

Иммунобиологическая терапия псориаза: современное состояние проблемы

А.А. Арсеньева, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Д.П. Курмаев

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

АННОТАЦИЯ

Псориаз остается одним из наиболее значимых дерматологических заболеваний и не ограничивается кожными проявлениями, но часто затрагивает внутренние органы, отягощается наличием полиморбидной патологии.

С течением времени происходит эволюция процессов понимания механизмов, вопросов диагностики и лечения этого заболевания, совершенствуются подходы к ведению пациентов. Широко применяются как наружные методы лечения, так и системная терапия. На фоне активно растущего спектра препаратов, применяемых для лечения псориаза, иногда сложно сделать индивидуальный выбор для каждого пациента. Поэтому важнейшим направлением научных исследований является поиск отправных точек для персонализированного подбора терапии.

Использование генно-инженерных биологических препаратов для воздействия на определенные звенья иммунопатологического процесса – передовая линия терапии псориаза. Ингибируя соответствующие провоспалительные цитокины, можно изменить клеточную сигнализацию и таким образом блокировать дальнейшие пути реализации воспалительного процесса.

Ключевые слова: псориаз; иммунобиологическая терапия; цитокин; псориатический артрит; фактор некроза опухоли α ; интерлейкин 17; интерлейкин 23; интерлейкин 12/23; янус-киназа.

Как цитировать:

Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П. Иммунобиологическая терапия псориаза: современное состояние проблемы // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 4. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16969>

Рукопись получена: 28.10.2024

Рукопись одобрена: 04.12.2024

Опубликована online: 17.12.2024

Accepted for publication

Immunobiological therapy of psoriasis: current state of the problem

Antonina A. Arsenyeva, Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Dmitry P. Kurmaev

Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

Psoriasis remains one of the most prominent dermatological diseases and is not limited only to skin manifestations, but often affects internal organs, is burdened by the presence of polymorbid pathology.

Over time, the processes of understanding the mechanisms, diagnosis and treatment of this disease are evolving, and approaches to patient management are being improved. Both external treatment methods and systemic therapy are widely used. Against the background of an actively growing range of drugs used to treat psoriasis, it is quite difficult to make an individual choice for each individual patient, therefore, the most important area of scientific research is to find starting points for personalized therapy selection.

The use of genetically engineered biological drugs to influence certain parts of the immunopathological process is the most advanced line of therapy for psoriasis today. By inhibiting the corresponding proinflammatory cytokines, cellular signaling can be altered and, thus, further pathways of the inflammatory process can be inhibited.

Keywords: psoriasis; immunobiological therapy; cytokine; psoriatic arthritis; tumor necrosis factor α ; interleukin 17; interleukin 23; interleukin 12/23; Janus kinase.

To cite this article:

Arsenyeva AA, Migacheva NB, Lyamin AV, Kurmaev DP. Immunobiological therapy of psoriasis: current state of the problem. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(4):00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16969>

Submitted: 28.10.2024

Accepted: 04.12.2024

Published online: 17.12.2024

Accepted for publication

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (ПсО) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся резко очерченными эритематозными и шелушащимися поражениями кожи, сопровождающимися системными проявлениями [1]. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения признала ПсО серьезным неинфекционным заболеванием и обратила внимание на проблемы пациентов, связанные с его неправильной диагностикой, неадекватным лечением и стигматизацией [2]. Классифицированный Всемирной организацией здравоохранения как одно из самых серьезных неинфекционных заболеваний, ПсО поражает 2–3 % населения мира. Псориазические поражения возникают в результате гиперпролиферации и нарушенной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, которые провоцируются иммунными механизмами [1].

Псориаз поражает как мужчин, так и женщин, с более ранним началом у женщин и лиц с отягощенным семейным анамнезом. Возраст начала заболевания характеризуется бимодальным распределением с пиками в 30–39 и 60–69 лет у мужчин и на 10 лет раньше у женщин [3]. Генетические факторы играют важную роль в патогенезе ПсО. В исследованиях ассоциаций по полному геному выявлено более 60 локусов восприимчивости к ПсО [4]. Однако для инициации и последующих рецидивов ПсО у генетически предрасположенных лиц также необходимы пусковые (триггерные) факторы, к которым относятся инфекции, дисбиоз кожи и кишечника, нарушение регуляции липидного обмена, половых гормонов и психические заболевания. Кроме того, к известным триггерам ПсО относят травмы кожи, неправильный образ жизни и лекарственные препараты [5].

Кожа – самый большой орган человека, который является местом обитания разнообразных бактерий, вирусов и грибков, большинство из которых способствуют поддержанию баланса иммунной системы. Состав и распределение представителей кожной микробиоты сильно различаются в

зависимости от локализации и уникальны для каждого человека, зависят от внешних условий, сопутствующих заболеваний, пола, возраста и уровня гигиены [6]. Микробное сообщество кожи представляет собой многофункциональную экосистему, способствующую защите от инфекций, вызванных транзиторными патогенами, поддержанию иммунного гомеостаза хозяина и здоровью кожи [7]. Микробиота кожи является важнейшим объектом исследований при изучении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кожи, а ее нарушения могут играть значительную роль в инициации или обострении ПсО [6]. Нарушенный микробиом кишечника также может быть ассоциирован с ПсО [8].

По мнению К. Arora и соавт., лечение ПсО должно быть сосредоточено на улучшении качества жизни пациентов, а также достижении длительной ремиссии заболевания [9]. Произошедший в течение последних десятилетий прорыв в подходах к терапии ПсО позволил разработать таргетные препараты, которые являются высокоэффективными, обладают меньшим числом побочных эффектов и обеспечивают высокую приверженностью пациентов к лечению [8]. Современная иммунология достигла впечатляющих успехов в понимании и контроле данного заболевания. ПсО сегодня успешно лечится терапевтическими средствами, блокирующими действие цитокинов [1].

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА

Поиск источников литературы проводился в электронных базах данных eLibrary, PubMed, Scopus. Проанализированы научные статьи, размещенные до 31 августа 2024 г. Ключевые слова для поиска: псориаз, иммунобиологическая терапия, биологические препараты, цитокины, лечение, патогенез, псориатический артрит, ингибиторы TNF- α , IL-17, IL-23, IL-12/23, Janus kinase, JAK. Обзор охватывал клинические и

эпидемиологические исследования, а также описательные и систематические обзоры литературы. Из анализа исключались авторефераты диссертаций, тезисы конгрессов и конференций, а также работы, в которых приведены неполные данные. Информация, представленная в нашей статье, получена из ранее проведенных исследований.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

Патогенез ПсО является сложным и многофакторным. В иммунопатологический процесс вовлечены различные иммунокомпетентные клетки, включая дендритные и Т-хелперы (Th) 17, а также Toll-подобные рецепторы и цитокины, такие как интерферон (IFN) α , фактор некроза опухоли (TNF) α , IFN- γ , интерлейкины (IL) 12, 22, 23 и 17 [10].

