюдающееся в динамике, особенно на фоне длительного получения системной таргетной терапии.

4. Сравнительная оценка эффективности системных таргетных препаратов к 16 неделе лечения продемонстрировала высокую сопоставимую ($p > 1,000$) эффективность таких препаратов, как устекинумаб, секукинумаб и гуселькумаб, назначение которых характеризовалось достижением индикаторного показателя PASI 75 и 90 в 77,4% и 61,3% случаев для устекинумаба; 76,4% и 67,6% – секукинумаба; 81,8% и 75,7% – гуселькумаба соответственно. Эффективность адалимумаба ($p < 0,05$) и апремиласта ($p < 0,001$) была статистически значимо ниже: достижение индикаторного показателя PASI 75 и 90 – 63,6% и 24,2% в группе адалимумаба; 41,9% и 3,2% – в группе апремиласта.

5. Установлено, что достижение PASI 75 вне зависимости от системного препарата к 16 недели лечения значимо ($p < 0,001$) коррелирует с выраженным снижением абсолютного ($r_s = -0,788$) и процентного ($r_s = -0,787$) содержания Th17- лимфоцитов периферической крови, а также сопровождается нормализацией уровня Treg-клеток. Системные препараты в порядке убывания эффективности снижения количества эффекторных клеток представлены следующим образом: устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб, адалимумаб, апреиласт. Нормализация количества Treg-клеток лучше всего отмечается при использовании адалимумаба, гуселькумаба и апреиласта, в меньшей степени – при назначении устекинумаба и секукинумаба.

6. Лучшие показатели длительности безрецидивного периода после отмены системной терапии были получены в группе лечения препаратом гуселькумаб – 33,5 недели, меньшая продолжительность ремиссии была зафиксирована при назначении устекинумаба – 29,0, секукинумаба – 24,7 и адалимумаба – 17,4 недель, худшие показатели длительности ремиссии были установлены для апреиласта – 6,9 недель, при этом все полученные значения статистически значимо отличались между собой ($p < 0,001$). Более высокий кумулятивный риск наступления обострения с течением времени наблюдался у пациентов, имевших отягощенный семейный анамнез (HR = 14,372, $p < 0,001$), не достигших PASI 75 к 16 неделе лечения (HR = 7,685, $p < 0,001$), с отсроченным (через 3 года после установления диагноза «псориаз тяжелого течения») назначением системной терапии (HR = 2,881, $p = 0,001$), длительным стажем

заболевания (HR = 1,115, p=0,002), высокими изначальными значениями индекса PASI (HR = 1,430, p<0,001) и абсолютного количества Th17-клеток (HR = 1,011, p=0,021).

7. Дополнительное назначение узкополосной УФБ-фототерапии 311 нм позволяет обеспечить статистически значимое снижение содержания в периферической крови Th17-лимфоцитов вне зависимости от используемого системного препарата при его недостаточной эффективности к 16 неделе терапии. Другим важным свойством фототерапии является повышение числа регуляторных клеток при их низком уровне, сохраняющемся на фоне продолжительной монотерапии системными таргетными препаратами. Таким образом добавление процедур фототерапии позволяет увеличить эффективность проводимого системного лечения, однако не оказывает статистически значимого влияния на длительность ремиссии после отмены лечения.

8. Все методы терапии, исследованные в работе, показали благоприятный долгосрочный профиль безопасности, не было зарегистрировано случаев развития злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний на фоне лечения (12 месяцев) и через 1 год после отмены терапии. Были выявлены следующие статистически наиболее значимые сигналы безопасности: секукинумаб – герпетическая инфекция (ROR=11,636); адалимумаб – повышение печеночных трансаминаз и развитие инфекций верхних дыхательных путей (ROR=10,625 и 2,464 соответственно); апремиласт – диарея и тошнота (ROR=4,368 и 2,877 соответственно).

