



<sup>1</sup> Кузбасский  
клинический  
кожно-  
венерологический  
диспансер, Кемерово

<sup>2</sup> Кемеровский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Центральная  
государственная  
медицинская академия  
Управления делами  
Президента РФ,  
Москва

<sup>4</sup> Медицинский  
научно-  
образовательный  
институт  
Московского  
государственного  
университета  
им. М.В. Ломоносова,  
Москва

# Прогностическая роль полиморфизмов генов TYK2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) при лечении псориаза ингибитором интерлейкина 17А: опыт российской когорты

И.Г. Егошина<sup>1,2</sup>, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.<sup>3,4</sup>, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.<sup>3</sup>,  
О.Е. Янец, к.м.н.<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Геннадьевна Егошина, gratis72@mail.ru

Для цитирования: Егошина И.Г., Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Янец О.Е. Прогностическая роль полиморфизмов генов TYK2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) при лечении псориаза ингибитором интерлейкина 17А: опыт российской когорты. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (48): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-48-6-14

*В представленном исследовании оценена прогнозирующая роль полиморфизмов генов TYK2 (rs2304255 C > T) и DDX58 (rs34085293 T > G) в эффективности терапии ингибитором интерлейкина (ИЛ) 17А (нетакимабом) у пациентов с псориазом. В исследование включена когорта из 70 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза, проходивших лечение в период 2019–2025 гг. Указанные полиморфизмы генотипировали, а клиническую эффективность оценивали через 6, 24, 48 и 72 недели с помощью стандартизированных шкал PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и DLQI (Dermatology Life Quality Index), отражающих тяжесть заболевания и качество жизни пациентов.*

*Прогностические модели, построенные на базе генетических и клинических показателей, отличались удовлетворительной точностью прогнозирования, что подтверждается низкими значениями средней абсолютной ошибки MAE (Mean Absolute Error) – от 1,9 до 2,9 балла по PASI и DLQI. Анализ вклада факторов выявил значительную роль гомозиготности дикого типа TYK2, метаболических сопутствующих состояний и исходного уровня тяжести заболевания в формировании прогноза. Выводы исследования демонстрируют, что полиморфизмы генов TYK2 и DDX58 служат важными фармакогеномными маркерами, способствующими прогнозированию ответа на лечение ингибитором ИЛ-17А. Полученные данные способствуют развитию персонализированной медицины в дерматологии, позволяя оптимизировать терапию псориаза и повысить ее эффективность.*

**Ключевые слова:** псориаз, прогностическая модель, полиморфизмы генов, TYK2 (rs2304255), DDX58 (rs34085293)



## Введение

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное заболевание с доминирующим значением в развитии генетических факторов, возникающее под влиянием модификаторов внешней среды. В России, по данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность псориаза среди населения составляет примерно 240–247 случаев на 100 тысяч человек, что соответствует 360 тысячам пациентов [1, 2]. При этом отмечается тенденция к росту распространенности заболевания, особенно у лиц трудоспособного возраста, с развитием тяжелых форм, резистентных к проводимому лечению, что диктует необходимость создания алгоритма персонализированной терапии в совокупности с индивидуальными предикторами [1, 2].

С учетом иммуноопосредованных механизмов развития и генетической ассоциации по всему геному терапия псориаза часто пожизненная и зависит от множества аспектов, таких как клинический фенотип, распространенность и тяжесть процесса, наличие псориатического артрита и коморбидных патологий. В связи с этим сохраняется высокая потребность в применении фармакологических агентов с высоким профилем безопасности и эффективности [3, 4].

В последние годы фармакотерапия псориаза в России и мире претерпела значительные изменения благодаря созданию новой группы препаратов, получивших название генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) или «агенты, модифицирующие биологический ответ» [5]. В эту категорию включены моноклональные антитела с внеклеточным механизмом действия, которые подавляют активность основных цитокинов: фактора некроза опухолей, ИЛ-17, ИЛ-12 и ИЛ-23, играющих важную роль в патогенезе псориаза [4, 6]. Перспективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) группы ингибиторов интерлейкина 17А (анти-ИЛ-17А) в лечении псориаза сегодня неоспорима. Считается, что данный цитокин играет центральную роль в аутовоспалительных процессах, лежащих в основе развития псориаза [3, 6].

В качестве ингибиторов ИЛ-17 в настоящее время доступны для лечения псориаза секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб, а также натакимаб – оригинальный отечественный препарат [6]. В частности, в российскую клиническую практику при псориазе средней и тяжелой степеней тяжести внедрен натакимаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело. Препарат включен в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ в 2024 г., обеспечивает высокую эффективность и безопасность лечения, позволяя добиться и длительно удерживать показатели сравнительной эффективности на уровне 90%-го улучшения индекса площади и тяжести псориаза (дельта Psoriasis Area and Severity Index, ΔPASI), оцененного после 12 недель лечения [3, 6–8]. Несмотря на достигнутые успехи и безопасность применения ингибиторов ИЛ-17А для лечения псориаза, значительная часть пациен-

тов демонстрирует гетерогенный ответ на терапию (ADR) [3, 6, 9, 10].

Потенциально предсказать клиническую реакцию на лечение позволяет идентификация фармакогеномных маркеров. Фармакогеномные исследования эффективности блокаторов ИЛ-17А немногочисленны и противоречивы, основная их часть сосредоточена на изучении секукинумаба. В серии научных работ изучали геномные корреляции однонуклеотидных полиморфизмов генов TYK2 и DDX58 с максимальным клиническим эффектом (достижение и длительное удерживание PASI 100) при блокаде ИЛ-17А у пациентов с псориазом [4, 11].