Важную роль играют кожные повреждения или биомеханический стресс, которые через молекулярные паттерны, связанные с повреждением и патогеном, активируют Toll-подобные рецепторы на дендритных клетках и макрофагах для представления своих антигенов через главный комплекс гистосовместимости (МНС) I класса Т-клеткам, в основном CD8, стимулируя высвобождение различных провоспалительных цитокинов, которые активируют Th1 и Th17 [11]. Это приводит к высвобождению воспалительных факторов, в том числе IL-17, IL-22 и TNF- α , которые дополнительно высвобождают провоспалительные клетки и привлекают хондроциты, синовиальные фибробласты, остеокласты, эндотелиальные клетки и кератиноциты [11].

Интерлейкины 17, 22 и TNF- α вызывают пролиферацию кератиноцитов и изменения в их дифференцировке, что приводит к образованию псориазных бляшек (эпидермальный акантоз, гиперкератоз и паракератоз). Эти провоспалительные цитокины способствуют массивной пролиферации базального слоя и изменению дифференцировки клеток в

супрабазальных слоях. Активированные кератиноциты продуцируют провоспалительные цитокины, а хемокины привлекают еще больше воспалительных клеток из сосудистой системы. Формируется порочный круг избыточного иммунного ответа, поддерживающего кожные и системные проявления ПсО [12].

По данным W.H. Boehncke, примерно у 1,3–34,7 % больных ПсО развивается хронический воспалительный артрит [13]. Псориатический артрит (ПсА) является частью спектра псориатических заболеваний и характеризуется хроническим воспалительным процессом, который поражает энтезы, сухожилия и суставы. Цитокины, продуцируемые вовлеченными в патологических процесс клетками, играют центральную роль в патогенезе ПсА. Провоспалительные цитокины, такие как TNF, IL-23 и IL-17, регулируют инициацию и прогрессирование ПсА, в конечном итоге приводя к разрушению архитектуры местных тканей, в частности мягких тканей, хрящей и костей. Подтверждением важнейшей роли цитокинов при ПсА стал клинический успех препаратов, созданных на основе блокирующих антител, которые нейтрализуют их функцию. В дополнение к биологическим агентам, нацеленным на отдельные провоспалительные цитокины, для терапии ПсА появились ингибиторы сигнализации, которые блокируют эффекты нескольких цитокинов одновременно, такие как ингибиторы янус-киназ (JAK) [14].

Псориаз является мультифакторным заболеванием, в развитии которого принимают участие генетические, экологические и иммунологические факторы. Роль генетических факторов иллюстрируется связью ПсА с аллелями МНС I класса HLA-B08, -B27, -B38 и -B39, а также с вариантами IL-12B и IL-23R. Более того, локусы, связанные с ПсА, включают IL-2/IL-21, TNF и кластер генов IL-1 [15]. Высказано предположение, что эти аллели могут усиливать иммунный ответ на собственные антигены и таким образом быть предрасполагающим фактором для развития ПсА. Факторы

окружающей среды, такие как механический и метаболический стресс, например травма и ожирение соответственно, а также нарушения кожного и кишечного микробиома являются ключевыми провоцирующими факторами воспаления при ПсА у генетически предрасположенных людей [16, 17].

Н.Н. Lee, М. Kim считают, что результаты современных исследований, сосредоточенных на текущем понимании патогенеза ПсО, привели к фундаментальным открытиям, которые позволили создать высокоэффективную целевую терапию для улучшения качества жизни пациента. Данные передовых научных исследований и всестороннее понимание патогенеза ПсО, способствующие пониманию и выявлению генетических, эпигенетических и иммунологических факторов, привели к серьезным достижениям, обеспечивающим путь к специфическому и целенаправленному иммунотерапевтическому подходу, нацеленным не только на достижение стойкой ремиссии заболевания, но и на замедление прогрессирования ПсА [18].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Псориаз – хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительной терапии, выбор которой определяется тяжестью заболевания, наличием сопутствующей патологии и доступом к медицинской помощи. Пациентов с ПсО обычно делят на 2 группы: легкий или умеренный и тяжелый ПсО, в зависимости от клинической тяжести проявлений, процента пораженной поверхности тела и качества жизни пациента. Легкий и умеренный ПсО можно лечить местно с помощью комбинации глюкокортикоидов, аналогов витамина D и фототерапии. Умеренный и тяжелый ПсО требуют системного лечения [19]. При этом постоянно продолжаются поиски новых, более совершенных методов лечения заболевания [20].

За последние десятилетия эффективность лечения ПсО существенно улучшилась благодаря внедрению в клиническую практику новых биологических препаратов [21, 22]. Именно они сегодня считаются передовой стратегией терапии ПсО с минимальными рисками. Эти препараты могут избирательно ингибировать и/или блокировать таргетные цитокины, тем самым уменьшая выраженность воспаления. Биологические препараты состоят из больших и сложных элементов – комбинированных моноклональных антител с белками слияния рецепторов, которые функционируют для целенаправленного воздействия на иммунные медиаторы [21].

Показано, что с помощью современных биологических препаратов можно снизить показатели индекса тяжести и площади поражения ПсО (PASI) на 90 % (PASI 90) или на 100 % (PASI 100) от исходного уровня. Оценочные показатели ответа PASI 90 через 44–60 нед после начала лечения составили 79 % для рисанкизумаба, 76,5 % для гуселькумаба, 74,0 % для бродалумаба, 73,9 % для иксекизумаба, 71,3 % для секукинумаба, 52,4 % для устекинумаба, 46,2 % для адалимумаба, 40,1 % для инфликсимаба, 33,4 % для этанерцепта и 16,0 % для апремиласта [23].

Основные иммунобиологические лекарственные препараты для лечения ПсО представлены в табл. 1.