9. В соответствии с полученными результатами и выявленными статистически значимыми переменными-предикторами была разработана прогностическая модель с высокой предсказательной способностью – 98,1% (чувствительность – 99,1%; специфичность – 96,1%), позволяющая вычислить вероятность достижения индикаторного показателя PASI 75 к 16 неделе системного лечения в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических особенностей пациента. Тестовое внедрение прогностической модели в формате калькулятора в практическую деятельность лечебно-профилактического учреждения позволило установить ее высокую прогностическую ценность: исход системной терапии был верно определен в 100% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение в клиническую практику разработанной прогностической модели, направленной на рациональный выбор системного агента в зависимости от индивидуальных клинико-иммунологических особенностей пациента, позволит добиться высокой эффективности терапии, характеризующейся снижением тяжести течения заболевания, а также постепенной нормализацией показателей клеточного иммунитета с восстановлением и

поддержанием баланса Th17-/Treg-клеток, наряду с достижением длительного безрецидивного периода, в том числе после отмены лечения.

2. Определение показателей клеточного иммунитета (CD 127- Treg- и CD161+ Th17-клетки) может применяться в практической деятельности для подбора системной терапии и установления тяжести заболевания. Проведение иммунологических исследований в динамике (1 раз в 4-6 месяцев) позволит производить мониторинг эффективности лечения и его своевременную замену. Также данные показатели могут быть использованы в качестве маркера обострения псориаза, в том числе при наблюдении за пациентами, находящимися в стадии клинической ремиссии (отсутствие видимых проявлений болезни).

3. В случаях, когда прогностическая модель демонстрирует низкую/недостаточную эффективность определенного системного агента, то данная терапевтическая стратегия не является предпочтительной и должна рассматриваться в последнюю очередь. Однако, если имеются противопоказания или отсутствует возможность назначения другого лекарственного препарата системного действия, то применение «заведомо неэффективного» системного агента с момента его инициации должно сопровождаться сопутствующим проведением курса узкополосной UVB-фототерапии 311 нм (в том числе с назначением дополнительных, поддерживающих курсов фототерапии в дальнейшем).

4. В случаях, когда прогностическая модель демонстрирует высокую эффективность нескольких системных агентов, то выбор наиболее оптимального из них должен основываться на наличии у пациента сопутствующих/коморбидных патологий, оценке взаимодействия лекарственных средств (при постоянном приеме других жизненно необходимых системных препаратов по другим заболеваниям и состояниям) и индивидуальных предпочтений пациента по режиму приема и пути введения (подкожные инъекции, пероральный прием).

5. Ингибиторы IL-23 (устекинумаб и гуселькумаб) обладают наиболее высокой клинической эффективностью и лучше остальных системных агентов (апремилласт, адалимумаб, секукинумаб) способствуют нормализации уровней Th17- и Treg-клеток, преимущественно увеличивая количество последних, что позволяет достичь наиболее продолжительного периода ремиссии.

6. Ингибитор IL-17 – секукинумаб демонстрирует высокую эффективность и быстрое наступление клинического ответа посредством значимого снижения уровня эффекторных клеток и нормализации содержания в периферической крови Treg-лимфоцитов, особенно при их изначально высоких значениях, связанных, вероятнее всего с явлением пластичности или компенсаторным повышением вследствие выраженного системного воспаления.

7. Системные препараты апремилласт и адалимумаб имеют менее выраженное влияние на эффекторные клетки и подавление T17-клеточных ответов по сравнению с другими

биологическими агентами (устекинумаб, гуселькумаб и секукинумаб), однако обладают лучшей способностью к нормализации уровня регуляторных клеток, позволяя значимо увеличить их количество при изначально низком содержании в крови. Использование апремиласта и адалимумаба может быть предпочтительно у пациентов с выраженным снижением количества клеток-супрессоров и незначительным повышением Th17-лимфоцитов, в остальных случаях (высокие уровни эффекторных клеток) их применение лучше сочетать с курсами фототерапии (даже при прогнозируемой «достаточной эффективности» агентов в разработанной модели) или заменить препаратами с более высокой эффективностью.

8. У пациентов с отягощенным семейным анамнезом, высокими значениями индекса PASI, длительным стажем болезни и выраженными отклонениями уровней эффекторных и регуляторных клеток всегда стоит рассматривать дополнительное назначение к системному лечению курса узкополосной UVB-фототерапии 311 нм.