Недавно полученные данные показывают участие продуктов экспрессии этих генов в оси ИЛ-23/ИЛ-17 путем индукции ИЛ-23 и регулирования ИЛ-23-опосредованных путей [4, 8]. Тирозинкиназа 2 (TYK2) – внутриклеточный фермент, являющийся центральным связующим звеном между определенными цитокинами, такими как ИЛ-23, ИЛ-12 и интерферон типа I, и последующими эффектами этих цитокинов [8]. DDX58 (RIG-I) – это протеин, который является сенсором цитоплазматических вирусных нуклеиновых кислот. Экспрессия гена стимулирует выработку интерферона I типа, обеспечивая врожденный иммунный ответ с активацией каскада противовирусных реакций [12].

Наиболее воспроизводимы ассоциации терапевтической эффективности ингибитора ИЛ-17А с полиморфизмами TYK2 (rs2304255 C > T), представленным в экзоне 8, и DDX58 (rs34085293 T > G), позиционирующимся в нетранслируемой области гена [13].

Ранее эта идея уже была продемонстрирована в рамках собственного клинического исследования [9]. Был проведен анализ наличия полиморфизма генов TYK2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) у больных псориазом, с последующей интерпретацией данных для выяснения вероятности успешного ответа на антицитокиновую терапию ингибитором ИЛ-17А. Обнаружены статистически значимые различия в эффективности терапии между пациентами, имеющими полиморфизм TYK2 (rs2304255 C > T) с вариантами гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного T/C (тест Манна – Уитни,  $p < 0,001$ ). Количество пациентов, достигших ΔPASI 90 во всех контрольных точках исследования с гетерозиготой гена TYK2 (rs2304255 C > T), значительно превышает количество больных с гомозиготой в этой аллели.

Сравнение эффективности натакимаба по индексу PASI в группах с гомозиготным генотипом DDX58 (rs34085293 T/T) и гетерозиготным генотипом DDX58 (rs34085293 T > G) продемонстрировало значимые различия на 6, 24, 48-й неделях: в группе гетерозиготных пациентов эффект от терапии натакимабом был выше ( $p < 0,05$ ) [9].

В этом контексте однонуклеотидные полиморфизмы в данных генах, связанные с результатом терапии, представляют интерес в качестве потенциальных биомаркеров прогноза и персонализации лечения пациентов с псориазом, а разработка и создание про-



гностических моделей являются ценным прикладным инструментом современной фармакологической терапии данной когорты.

*Цель* – разработка прогностической модели для набора предикторов, прогнозирующих терапевтическую эффективность ингибитора ИЛ-17А нетакимаба в зависимости от исходного уровня клинических фак-

**Таблица 1. Половозрастной состав и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Характеристика	Значение
Количество, n	70
<i>Пол, абс. (%)</i>	
женский	45 (64,3)
мужской	25 (35,7)
Возраст дебюта заболевания, лет*	31 [19,3; 36,8] 8–68
Стаж заболевания, лет*	10 [4,3; 18,8] 2–45
<i>Оценка тяжести заболевания, баллы*</i>	
PASI	29,7 [25,2; 41,3] 7,2–64,8
PGA	3 [3; 4] 2–5
NAPSI	64 [0; 88] 0–160
DLQI	19 [16; 22] 11–30
<i>Метаболический синдром, абс. (%)</i>	
дислипидемия	30 (42,9)
нарушение углеводного обмена	5 (7,1)
гиперурикемия	33 (47,1)
кардиоваскулярный риск	34 (48,6)
жировая болезнь печени	28 (40)
<i>Предшествующее лечение, абс. (%)</i>	
фототерапия UVB 311 нм	62 (88,6)
ГИБТ	9 (12,9)
СГК	18 (25,8)
метотрексат	52 (74,3)
циклоспорин	2 (2,9)
ретиноиды	2 (2,9)
<i>Особенности на фоне терапии, абс. (%)</i>	
инфекции	16 (22,9)
поражение суставов с повышением МК	12 (17,1)
иное	10 (14,3)
<i>Генетическая характеристика, абс. (%)</i>	
ТΥΚ2 С/С (гомозигота дикого типа)	58 (82,9)
С > Т	12 (17,1)
Т/Т	0 (0)
DDX58 Т/Т (гомозигота дикого типа)	58 (82,9)
Т > G	10 (14,2)
G/G	2 (2,9)

\* Данные представлены как медиана [25-й перцентиль, 75-й перцентиль], минимум – максимум.

торов и наличия изучаемых полиморфизмов ТΥΚ2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) у пациентов с псориазом.

## Материал и методы

### Данные для прогностической модели

Основой для исследования стала выборка пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза обыкновенного или пустулезного псориазом, прошедших лечение на базе Кузбасского клинического кожно-венерологического диспансера в период с 2019 по 2025 г. Всем пациентам была назначена терапия препаратами – блокаторами ИЛ-17А на основе действующего вещества нетакимаб. Критериями исключения из исследования стали: наличие сопутствующих заболеваний кожного покрова, затрудняющих оценку тяжести и выраженности основного заболевания; состояния, препятствующие выполнению пациентом процедур, связанных с исследованием; несоблюдение протокола исследования пациентом; добровольное желание пациента завершить исследование. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение процедур лечения и обследования.

Таким образом, была сформирована выборка из 70 человек, половозрастной состав и клиническая характеристика которой представлены в табл. 1.