Таблица 1. Иммунобиологические лекарственные препараты для лечения ПсО (адаптировано из [19] с дополнениями)

Table 1. Immunobiological drugs for treatment of psoriasis (adapted from [19] with additions)

Препарат	Механизм действия	Путь введения
Этанерцепт	Димерный человеческий слитый белок, имитирующий TNF- α R	Подкожно
Инфликсимаб	Химерное моноклональное антитело IgG1 κ , которое связывается с растворимыми и трансмембранными	Внутривенно

	формами TNF- α	
Адалимумаб	Человеческое моноклональное антитело против TNF- α	Подкожно
Цертолизумаба пэгол	Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела против TNF- α , конъюгированного с полиэтиленгликолем	Подкожно
Апремиласт	Малая молекула, селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4	Перорально
Устекинумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , которое специфически связывается с субъединицей белка p40, используемой как IL-12, так и IL-23 IL-12/IL-23 p40	Подкожно
Тилдракизумаб	Гуманизированный IgG1 κ , который селективно блокирует IL-23, связываясь с его субъединицей p19	Подкожно
Гуселькумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG1 λ , которое селективно блокирует IL-23, связываясь с его субъединицей p19	Подкожно
Рисанкизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое ингибирует IL-23, специфически воздействуя на субъединицу p19	Подкожно
Секукинумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG1 κ против IL-17A	Подкожно
Иксекизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело IgG4 κ , которое селективно связывает и нейтрализует IL-17A	Подкожно
Бродалумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG2, направленное на IL-17RA	Подкожно
Нетакимаб	Гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывает и нейтрализует IL-17A	Подкожно

Примечание. TNF – фактор некроза опухоли; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин.

Note. TNF – tumor necrosis factor; Ig – immunoglobulin; IL – interleukin.

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ **A**

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) является провоспалительным цитокином, секретируемым дендритными клетками, Т-клетками, макрофагами и некоторыми неиммунными клетками, такими как фибробласты. TNF- α действует как основной медиатор во время начальной фазы ПсО и может поддерживать заболевание в течение длительного времени. TNF- α вмешивается в воспалительные каскады, способствует росту клеток, неоваскуляризации и апоптозу и регулирует агрегацию других иммунных клеток в месте поражения [21].

Ингибиторы TNF- α были первыми биологическими препаратами, одобренными в качестве терапевтического агента для лечения как умеренных, так и тяжелых ПсО и ПсА. Эти агенты выполняют свою функцию либо как растворимые белки слияния (этанерцепт), либо как моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб) [24].

Этанерцепт был одобрен для применения в 1998 г. По данным L.J. Scott, этанерцепт – препарат для подкожного введения – стал первым биологическим противоревматическим препаратом, изменяющим течение болезни, и первым ингибитором TNF- α , одобренным для использования при ревматических заболеваниях. Этанерцепт остается важным, экономически эффективным вариантом лечения у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, ПсА или бляшечным ПсО, а также у детей с ювенильным идиопатическим артритом или бляшечным ПсО. Этанерцепт хорошо сочетается с метотрексатом. Во всех этих нозологических группах этанерцепт (с метотрексатом или без него) эффективно снижал признаки и симптомы, активность заболевания, а также повышал качество жизни, связанное со здоровьем, причем эти преимущества сохранялись в течение длительного периода на фоне лечения [25]. Ряд российских авторов доказали безопасность и эффективность применения этанерцепта при лечении иммуновоспалительных ревматических

заболеваний [26–28]. Этанерцепт показал высокую эффективность в лечении ПсО и ПсА [28].

В 2015 г. разработан биосимиляр этанерцепта – препарат Эрелзи (GP2015), рекомендованный в том числе для лечения ПсА и бляшечного ПсО [29]. В 2 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (EGALITY и EQUIRA) показано, что Эрелзи не отличается по эффективности, безопасности и иммуногенности от оригинального этанерцепта [28].

Инфликсимаб и адалимумаб имеют почти одинаковую структуру, но разные компоненты. Инфликсимаб является химерным препаратом, на 75 % состоящим из исходного участка человеческого иммуноглобулина (Ig) G1 и на 25 % из антигенсвязывающего переменного участка мышиного происхождения. Инфликсимаб высокоспецифичен, в результате чего может нейтрализовать только биологическую активность TNF- α , но не TNF- β , хотя эти 2 цитокина демонстрируют довольно схожие молекулярные структуры. Инфликсимаб может подавлять любые каскады клеточной пролиферации и запрограммированной гибели клеток, опосредованные TNF- α . У пациентов с ПсО, которым в течение длительного времени выполняли подкожные инъекции инфликсимаба, наблюдалось значительное улучшение кожных поражений и ПсА [21].

Адалимумаб почти аналогичен инфликсимабу, но не является структурно химерным, поскольку состоит из полностью человеческого моноклонального антитела IgG1. Адалимумаб подходит для пациентов с ПсО средней и тяжелой степени тяжести при длительном лечении. Его механизм действия также аналогичен инфликсимабу. Тем не менее инфликсимаб превосходит адалимумаб по эффективности, поскольку адалимумаб не является высокоспецифичным. Это связано с различной аффинностью связывания адалимумаба с различными рецепторами антитело-антиген, в результате чего его сила действия ниже, чем у инфликсимаба [21].

Цертолизумаба пэгол – еще один биологический препарат данной группы, представляющий собой Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела против TNF- α , конъюгированного с полиэтиленгликолем. Структура полиэтиленгликоля увеличивает период полувыведения препарата до 14 дней. Цертолизумаба пэгол чаще используется при лечении ревматоидного артрита [30], хотя одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения ПсА. Тем не менее этот биологический препарат демонстрирует отличную эффективность в улучшении течения ПсО и имеет приемлемый профиль безопасности [21, 31].

АПРЕМИЛАСТ

Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы-4, ингибирует гидролиз вторичного передатчика циклического аденозинмонофосфата. Это приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ и IL-12 и повышению уровня IL-10. Апремиласт оказывает противовоспалительное действие на кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки [19]. Апремиласт одобрен для лечения бляшечного ПсО у взрослых пациентов, которые являются кандидатами на фототерапию или системную терапию, и ПсА у взрослых пациентов с умеренной или тяжелой степенью активности заболевания. Уменьшение воспалительной реакции за счет ингибирования фосфодиэстеразы-4 обеспечивает терапевтический эффект и клинические улучшения при ПсА, бляшечном ПсО. Ингибирующее действие апремиласта на другие фосфодиэстеразы, рецепторы или ферменты незначительно [32].