9. Своевременное (в течение первых трех лет с момента установления пациенту диагноза псориаза тяжелого течения) назначение эффективной системной терапии обеспечит большую вероятность достижения высокого клинического ответа (PASI 90-100) и восстановления иммунного гомеостаза (исходного равновесия), а также позволит улучшить прогноз заболевания в долгосрочной перспективе, исключая развитие нежелательных последствий хронического системного воспалительного процесса.

10. При сохранении высоких уровней Th17-клеток на фоне системной терапии в течение длительного времени (более 6 месяцев без признаков значимого снижения содержания эффекторных клеток в крови) требуется смена системного агента, подбор которого должен проводиться с применением разработанной прогностической модели.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом / Л.С. Круглова, А.А. Хотко, М.А. Королева, М.И. Глузмин // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2018. – № 1. – С. 108-113.
2. Хотко, А.А. Эффективность применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов со среднетяжелым псориазом / А.А. Хотко, М.И. Глузмин // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2018. – № 1. – С. 119-122.
3. Круглова, Л.С. Псориаз волосистой части головы-актуальные вопросы диагностики и терапии / Л.С. Круглова, С.Н. Турбовская, А.А. Хотко // **Фарматека.** – 2018. – № S4. – С. 35-42.

4. Круглова, Л.С. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов / Л.С. Круглова, А.В. Осина, **А.А. Хотко** // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2018. – № 3. – С. 191-196.
5. Круглова, Л.С. Опыт применения секукиумаба при различных формах псориаза в Краснодарском крае / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко** // **Лечащий врач.** – 2018. – № 11. – С. 7.
6. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты bcd-057-2/Calypso-международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы / Т.В. Коротаева, А.В. Самцов, А.Л. Бакулев, М.М. Кохан, И.К. Минуллин, О.А. Вылегжанина, В.В. Дубенский, Б.В. Халилов, **А.А. Хотко**, О.С. Зыкова, И.В. Чумаченко, А.М. Лукьянов, А.В. Артемьева, С.И. Дербин, Е.Ю. Стукалина, Е.В. Черняева, Р.А. Иванов // **Современная ревматология.** – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 71-84.
7. Круглова, Л.С. Иммуногенность препаратов биологической терапии / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко** // **Эффективная фармакотерапия.** – 2018. – № 34. – С. 22-29.
8. Круглова, Л.С. Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы) / Л.С. Круглова, А.А. Осина, **А.А. Хотко** // **Медицинский алфавит.** – 2019. – № 1 (7). – С. 5-8.
9. Круглова, Л.С. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом (обзор литературы) / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко**, М.А. Петрий // **Медицинский алфавит.** – 2019. – Т. 1, № 7. – С. 25-28.
10. Круглова, Л.С. Инновационный отечественный препарат-новая эра терапии больных псориазом / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко**, М.Ю. Помазанова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 479-485. [Scopus]
11. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациентки с псориазом, псориазическим артритом и сопутствующей патологией / **А.А. Хотко**, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова, Р.А. Хотко, Я.В. Козырь // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2019. – № 3. – С. 174-180.
12. Круглова, Л.С. Биологическая терапия и иммуногенность: блокатор ИЛ-17 как представитель нового класса таргетной терапии псориаза / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко**, М.А. Королева // **Госпитальная медицина: наука и практика.** – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 14-22.
13. Круглова, Л.С. Псориаз и психиатрическая коморбидность / Л.С. Круглова, А.В. Пушкина, **А.А. Хотко** // **Фарматека.** – 2019. – Т. 26, № 8. – С. 8-13.
14. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии – клиническое обоснование / А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов, **А.А. Хотко** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2020. – Т. 96, № 1. – С. 58-66. [Scopus]