Основной функцией разрабатываемой прогностической модели является предсказание балльной оценки по двум шкалам, PASI и DLQI, на основе описанных выше предикторов и полиморфизмов генов ТΥΚ2 (rs2304255 С > Т) и DDX58 (rs34085293 Т > G). Для этого состояние всех пациентов количественно оценивали через 6, 24, 48 и 72 недели после начала терапии. Мотивацией для выбора PASI стала высокая объективность благодаря комплексной оценке тяжести (эритема, инфильтрация, десквамация) и площади поражения, а также вследствие прямого отображения клинической эффективности применения препарата для лечения – достижение заданных уровней PASI 75/90/100. Эта шкала признана золотым стандартом для клинических исследований [10, 11]. Шкала DLQI демонстрирует эффективность влияния терапии на качество жизни пациентов [14, 15]. Количественная характеристика данных оценок в исходной выборке представлена в табл. 2.

### Построение прогностической модели

Основой для разработки прогностической модели, включающей клинико-анамнестические данные и генетическое типирование пациентов по наличию полиморфизмов генов ТΥΚ2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) в качестве предикторов, стала линейная регрессия. В исследовании применяли метод Lasso-регрессии, который позволяет выполнять регуляризацию модели – контроль размерности коэффициентов, что снижает риск переобучения и способствует отбору релевантных признаков. Оценку точности регрессионной модели проводили с использованием следующих характеристик (метрики):



а) средняя абсолютная ошибка (MAE): среднее арифметическое абсолютных разностей между фактическими и предсказанными значениями, характеризующее средний размер ошибки;

б) среднеквадратичная ошибка (MSE): среднее арифметическое квадратов ошибок, усиливающее влияние больших ошибок;

в) корень из среднеквадратичной ошибки (RMSE): квадратный корень из MSE, что позволяет интерпретировать ошибку в тех же единицах, что и исходные данные.

Дополнительно для моделей производили визуализацию вклада коэффициентов, характеризующую влияние отдельных признаков на результат, с помощью построения горизонтальных столбчатых диаграмм. Признаки с нулевым вкладом исключали из визуализации.

Непосредственное построение и обучение прогностической модели и анализ вклада признаков осуществляли с помощью языка программирования Python (библиотеки scikit-learn, matplotlib).

### Статистическая обработка

Описательную статистику в рамках разведочного анализа данных проводили в программе STATISTICA 12 (Statsoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью теста Шапиро – Уилка. Показано, что для большинства количественных данных распределение отлично от нормального, поэтому все данные представлены как медиана [25-й процентиль, 75-й процентиль], минимум – максимум. Категориальные данные представлены как количество наблюдений и их процентная доля в выборке (абс., %).

### Результаты исследования

На основании анализа результатов регрессионной модели, построенной с использованием Lasso-регрессии, были получены ключевые метрики качества прогноза значений индексов PASI и DLQI на 6-й, 24-й, 48-й и 72-й неделях терапии (табл. 3).

Таблица 2. Количественная характеристика оценок по шкалам PASI и DLQI в исходной выборке

Характеристика	Значение
<i>PASI в результате лечения, баллы*</i>	
через 6 недель	3 [3; 9] 0–25
через 24 недели	3 [3; 6,75] 0–22
через 48 недель	3 [3; 7] 0–21
через 72 недели	6 [3; 9] 0–30
<i>DLQI в результате лечения, баллы*</i>	
через 6 недель	2,5 [2; 6] 0–20
через 24 недели	2 [1; 6] 0–16
через 48 недель	2 [1; 4] 0–18
через 72 недели	3 [1; 6] 0–22

\* Данные представлены как медиана [25-й процентиль, 75-й процентиль], минимум – максимум.

Таблица 3. Метрики качества работы прогностических моделей

Модель прогнозирования	MAE	MSE	RMSE
PASI через 6 недель	2,6	13,0	3,611
PASI через 24 недели	2,2	8,9	3
PASI через 48 недель	2,1	7,6	2,749
PASI через 72 недели	2,9	14,9	3,863
DLQI через 6 недель	2,5	12,5	3,536
DLQI через 24 недели	2,3	9,6	3,091
DLQI через 48 недель	1,9	6,2	2,486
DLQI через 72 недели	2,1	7,4	2,715

Результаты свидетельствуют об удовлетворительной точности и стабильности моделей. Так, средняя абсолютная ошибка (MAE) варьировалась в диапазоне 2,1–2,9 и 1,9–2,5 для моделей прогнозирования PASI и DLQI соответственно, что является крайне низким значением, особенно с учетом того, что медианные