Е.Ю. Логинова и соавт. оценили клиническую эффективность и безопасность апремиласта у больных активным ПсА через 14 и 26 нед после начала лечения. В исследование включены 20 больных (11 женщин и 9 мужчин) с активным ПсА, имеющие различную коморбидную патологию,

недостаточную эффективность или непереносимость предшествующей терапии. Апремиласт назначался в таблетках начиная с 10 мг/сут с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до терапевтической дозы 60 мг/сут в течение 26 нед. Оценивали активность и эффективность терапии по индексам DAPSA, DAS, DAS28 и критериям минимальной активности болезни в начале исследования, через 14 и 26 нед. Определяли число больных, достигших ремиссии на фоне терапии апремиластом за 26 нед наблюдения. Результаты исследования показали, что апремиласт является безопасным и эффективным препаратом для лечения больных ПсА с умеренной и высокой воспалительной активностью и различными коморбидными заболеваниями [33].

Положительным эффектом апремиласта является улучшение метаболического профиля. Апремиласт может оказывать благоприятное воздействие на метаболические параметры. Он может снижать массу тела у небольшой части пациентов независимо от его желудочно-кишечных побочных эффектов (тошнота и диарея), а также улучшать метаболизм глюкозы и усиливать активность метформина [19].

Наиболее распространенные нежелательные явления при применении апремиласта затрагивали желудочно-кишечный тракт (тошнота и диарея) и верхние дыхательные пути (инфекции и назофарингит). Эти эффекты были легкими по своей природе и самостоятельно разрешались с течением времени [19].

ИНГИБИТОРЫ IL-17

Ингибиторы IL-17 воздействуют либо на лиганд IL-17, либо на его рецептор.

IL-17 является перспективной мишенью при ПсО. Этот воспалительный цитокин обычно участвует в воспалительных каскадах и

восстановлении внешнего клеточного барьера. IL-17 приводит к повышенной экспрессии провоспалительных факторов, а также продвижению путей NF- κ B и митоген-активируемой протеинкиназы. Кроме того, он является ключевым медиатором неоваскуляризации, эндотелиальных нарушений и коагуляции, что приводит к тромбозу, а также артериальной гипертензии. IL-17 уникален, поскольку имеет несколько значимых семейств. На сегодняшний день наиболее изученными дополнительными семействами IL-17 являются IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F. Среди этих семейств IL-17A играет центральную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. При ПсО IL-17A напрямую усиливает экспрессию генов кератиноцитов, а также антимикробных пептидов, таких как кателицидин (LL-37), через свои целевые рецепторы IL-17RA и IL-17RC [21].

Первый препарат этой группы, секукинумаб, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое селективно связывается с IL-17A и нейтрализует его с исключительной эффективностью при ПсО и ПсА [34]. Секукинумаб подходит для лечения умеренного и тяжелого бляшечного, гипертрофического ладонно-подошвенного и генерализованного пустулезного ПсО, а также активного ПсА у взрослых пациентов. При соблюдении всех условий (отсутствие гиперчувствительности, прохождение первичной оценки на туберкулез и отказ от инъекций живой вакцины) секукинумаб служит биологической терапией 1-й линии. Пациенты, получающие этот препарат, дают положительные клинические отзывы, особенно в отношении облегчения ладонно-подошвенного и ногтевого, а также бляшечного ПсО. Несмотря на потенциальные недостатки, такие как головные боли и инфекции верхних дыхательных путей, пациенты с ПсО в основном хорошо переносят секукинумаб [21].

Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и обладает высокой степенью специфического связывания с

IL-17A. Он одобрен FDA в 2016 г. для лечения умеренного и тяжелого бляшечного ПсО у взрослых, а также использовался для лечения ПсА. Механизм действия иксекизумаба аналогичен секукинумабу и нацелен на блокирование реализации эффектов IL-17A [21].

Бродалумаб воздействует на рецептор IL-17A. По данным H. Iznardo и L. Puig, бродалумаб является высокоэффективным и сравнительно безопасным терапевтическим средством для пациентов с умеренной и тяжелой формами ПсО, особенно когда требуется быстрый контроль заболевания [35].

Бимекизумаб – моноклональное антитело IgG1, которое селективно ингибирует IL-17F в дополнение к IL-17A. В исследовании BE READY показано, что бимекизумаб, ингибитор IL-17A и IL-17F, оказывает более быстрый и устойчивый эффект по сравнению с ингибиторами IL-17 и IL-23. BE READY – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное в 77 центрах (больницы, клиники, частные врачебные практики и специализированные клинические исследовательские центры) в 9 странах Азии, Австралии, Европы и Северной Америки. Изучались эффективность и безопасность бимекизумаба у пациентов с умеренной и тяжелой степенью бляшечного ПсО, эффекты отмены лечения и 2 режима поддерживающей дозировки в течение 56 нед. Бимекизумаб продемонстрировал высокий уровень ответа, который сохранялся в течение 56 нед при обоих режимах поддерживающей дозировки (320 мг препарата каждые 4 и 8 нед). Бимекизумаб хорошо переносился, не было никаких неожиданных побочных эффектов. Таким образом, результаты исследования BE READY подтвердили терапевтическую ценность бимекизумаба и ингибирования IL-17F в дополнение к IL-17A для пациентов с умеренно-тяжелым бляшечным ПсО [36].

Нетакимаб (в Россия зарегистрирован под названием Эфлейра, BOICAD, Россия) — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное

антитело, в терапевтических концентрациях специфически связывающее IL-17A. Показаниями к применению являются: лечение бляшечного ПсО среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного ПсА в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию [37]. В России проведено несколько исследований по изучению эффективности нетакимаба.

Т.В. Дубинина и соавт. сравнили клиническую и экономическую эффективность секукинумаба, иксекизумаба и нетакимаба в лечении взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом. По результатам анализа показателя стоимости ответа нетакимаб является наиболее экономически эффективным ингибитором IL-17 для лечения анкилозирующего спондилита как в течение 16 нед, так и на протяжении 1 года [38].

Г.Н. Тарасенко, И.В. Патронов представили результаты лечения нетакимабом псориатической эритродермии. Получен хороший клинический эффект, что открывает перспективу применения этого препарата. Приведен клинический пример успешного лечения [39].