15. Эффективность препарата наталимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза / **А.А. Хотко**, Л.С. Круглова, М.Ю. Помазанова, Р.А. Хотко // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 6. – С. 28-32.
16. **Хотко, А.А.** Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациента с онкологическим анамнезом / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова // **Фарматека**. – 2020. – Т. 27, № 8. – С. 97-101.
17. **Хотко, А.А.** Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23-данные клинических исследований и реальной практики / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2020. – Т. 96, № 4. – С. 49-59. [**Scopus**]
18. Круглова, Л.С. Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко** // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 24. – С. 18-22.
19. **Хотко, А.А.** Малые молекулы в сочетании с узкополосной УФВ-терапией в лечении больных псориазом / А.А. Хотко, Л.С. Круглова // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 24. – С. 29-32.
20. Круглова, Л.С. Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко**, М.Ю. Помазанова // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 24. – С. 48-52.
21. **Хотко, А.А.** Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 9. – С. 21-23.
22. **Хотко, А.А.** Цертолизумаб пэгол в лечении псориаза и псориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 9. – С. 79-82.
23. **Хотко, А.А.** Кардиоваскулярные риски у пациентов с псориазом (обзор литературы) / А.А. Хотко, Н.С. Руднева // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 34. – С. 12-17.
24. **Хотко, А.А.** Воспалительные заболевания кишечника и устекинумаб у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, М.В. Дурлештер // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 34. – С. 35-38.
25. Круглова, Л.С. Достижимы ли цели терапии псориаза в реальной клинической практике / Л.С. Круглова, **А.А. Хотко**, Н.С. Руднева // **Фарматека**. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 112-119.
26. Long-term data on the proposed adalimumab biosimilar BCD-057 in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized controlled trial / AV Samtsov, AL Bakulev, VR Khairutdinov, MM Kokhan, TV Korotaeva, IK Minullin, OA Vylegzhanina, VV Dubenskiy, BV Khalilov, **AA Khotko**,

- OS Zykova, IV Chumachenko, AM Lukyanov, AV Artemeva, PP Pukhtinskaia // **PLoS One**. – 2022. – Vol. 17(2). – e0263214. [Scopus]
27. Выбор терапии псориаза: ингибирование ИЛ-23 p19–данные клинических исследований и реальной практики / **А.А. Хотко**, М.Ю. Помазанова, М.И. Глузмин, М.В. Дурлештер // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 8. – С. 71-74.
28. Оценка количества субпопуляций CD4+ клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом / Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н., **Хотко А.А.**, Иванов Р.А. // **Медицинская иммунология**. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 587-596. [Scopus]
29. **Хотко, А.А.** Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной клинической практике на примере перехода на гуселькумаб / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова // **Эффективная фармакотерапия**. – 2022. – Т. 18, № 31. – С. 86-94.
30. Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность нетакимаба / Л.С. Круглова, Н.С. Руднева, А.Л. Бакулев, **А.А. Хотко** // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 1 (27). – С. 14-20.
31. Content of CD4+T cell subpopulations in predicting the efficacy of biological therapy for psoriasis in children / D. G. Kuptsova, T. V. Radigina, O. V. Kurbatova, Materikin A.I., Epishev R.V., Opryatin L.A., **Khotko A.A.**, Murashkin N.N., Petrichuk S.V. // **Medical Immunology (Russia)**. – 2022. – Vol. 25(5). – P. 1071-1078. [Scopus]
32. **Хотко, А.А.** Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом на фоне терапии апремиластом / А.А. Хотко // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. – 2023. – № 2. – С. 46-49.
33. **Хотко, А.А.** Комбинированное применение узкополосной средневолновой фототерапии и таргетных препаратов у пациентов с псориазом / А.А. Хотко // **Курортная медицина**. – 2023. – № 2. – С. 122-127.
34. **Хотко, А.А.** Анализ продолжительности ремиссии псориаза после отмены таргетной терапии: поиск предикторов раннего рецидива заболевания / А.А. Хотко, Н.Н. Мурашкин // **Медицинский алфавит**. – 2023. – № 24. – С. 84-89.
35. **Хотко, А. А.** Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с псориазом на фоне применения узкополосной фототерапии при недостаточном эффекте таргетных препаратов / А. А. Хотко // **Курортная медицина**. – 2023. – № 3. – С. 92-100.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

НЯ – нежелательные явления

США – Соединенные Штаты Америки

УФБ – ультрафиолетовое-В излучение

HR – отношение рисков

IL – интерлейкин

PASI – показатель индекса распространенности и тяжести псориаза

PGA – общая оценка состояния пациента врачом

ROR – отношение шансов репортирования

Th – Т-хелперы

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

Treg – регуляторные Т-клетки