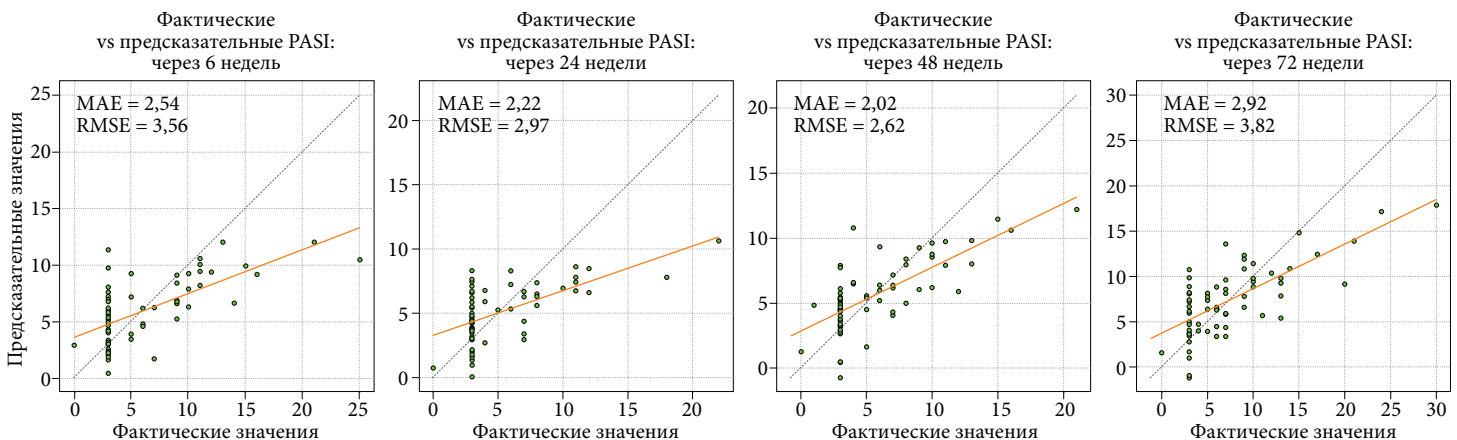


Рис. 1. Диаграммы рассеяния для прогностических моделей, ориентированных на PASI через 6, 24, 48, 72 недели