М.И. Курдина, Н.Г. Коленько изучили эффективность и безопасность монотерапии нетакимабом псориатической ониходистрофии. Степень тяжести ониходистрофии определяли с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Оценку проводили до начала лечения, а затем каждые 4 нед до 52-й недели включительно. Все пациенты в амбулаторных условиях получали монотерапию нетакимабом в дозе 120 мг, каждую из которых вводили 1 раз в 7 дней на 0, 1 и 2-й неделях, затем 1 раз каждые 4 нед. Общая продолжительность лечения 1 пациента составила 52 нед. Монотерапия нетакимабом псориатической ониходистрофии в течение 52

нед показала высокую клиническую эффективность. На 12-й неделе терапии индекс NAPSI сократился в среднем по группе на 33,1 % от исходного уровня, а к концу 52-й недели – на 72,3 %. Дерматологический индекс качества жизни за время лечения сократился в 5,7 раза, что свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациентов [40].

Т.В. Коротаева и соавт. опубликовали результаты 3-летнего применения нетакимаба у пациентов с ПсА в исследовании PATERA. PATERA – двойное слепое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы. Рандомизированы 194 пациента с активным ПсА в соотношении 1:1 в группу нетакимаба или плацебо. Отмечалось выраженное долговременное уменьшение клинических проявлений ПсА на фоне применения нетакимаба. Нежелательные явления представлены в основном отклонениями лабораторных показателей и инфекционными заболеваниями преимущественно легкой и средней степени тяжести. Таким образом, нетакимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при долговременном применении на протяжении 3 лет. Клинический эффект в отношении всех проявлений ПсА длительно сохранялся без выраженной потери ответа у большинства пациентов [37].

Высокая эффективность нетакимаба позволяет использовать его при лечении тяжелого ПсО. В статье Е.В. Свечниковой и соавт. приведен клинический случай терапии пациента с ПсО тяжелого течения. Системная терапия проведена пациентке 48 лет, которая в течение 16 лет страдает распространенным ПсО, манифестировавшим после беременности и родов. На фоне терапии метотрексатом пациентка отметила появление отеков на нижних конечностях и лице, обследована нефрологом. Диагностирована нефропатия с микроальбуминурией, что послужило поводом для коррекции системной терапии ПсО. Пациентке показан перевод на генно-инженерную биологическую терапию. После 3 подкожных инъекций нетакимаба в дозировке 120 мг/нед ПсО перешел в стационарную стадию с тенденцией к

регрессирующей стадии. К концу иницирующего курса показатели индексов оценки тяжести ПсО снизились [41].

У больных ПсО использование нетакимаба сопровождается угасанием явлений воспаления и гиперкератоза в коже, статистически значимым снижением уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. У пациентов с активным анкилозирующим спондилитом и ПсА на фоне применения нетакимаба отмечается уменьшение симптомов воспаления в позвоночнике, энтезисах и суставах, а также быстрое снижение концентрации С-реактивного белка, являющегося маркером воспаления [37].

Таким образом, отечественный препарат нетакимаб продемонстрировал высокую эффективность в лечении ПсО, ПсА, анкилозирующего спондилита. Кроме того, данный препарат экономически доступен.

ИНГИБИТОРЫ IL-23

Исследования по изучению патогенеза ПсО, особенно в отношении клеток-хелперов Th17, привели к открытию нового класса биологических препаратов, среди которых ингибиторы IL-23 заняли важную нишу в качестве безопасного и высокоэффективного варианта лечения пациентов с ПсО и ПсА [18].

IL-23 сначала связывается со своим рецептором, образуя комплекс IL-23/IL-23R. Это может инициировать выработку такими клетками, как Th17, Th22, CD4⁺, CD8⁺ и $\gamma\delta$ -Т-клетки, провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-22, которые играют роль в запуске каскада воспалительных реакций и неоваскуляризации. Другие механизмы IL-23 включают усиление пролиферации макрофагов для генерации большего количества TNF- α и экспрессии IL-23R. Такая гиперэкспрессия IL-23 является характерной для

многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе ПсО. IL-23 играет важную роль в патогенезе инициации ПсО и его поддержания [21].

Гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб являются эффективными селективными ингибиторами IL-23, показанными для лечения ПсО. Они требуют менее частого дозирования, чем ингибиторы IL-17, и обладают более благоприятным профилем безопасности без повышенного риска развития кандидоза или воспалительного заболевания кишечника. В целом эти высокоэффективные препараты позволяют добиться стандартных результатов лечения ПсО за счет ограничения поражений кожи и сосудов в суставах, а также улучшить качество жизни пациентов [42]. По данным К. Yang К. и соавт., ингибиторы IL-23 показали высокую эффективность по сравнению с предыдущими методами лечения, включая ингибиторы TNF- α , с благоприятным профилем безопасности и выраженным влиянием на качество жизни пациентов [42].

Тилдракизумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , подходящее для лечения взрослых пациентов с ПсО средней и тяжелой степени. Он одобрен FDA в 2018 г. и обладает высокой аффинностью к субъединице p19 IL-23. Тилдракизумаб связывается с этой субъединицей, что приводит к остановке дальнейшего патологического каскада цитокинов [43].

Аналогичным механизмом действия обладают гуселькумаб и рисанкизумаб, представляющие собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG1, одобренные FDA для лечения умеренного и тяжелого бляшечного ПсО у взрослых пациентов. Они являются эффективными биологическими препаратами, поскольку снижают избыточную экспрессию IL-6, IL-17A, IL-17F и IL-22, что клинически проявляется уменьшением выраженности симптомов ПсО и признаков дискомфорта [21].

Мирикизумаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG4, нацеленное на субъединицу p19 IL-23, также продемонстрировал эффективность в клинических испытаниях III фазы (многоцентровое рандомизированное исследование OASIS-2) [44].

ИНГИБИТОРЫ IL-12/23

IL-12 принадлежит к гетеродимерному суперсемейству цитокинов IL-6 и имеет структурную субъединицу β -цепи p40, похожую на IL-23; единственное отличие заключается в его α -цепи, которая обычно включает p35. IL-12 вырабатывается дендритными клетками, макрофагами, моноцитами и В-клетками. С точки зрения биологической активности IL-12 и IL-23 преимущественно способствуют активации клеток Th1 и Th17 соответственно [21].

При ПсО общая субъединица p40 является ключом, который связывается со своим рецептором, образуя единый комплекс. Кроме того, субъединица p40 сверхэкспрессируется для привлечения провоспалительных клеток Th1 и Th17 и запуска высвобождения связанных с ними цитокинов. Таким образом, p40 является наиболее предпочтительной мишенью для снижения общей биологической активности IL-12 и IL-23, особенно при ПсО [21].