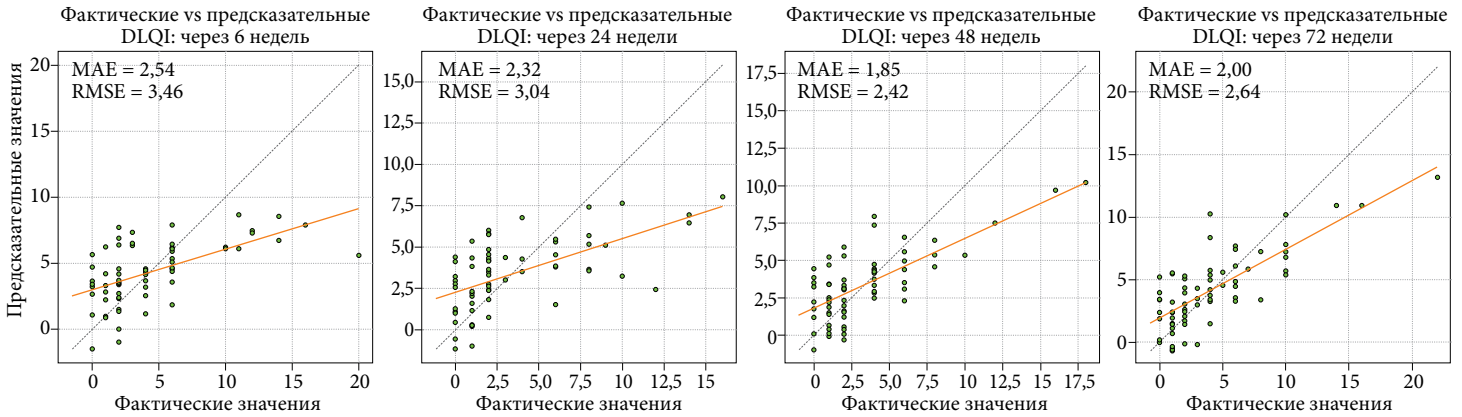
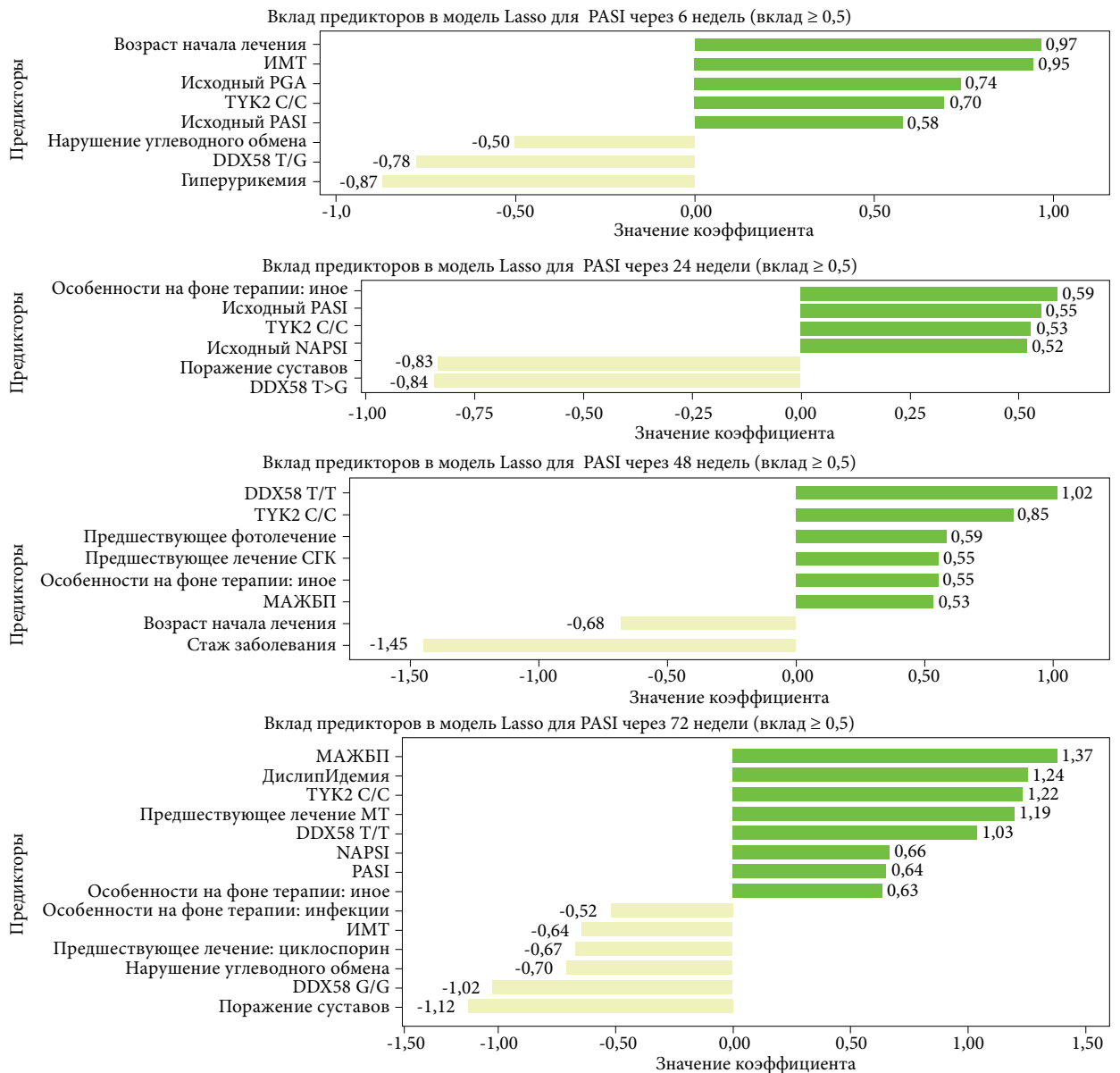
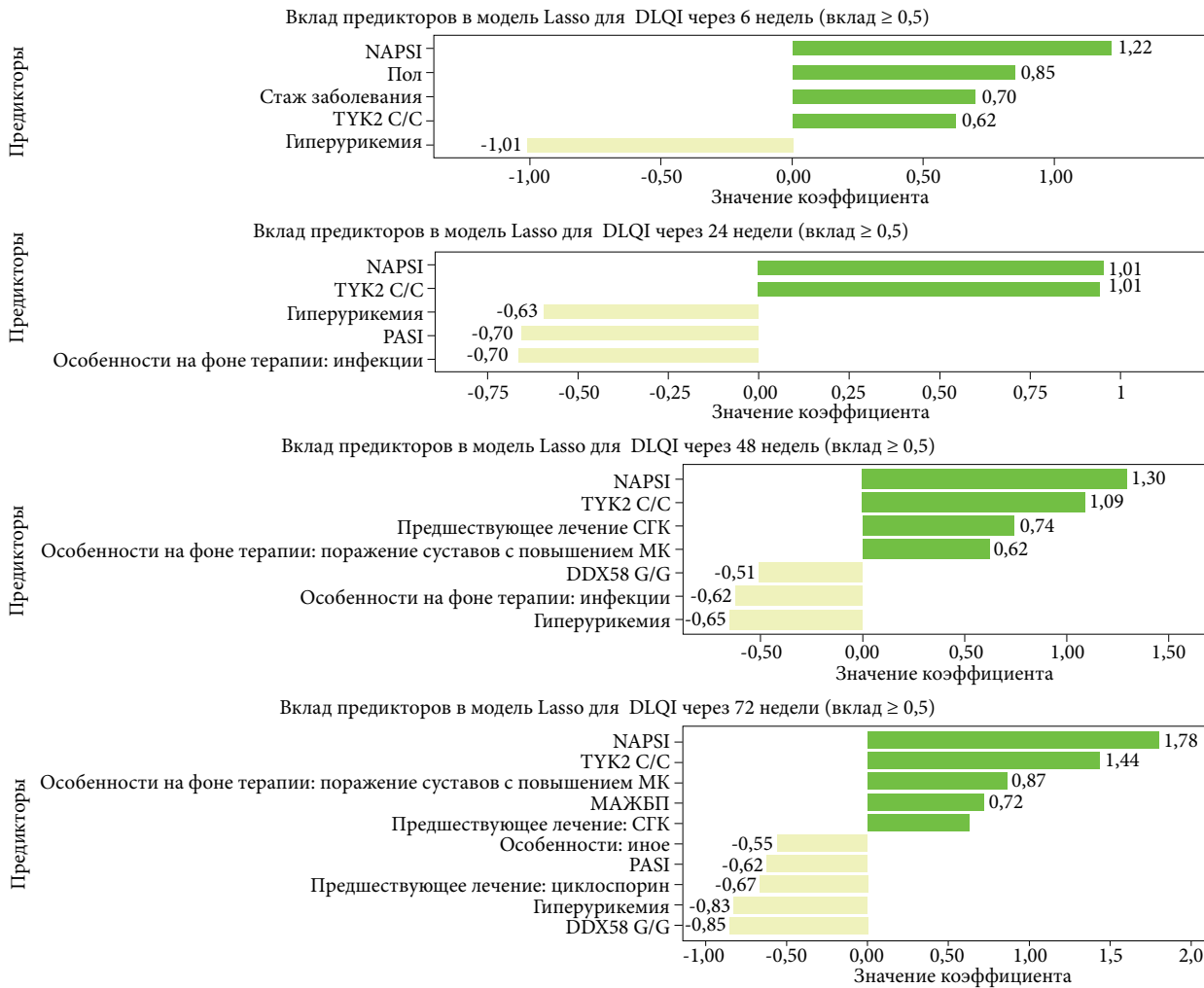


Рис. 2. Диаграммы рассеяния для прогностических моделей, ориентированных на DLQI через 6, 24, 48, 72 недели



Примечание. Для удобства восприятия представлены факторы со вкладом более 0,5 по модулю.

Рис. 3. Визуализация вклада отдельных предикторов в значение целевых показателей – PASI через 6, 24, 48, 72 недели



Примечание. Для удобства восприятия представлены факторы со вкладом более 0,5 по модулю.

Рис. 4. Визуализация вклада отдельных предикторов в значение целевых показателей – DLQI через 6, 24, 48, 72 недели

значения PASI после лечения составляли 3–6 баллов, DLQI – 2,5–3 балла. Среднеквадратичная ошибка (MSE) также оставалась на низком уровне: 7,6–14,9 и 6,2–12,5, что подтверждает стабильность моделей в тех же единицах измерения, что и предсказываемая переменная.

Визуализация данных характеристик более наглядно представлена в виде диаграмм рассеяния, на которых изображены исходные значения и результаты работы моделей для обоих индексов (рис. 1 и 2).

Вторым важным аспектом исследования стал анализ вклада отдельных предикторов в прогностическую точность моделей. Визуализация коэффициентов для индекса PASI, то есть вклада факторов, представлена на рис. 3.

Из анализа результатов видно, что наибольший положительный вклад, то есть повышающий итоговое прогнозируемое значение в баллах по индексу PASI, внесли:

- для модели PASI 6 недель: возраст начала лечения; индекс массы тела; исходный PGA; гомозигот-

ность дикого типа ТΥΚ2 (rs2304255 C/C); исходный PASI;

- для модели PASI 24 недели: наличие иных осложнений при терапии; исходный PASI; гомозиготность дикого типа ТΥΚ2 (rs2304255 C/C); исходный NAPSI;
- для модели PASI 48 недель: гомозиготность дикого типа DDX58 (rs34085293 T/T) и ТΥΚ2 (rs2304255 C/C); предшествующая фототерапия UVB 311 нм; наличие иных осложнений при терапии;
- для модели PASI 72 недели: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени в анамнезе; дислипидемия; гомозиготность дикого типа ТΥΚ2 (rs2304255 C/C); предшествующее лечение метотрексатом.

Все данные факторы обладают высоким коэффициентом вклада – более 0,5.

Тем не менее стоит выделить предикторы, которые вносят отрицательный вклад в итоговую оценку PASI:

- для модели PASI 6 недель: наличие гиперурикемии в анамнезе; наличие полиморфизма DDX58 (rs34085293 T > G);



- для модели PASI 24 недели: наличие полиморфизма DDX58 (rs34085293 T > G); наличие поражения суставов;
- для модели PASI 48 недель: стаж заболевания; возраст начала лечения;
- для модели PASI 72 недели: наличие поражения суставов; гомозиготный полиморфизм DDX58 (rs34085293 G/G); наличие нарушений углеводного обмена в анамнезе.

Аналогичный анализ проведен и для индекса DLQI (рис. 4).

Наибольший положительный (повышающий) вклад в прогнозируемое значение DLQI внесли:

- для модели DLQI 6 недель: исходный NAPSI; мужской пол; стаж заболевания и гомозиготность дикого типа ТУК2 (rs2304255 C/C);
- для модели DLQI 24 недели: исходный NAPSI и гомозиготность дикого типа (rs2304255 C/C);
- для модели DLQI 48 недель: исходный NAPSI, гомозиготность дикого типа ТУК2 (rs2304255 C/C); характеристики предшествующего и текущего лечения;
- для модели DLQI 72 недели: исходный NAPSI, гомозиготность дикого типа ТУК2 (rs2304255 C/C); характеристики предшествующего и текущего лечения.

Среди факторов, вносящих отрицательный вклад в прогнозируемую оценку DLQI, стоит выделить следующие:

- для модели DLQI 6 недель: гиперурикемия в анамнезе;
- для модели DLQI 24 недели – гиперурикемия в анамнезе, исходный PASI;
- для модели DLQI 48 недель – гомозиготный полиморфизм DDX58 (rs34085293 G/G) и гиперурикемия в анамнезе;
- для модели DLQI 72 недели: исходный PASI; гиперурикемия в анамнезе; гомозиготный полиморфизм DDX58 (rs34085293 G/G).

## Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют удовлетворительную прогностическую точность разработанных моделей, ориентированных на оценку ответа пациента на терапию по двум индексам – PASI и DLQI. По результатам проведенного анализа продемонстрированы умеренные значения средней абсолютной и среднеквадратичной ошибок, а также ряд предикторов, которые наиболее тесно ассоциированы с прогнозом лечения в данной выборке. Именно второй аспект стоит обсудить более подробно.

Из анализа вклада предикторов видно, что перечень наиболее значимых из них варьируется в зависимости от цели – прогнозирование индексов спустя 6, 24, 48 и 72 недели основано на некоторых различиях. Можно предположить, что вклад факторов на разных этапах терапии обусловлен включением разных биологических, клинических и метаболических процессов. Так, на раннем этапе (шесть недель) ответ на терапию во многом определяется исходной тяжестью заболевания, интенсивностью воспаления. В средне- и долгосрочной перспективе (24, 48,

72 недели) начинают влиять факторы, связанные с устойчивостью ремиссии, адаптацией иммунной системы, метаболическими нарушениями и нагрузкой от предшествующего лечения. Нарушения обмена (гиперурикемия, дислипидемия, сахарный диабет) не всегда проявляют эффект сразу, но, возможно, влияют на устойчивость противовоспалительного ответа в течение месяцев. Поэтому они становятся важными к 48–72-й неделям.