В настоящее время Устекинумаб является единственным первичным ингибитором IL-12/23. Это гуманизированное антитело IgG1 κ , которое может связываться с субъединицей p40 как IL-12, так и IL-23 и нарушать определяемый ими воспалительный каскад. В результате TNF- α подавляется из-за успешного блокирования IL-12/23, что обеспечивает последующую регуляцию генов, связанных с IL-17. Устекинумаб подходит для введения пациентам с ПсО средней и тяжелой степени в связи с высоким профилем эффективности, характеризующимся улучшением оценки PASI >75 %.

Устекинумаб превосходит этанерцепт в подавлении многовариантных генов и цитокинов, связанных с ПсО, таких как IL-1, IL-22, IFN- γ и IL-17 [21].

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗЫ

Семейство янус-киназ (JAK) состоит из нерецепторных тирозиновых протеинкиназ, которые регулируют функцию цитокинов. Несмотря на структурную сложность рецепторов цитокинов, существует только 4 различных изоформы JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), которые связываются с рецепторами цитокинов и опосредуют внутриклеточную передачу их сигналов. Поскольку цитокины используют только 4 различных члена семейства JAK для передачи сигнала, блокирование этих членов JAK дает потенциальное преимущество в подавлении функции широкого спектра цитокинов [14]. В частности, JAK1 опосредует передачу сигналов IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-15, IL-19, IL-20, IL-22 и IL-24, а также OSM, LIF, IFN 1-го типа и IFN- γ ; JAK2 – GM-CSF, IL-3, IL-5, IL-6, IL-12, IL-23 и IFN- γ . JAK3 опосредует передачу сигналов с помощью γ -цитокинов общей цепи; TYK2 – IL-10, IL-12, IL-23, IFN- α и IFN- β . Таким образом, ингибиторы JAK способны блокировать активность нескольких цитокинов одновременно [14].

Тофацитиниб, основной ингибитор JAK, направлен на JAK1–3 и приводит к достижению последовательной и устойчивой ремиссии у пациентов с бляшечным ПсО средней и тяжелой степени, что продемонстрировано в ходе нескольких клинических исследований [8]. Тофацитиниб может успешно применяться для лечения как ПсО, так и ПсА [45].

Филготиниб показал эффективность в подавлении ПсА и энтезита в исследовании EQUATOR [46].

Барицитиниб является ингибитором JAK1 и JAK3, снижает высвобождение IFN- γ , IL-12, IL-17 и IL-23. Препарат был сначала одобрен для лечения ревматоидного артрита, в настоящее время используется для лечения различных хронических воспалительных дерматологических заболеваний, таких как атопический дерматит, ПсО, витилиго и гнездная алопеция [47].

Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK1 и JAK2 с последующим ингибированием фосфорилирования STAT3 и апоптоза клеток Th17 [48].

Брепоцитиниб, ингибитор TYK2/JAK1, протестирован Р. Mease и соавт. В плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb с ранжированием доз участники были рандомизированы для приема 10, 30 или 60 мг брепоцитиниба 1 раз в день или плацебо с переходом на 30 или 60 мг брепоцитиниба 1 раз в день на 16-й неделе. Первичной конечной точкой была частота ответа в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (ACR) для 20 % улучшения активности заболевания на 16-й неделе. Вторичные конечные точки включали частоту ответа в соответствии с критериями ответа ACR50/ACR70, 75 и 90 % улучшение индекса площади и тяжести ПсО (PASI 75/PASI 90) и минимальную активность заболевания на 16-й и 52-й неделях. На 16-й неделе исследования обе группы пациентов, получающих брепоцитиниб в разных дозировках (30 и 60 мг), показали значительно более высокие показатели ответов ACR20 и ACR50, чем группа плацебо, что подтвердило его эффективность в уменьшении проявлений не только ПсО, но и ПсА [49].

Ингибитор JAK 2-го поколения деукравацитиниб является высокоселективным ингибитором TYK2, который направлен на ключевые воспалительные пути, вовлеченные в патогенез ПсО. Strober B. и соавт. опубликовали результаты исследования POETUK (Program for Evaluation of TYK2 Inhibitor Psoriasis). Его целью было продемонстрировать

превосходство деукравацитиниба над плацебо и апремиластом при бляшечном ПсО средней и тяжелой степени. РОЕТУК представляло собой 52-недельное двойное слепое исследование III фазы, пациенты были рандомизированы в пропорции 2:1:1 на 3 группы: группу деукравацитиниба 6 мг каждый день ($n = 511$), группу плацебо ($n = 255$) и группу апремиласта 30 мг 2 раза в день ($n = 254$). На 16-й неделе значительно больше пациентов, получавших деукравацитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо и апремиласт, достигли PASI ≥ 75 % от исходного уровня (53,0 % против 9,4 и 39,8 %; $p < 0,0001$ против плацебо; $p = 0,0004$ против апремиласта). Эффективность сохранялась до 52-й недели при непрерывном приеме деукравацитиниба. Наиболее частым нежелательным явлением при приеме деукравацитиниба был назофарингит. Серьезные нежелательные явления и прекращение лечения из-за нежелательных явлений наблюдались довольно редко. Клинически значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось. Таким образом, деукравацитиниб продемонстрировал превосходство над плацебо и апремиластом и хорошо переносился взрослыми с умеренной и тяжелой формами бляшечного ПсО [50].

ИНГИБИТОРЫ СВЯЗАННОГО С РЕЦЕПТОРОМ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ОРФАННОГО РЕЦЕПТОРА ROR γ T

Данные ингибиторы являются фармакологическими средствами, нацеленными на связанный с рецептором ретиноевой кислоты орфанный рецептор γ t (ROR γ t), фактор транскрипции, необходимый для клеток Th17. Ингибиторы ROR γ t демонстрируют серьезный потенциал в качестве нового терапевтического подхода, контролируя иммунный ответ, опосредованный клетками Th17 [51].