Однако среди факторов, всегда имеющих вклад в ответ на терапию, стоит отметить именно генетические характеристики пациента: для всех четырех контрольных точек обоих индексов (PASI и DLQI) гомозиготный фенотип дикого типа ТУК2 (rs2304255 C/C) ухудшал ответ на терапию (положительный коэффициент линейной регрессии). Предполагается, что гомозиготный фенотип ТУК2 (rs2304255 C/C), обладающий сохраненной или усиленной функцией тирозинкиназы 2, поддерживает высокую активность воспалительных сигнальных путей, включая ось ИЛ-23 – Th17 – ИЛ-17, а также другие сопряженные цитокиновые сети, что снижает эффективность селективной блокады ИЛ-17А у пациентов с псориазом. Таким образом, селективная блокада ИЛ-17А оказывается менее эффективной, так как провоспалительный «сигнал» остается активным благодаря альтернативным путям [16]. Тем не менее наличие варианта ТУК2 (rs2304255 C > T) Т-аллели может приводить к частичной потере функции тирозинкиназы 2, уменьшая активацию Th17-клеток и делая блокаду ИЛ-17А более результативной. Подобные функциональные ассоциации были продемонстрированы и в других аутоиммунных заболеваниях, включая болезнь Крона, системную красную волчанку и рассеянный склероз [11].

Для фенотипов гена DDX58 продемонстрирована схожая идея – наличие полиморфизмов данного гена (DDX58 T > G и DDX58 G/G) приводило к снижению балла по PASI и DLQI, особенно для поздних периодов лечения. Данный аспект подтверждается результатами нашего предыдущего исследования [9], в рамках которого показан более выраженный положительный ответ на терапию пациентов с данными полиморфизмами по сравнению с носителями дикого фенотипа DDX58 (rs34085293 T/T). Поскольку ген DDX58 определяет функциональность и уровень экспрессии RIG-I – рецептора врожденного иммунитета, который распознает вирусные РНК, носители полиморфизмов обладают измененной интенсивностью воспаления и иммунных ответов в коже при псориазе. Вероятно, аллель G поддерживает оптимальный уровень активации сигналов врожденного иммунитета, который помогает лучше контролировать воспаление при блокаде ИЛ-17А.

Примечательно, что оба гена – ТУК2 и DDX58 – участвуют в общих функциональных путях регуляции противовирусных и аутоиммунных реакций, опосредованных интерферонами и цитокинами Th17-пути. Такое пересечение может формировать уникальный «генетический фон» пациента, влияющий на фар-



макодинамику и фармакокинетику биологических препаратов. В мировой практике все больше исследований подтверждают, что интеграция этих данных в прогностические модели позволяет не только прогнозировать эффективность терапии, но и выявлять группы риска [17].

Разработка прогностических моделей, ориентированных на оценку ответа пациента на лечение псориаза, является актуальной клинической задачей с высокой прикладной значимостью, особенно в контексте персонализированного подхода. Анализ литературы показывает, что исследователи используют широкий спектр подходов к моделированию, включая как линейные и логистические регрессии, так и методы машинного обучения. Наиболее частыми значимыми предикторами в этих работах выступают ранние значения PASI, концентрация биологических препаратов в крови, а также демографические характеристики пациентов, такие как возраст и пол [14, 15], что частично согласуется с нашими результатами. В отдельных исследованиях ключевое значение придается экспрессии воспалительных и эпидермальных генов, тогда как в других – анатомической локализации поражений кожи [16]. Несмотря на разнообразие подходов, ни один из них не охватывает в полной мере генетические факторы врожденного иммунного ответа, такие как полиморфизмы генов TYK2 и DDX58, что подчеркивает актуальность проведенного нами исследования. Выявление новых предикторов, основанных на молекулярных и генетических характеристиках, может значительно повысить точность прогнозирования эффективности терапии и обеспечить основу для персонализированных стратегий лечения.

### Ограничения исследования

Следует отметить некоторые особенности дизайна исследования, которые важно учитывать при интерпретации результатов. Работа выполнена на базе одноцентровой когорты пациентов, что позволяет обеспечить высокий уровень однородности клинического наблюдения и качества данных, но при этом ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на более широкие популяции. Тем не менее используемая модель с регуляризацией обеспечивает устойчивость результатов даже при умеренном объеме выборки.

### Литература

1. Разнатовский К.И., Древалль Р.О., Жукова О.В. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с псориазом в Российской Федерации. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (3): 8–16.
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (5): 7–18.
3. Круглова Л.С., Руднева Н.С., Зиганшин О.Р. и др. Долгосрочная эффективность нетакимаба при лечении пациентов с псориазом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (39): 44–52.
4. Morelli M., Galluzzo M., Madonna S., et al. HLA-Cw6 and other HLA-C alleles, as well as MICB-DT, DDX58, and TYK2 genetic variants associate with optimal response to anti-IL-17A treatment in patients with psoriasis. Exp. Opin. Biol. Ther. 2021; 21 (2): 259–270.

Некоторые генетические и метаболические признаки, продемонстрировавшие влияние на прогноз, представлены в выборке с относительно низкой частотой, что обусловлено особенностями распределения аллелей и сопутствующих состояний в реальной клинической практике и подчеркивает необходимость последующего накопления данных и стратифицированного анализа в более широких когортных наблюдениях.

Отсутствие в модели таких параметров, как фармакокинетические данные, биомаркеры воспаления или показатели образа жизни, связано с фокусом на интеграцию доступных клинико-анамнестических и генетических данных, что соответствует целям построения модели, применимой в рутинной практике. В будущем планируется расширение модели с учетом этих показателей, а также ее внешняя валидация на независимых выборках.

### Заключение

Проведенное исследование убедительно показало, что генетические факторы, в частности полиморфизмы TYK2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293), играют ключевую роль в формировании индивидуального ответа на терапию псориаза ингибитором ИЛ-17А. Полученные данные подтверждают, что вариации в структуре гена TYK2, определяющие активность тирозинкиназы 2 и, следовательно, интенсивность сигнальной оси ИЛ-23/Th17/ИЛ-17, напрямую влияют на эффективность селективной блокады ИЛ-17А. Аналогично, полиморфизмы DDX58, кодирующего рецептор врожденного иммунитета RIG-I, модулируют врожденные противовоспалительные механизмы кожи и способны изменять клинический исход лечения. Выявленные ассоциации подчеркивают необходимость интеграции фармакогенетического тестирования в алгоритмы подбора терапии, что позволит прогнозировать эффективность лечения, минимизировать риск терапевтической инерции и повысить устойчивость ремиссии. Таким образом, результаты представленной работы демонстрируют перспективность генетически ориентированной персонализации лечения псориаза и открывают путь к созданию прогностических моделей, учитывающих молекулярные механизмы заболевания наряду с клиническими и метаболическими характеристиками пациента. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*



5. Smolen J.S., Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann. Rheumat. Dis.* 2013; 72 (1): 3–6.
6. Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018; 3: 191–196.
7. Львов А.Н., Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. и др. Перспективы изучения патогенеза воспаления и зуда при atopическом дерматите и псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012; 3: 30–38.
8. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011; 4: 14–19.
9. Егошина И.Г., Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Янец О.Е. Взаимосвязь генетических вариантов генов TYK2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) с особенностями течения псориаза и ответом на лечение ингибитором интерлейкина 17А. *Эффективная фармакотерапия.* 2025; 21 (12): 12–22.
10. Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Эффективность секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (9): 6–10.
11. Antonatos C., Asmenoudi P., Panoutsopoulou M., Vasilopoulos Y. Pharmaco-omics in psoriasis: paving the way towards personalized medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (8): 7090.
12. Huang Z., Yi L., Jin L., Chen J., et al. Systematic analysis of virus nucleic acid sensor DDX58 in malignant tumor. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1085086.
13. Gunter N.V., Yap B.J.M., Chua C.L.L., Yap W.H. Combining understanding of immunological mechanisms and genetic variants toward development of personalized medicine for psoriasis patients. *Frontiers in Genetics.* 2019; 10: 395.
14. Torres T., Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).* 2015; 106 (3): 155–157.
15. Vyas J., Johns J.R., Abdelrazik Y., et al. The dermatology life quality index (“DLQI”) used as the benchmark in validation of 101 quality-of-life instruments: a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2025; 39 (3): 631–679.
16. Dendrou C.A., Cortes A., Shipman L., et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (363): ra149.
17. Hu Y., Jiang L., Lei L., et al. Establishment and validation of psoriasis evaluation models. *Fundamental Research.* 2022; 2 (1): 166–176.
18. Hawwa A.F. 081 A prognostic model for psoriasis outcome based on early blood levels of secukinumab. *J. Invest. Dermatol.* 2022; 142 (12): S194.
19. Peng Y.-T., Yu R.-T., Chen A.-J., et al. Predicting the risk of nail involvement in psoriasis patients: development and assessment of a predictive nomogram. *Diagnostics.* 2023; 13 (4): 633.
20. Hu Y., Jiang L., Lei L., et al. Establishment and validation of psoriasis evaluation models. *Fundam. Res.* 2022; 2 (1): 166–176.

## The Prognostic Role of TYK2 (rs2304255) and DDX58 (rs34085293) Gene Polymorphisms in the Treatment of Psoriasis with Interleukin 17A Inhibitor: Experience of a Russian Cohort

I.G. Egoshina<sup>1,2</sup>, E.A. Shatokhina, PhD, Prof.<sup>3,4</sup>, L.S. Kruglova, PhD, Prof.<sup>3</sup>, O.E. Yanets, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Clinical Dermatovenereological Dispensary, Kemerovo

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>4</sup> Medical Scientific and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow

Contact person: Irina G. Egoshina, gratis72@mail.ru

*The presented study evaluated the predictive role of TYK2 (rs2304255 C > T) and DDX58 (rs34085293 T > G) gene polymorphisms in the effectiveness of interleukin (IL) 17A inhibitor therapy (netakimab) in patients with psoriasis. The study included a cohort of 70 patients with moderate to severe psoriasis who were treated between 2019 and 2025. The polymorphisms were genotyped, and the clinical efficacy was assessed after 6, 24, 48, and 72 weeks using the standardized PASI (Psoriasis Area and Severity Index) and DLQI (Dermatology Life Quality Index) scales, which reflect the severity of the disease and the quality of life for patients. The predictive models based on genetic and clinical indicators showed satisfactory prediction accuracy, as evidenced by the low values of the mean absolute error (MAE) – from 1.9 to 2.9 PASI and DLQI scores. The analysis of the contribution of factors revealed a significant role of TYK2 wild-type homozygosity, metabolic comorbidities, and the initial severity of the disease in shaping the prognosis. The study findings demonstrate that TYK2 and DDX58 gene polymorphisms serve as important pharmacogenomic markers, contributing to the prediction of the response to treatment with the IL-17A inhibitor. The data obtained contribute to the development of personalized medicine in dermatology, allowing to optimize the therapy of psoriasis and increase its effectiveness.*

**Keywords:** psoriasis, prognostic model, gene polymorphisms, TYK2 (rs2304255), DDX58 (rs34085293)