С. Imura и соавт. в исследовании на лабораторных мышах поставили вопрос, имеет ли местное применение ингибитора ROR γ t (S18-000003)

терапевтический потенциал для лечения ПсО с низким риском aberrаций тимуса. По мнению авторов, ROR γ t участвуют в контроле апоптоза во время тимопоэза, а генетическая абляция ROR γ t или его систематическое ингибирование вызывает прогрессирующие aberrации тимуса, приводящие к Т-клеточным лимфомам. Авторы оценили эффект препарата S18-000003 на псориазоподобное воспаление кожи и влияние на тимус в модели ПсО у мышей. В результате S18-000003 заметно подавил развитие псориазического воспаления в коже посредством подавления всех подмножеств клеток, продуцирующих IL-17, которые авторы ранее идентифицировали в этой модели ПсО: Th17, дермальные $\gamma\delta$ -Т-клетки, TCR-клетки, которые, вероятно, включали врожденные лимфоидные клетки, и CD4-CD8-двойные отрицательные $\alpha\beta$ -Т-клетки. Примечательно, что ни снижения числа двойных положительных тимоцитов CD4⁺CD8⁺, ни нарушения регуляции клеточного цикла не наблюдалось у мышей, получавших S18-000003, даже при высокой дозе. Таким образом, показано, что местно применяемый ингибитор ROR γ t является потенциальным терапевтическим средством для лечения ПсО с низким риском развития тимической лимфомы [51].

G. Verstein и соавт. провели первое исследование на людях (рандомизированное двойное слепое) по изучению ингибитора ROR γ t PF-06763809. Авторы оценивали безопасность, переносимость и влияние на толщину инфильтрата кожи препарата у пациентов с легким и умеренным хроническим бляшечным ПсО. Участники получали один из следующих видов лечения 1 раз в день в течение 18 дней: 3 местные дозы (2,3; 0,8; 0,23 %) препарата PF-06763809, бетаметазон и кальципотриол. Первичные конечные точки включали изменение толщины псориазического инфильтрата кожи от исходного уровня при ультразвуковом исследовании на 19-й день лечения. Изменение экспрессии генов, связанных с ПсО (19-й день), оцениваемое методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени биопсий кожи, было исследовательской

конечной точкой. В результате обнаружено, что PF-06763809 хорошо переносится с приемлемым профилем безопасности у участников с ПсО, но без снижения толщины кожного инфильтрата или активности биомаркеров заболевания [52].

В настоящее время активно изучается препарат из группы ингибиторов ROR γ т седирогант (Cedirogant). M.F. Mohamed и соавт. провели клиническое исследование в целях изучения фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и переносимости седироганта у японских и китайских пациентов. Однократные дозы, оцениваемые у здоровых японских участников, составляли 75, 225 и 395 мг. Многократные дозы, оцениваемые как у здоровых японских, так и китайских участников, составляли 375 мг 1 раз в день в течение 14 дней. Максимальная концентрация седироганта в плазме достигалась в течение 4–5 ч после приема. Средний период полувыведения варьировал в пределах 19–25 ч. Фармакокинетика седироганта была схожей у японских и китайских участников. Ингибирование IL-17 *ex vivo* увеличивалось в зависимости от дозы и было максимальным при дозах 375 мг 1 раз в день. Протестированные режимы приема седироганта в целом хорошо переносились, и никаких новых нежелательных эффектов препарата не выявлено [53].

В исследовании S. Tying и соавт. оценивали эффективность и безопасность седироганта для лечения умеренного и тяжелого ПсО. В этом многоцентровом двойном слепом 16-недельном исследовании фазы IIb пациенты в возрасте 18–65 лет были рандомизированы в пропорции 1:1:1:1 на 4 группы для приема седироганта 1 раз в день перорально в дозе 75, 150, 375 мг или плацебо. Оценки включали улучшение индекса PASI $\geq 50/75/90/100$ % от исходного уровня. Из 156 включенных пациентов большинство (70,5 %) были мужчинами. Только 47 пациентов завершили исследование: оно было прекращено досрочно из-за доклинических результатов. На 16-й неделе показатели достижения PASI 75 (первичная

конечная точка) составили 28,6; 7,7 и 41,7 % в группах седироганта 75, 150 и 375 мг соответственно и 0 % в группе плацебо. Показатели нежелательных явлений были схожими в группах седироганта 75, 150 мг и плацебо и выше в группе седироганта 375 мг; большинство побочных эффектов были легкими или умеренными. Таким образом, пациенты с ПсО, получавшие седирогант, показали улучшение PASI, и седирогант в целом хорошо переносился. Однако результаты следует интерпретировать с учетом раннего прекращения исследования [54].

ИНГИБИТОРЫ RHO-АССОЦИИРОВАННОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ 2

Противовоспалительная активность ингибиторов RHO-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2) представляет серьезный интерес для лечения ПсО. В исследованиях показано, что целенаправленное ингибирование ROCK2 подавляет провоспалительный ответ Т-клеток, одновременно увеличивая регуляцию иммунного ответа в моделях аутоиммунитета у животных и культуре человеческих клеток Th17 *in vitro* [55].

KD025 (SLx-2119) – первый специфический ингибитор ROCK2 – является потенциальным новым препаратом, который в настоящее время проходит клинические испытания для лечения ПсО, идиопатического легочного фиброза, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и системной склеродермии. В исследовании А. Zanin-Zhorov и соавт. продемонстрировано, что пероральное введение селективного ингибитора ROCK2 KD025 снижает показатели PASI на 50 % от исходного уровня у 46 % пациентов с вульгарным ПсО, а также уменьшает толщину эпидермиса и инфильтрацию Т-клеток в коже. У пациентов с клиническим ответом после 12 нед лечения на фоне применения KD025 авторы наблюдали значительное снижение в периферической крови уровней IL-17 и IL-23, но не IL-6 и TNF- α ,

тогда как уровни IL-10 были повышены. В совокупности эти данные демонстрируют, что пероральный селективный ингибитор ROCK2 подавляет аутоиммунный ответ, вызванный Th17, и улучшает клинические симптомы у пациентов с ПсО посредством модуляции цитокинов [55].

J.H. Yoon и соавт. разработали и полностью проверили аналитический метод для количественного определения KD025 в плазме крови крыс и применения в фармакокинетических исследованиях. KD025 и GSK429286A (внутренний стандарт) в образцах плазмы крыс анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии со значениями перехода m/z 453,10 → 366,10 и 433,00 → 178,00 соответственно. Метод полностью проверен в соответствии с рекомендациями FDA с точки зрения селективности, линейности, точности, прецизионности, чувствительности, эффектов матрицы, извлечения и стабильности. Метод позволил количественно определить уровни KD025 в плазме крыс после перорального введения 5 мг/кг KD025 и внутривенного введения 2 мг/кг KD025 крысам соответственно. По мнению авторов, разработанный метод является практичным и надежным для фармакокинетических исследований KD025 при доклинических испытаниях лабораторных животных [56].

Белумосудил (KD025) – ингибитор ROCK, который был впервые разработан для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина», обыкновенного ПсО, идиопатического легочного фиброза, печеночной недостаточности, диффузного кожного системного склероза. В июле 2021 г. белумосудил стал выпускаться под торговым названием Rezurock для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет после неэффективности как минимум 2 предыдущих линий системной терапии. FDA предоставило ему статус орфанного препарата в августе 2020 г. для лечения системной склеродермии. Европейский союз предоставил белумосудилу статус орфанного препарата

для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» в октябре 2019 г. [57].

Y. Huang и соавт. в мышинной модели ПсО изучали 5 мощных и селективных ингибиторов ROCK2 (препараты А31–35). В частности, А32–35 превосходили KD025 по селективности ROCK2/ROCK1 до 216 раз. Среди этих кандидатов препарат А31 проявил себя как многообещающая молекула, демонстрирующая высокую ингибирующую активность, 19-кратную селективность ROCK2/ROCK1 и благоприятную фармакокинетику. Результаты исследования режима связывания еще раз подчеркнули ключевую роль взаимодействий с Phe103 на Р-петле в определении селективности между ROCK1 и ROCK2. В мышинной модели псориазоподобного заболевания, вызванного имиквимодом, пероральное введение А31 заметно улучшило симптомы, воздействуя на ось IL-23/Th17. На основании этих убедительных результатов препарат А31 выбран как весьма перспективное соединение для дальнейшего исследования в качестве потенциального средства лечения ПсО [58].

Таким образом, ингибиторы ROCK2 продолжают активно изучаться исследователями.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Псориазический артрит поражает энтезы, сухожилия и суставы и является частью спектра псориазических заболеваний. Он характеризуется устойчивым воспалительным процессом, который приводит к прогрессирующему повреждению тканей [59, 60].

Псориазический артрит, как и ПсО, имеет общий генетический фон с аксиальным спондилоартритом, передним увеитом и воспалительным заболеванием кишечника, со связями с аллелями МНС I класса (в отличие от

связи МНС II класса многих аутоиммунных заболеваний) и однонуклеотидными полиморфизмами в рецепторе IL-23 [14].

В рекомендациях Группы по исследованию и оценке ПсО и ПсА и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом последовательно подчеркивается полезность ингибиторов цитокинов при ПсА, включая ингибирование цитокинов на основе антител (биологические противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни) или ингибирование цитокинов на основе малых молекул (целевые синтетические противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни) [59, 60]. В частности, антитела против TNF, IL-17 и IL-23, а также ингибиторы JAK были одобрены для терапии ПсА и привели к значительному прогрессу в лечении этого заболевания [14] (табл. 2).

Таблица 2. Клинически протестированные биологические препараты для лечения ПсА (адаптировано из [14] с дополнениями)

Table 2. Clinically tested biological drugs for treatment of psoriatic arthritis (adapted from [14] with additions)

Препарат	Мишень действия	Дозировка	Путь введения	Клиническое одобрение
Апремиласт	PDE4	День 1 – 10 мг утром 1 раз в день День 2 – 10 мг утром и 10 мг вечером День 3 – 10 мг утром и 20 мг вечером День 4 – 20 мг утром и 20 мг вечером День 5 – 20 мг утром и 30 мг вечером День 6 – 30 мг 2 раза в день в дальнейшем	Перорально	Да

Этанерцепт	TNF	50 мг/нед	Подкожно	Да
Инфликсимаб	TNF	5 мг/кг/нед на 0, 2, 6-й неделях, затем каждые 8 нед	Внутривенно	Да
Адалимумаб	TNF	40 мг каждые 2 нед	Подкожно	Да
Голимумаб	TNF	50 мг/нед	Подкожно	Да
Цертолизумаба пэгол	TNF	200 мг каждые 2 нед или 400 мг каждые 4 нед	Подкожно	Да
Устекинумаб	p40 IL-12, p40 IL-23	При массе тела пациента <100 кг: 45 мг/кг на 0, 4, 12-й неделях, затем каждые 12 нед При массе тела пациента >100 кг: 90 мг/кг на 0, 4, 12-й неделях, затем каждые 12 нед	Подкожно	Да
Гуселькумаб	p19 – субъединица IL-23	100 мг/нед на 0-й и 4-й неделях, затем каждые 8 нед	Подкожно	Да
Рисанкизумаб	p19 – субъединица IL-23	150 мг/нед на 0-й и 4-й неделях, затем каждые 12 нед	Подкожно	Да
Тилдракизумаб	p19 – субъединица IL-23	100 мг/нед на 0-й и 4-й неделях, затем каждые 12 нед	Подкожно	Да
Секукинумаб	IL-17A	150 мг/нед в течение 4 нед, затем ежемесячно	Подкожно	
Иксекизумаб	IL-17A	160 мг однократно в начале лечения; 80 мг/нед на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях; затем 80 мг каждые 4 нед	Подкожно	Да

Бимекизумаб	IL-17A/F	320 мг каждые 4 нед в течение 16 недель, затем каждые 8 нед	Подкожно	
Бродалумаб	IL-17-рецептор	210 мг/нед на 0, 1, 2-й неделях, затем каждые 8 нед	Подкожно	
Нетакимаб	IL-17A	120 мг/нед на 0, 1, 2-й неделях; затем 1 раз в 2 недели с 4-й по 10-ю неделю включительно; далее 1 раз в 4 нед с 14-й недели	Подкожно	Да
Тофацитиниб	JAK1 и JAK3	5 мг 2 раза в день	Перорально	Да
Упадацитиниб	JAK1	15 мг 1 раз в день	Перорально	Да
Филготиниб	JAK1	200 мг 1 раз в день	Перорально	
Деукравацитиниб	TYK2	6 мг 1 раз в день	Перорально	
Брепоцитиниб	JAK1 и TYK2	30 или 60 мг 1 раз в день	Перорально	

Наличие сопутствующих метаболических заболеваний влияет на выбор и эффективность лечения ПсО. В частности, некоторые виды лечения следует назначать с осторожностью таким пациентам из-за повышенного риска побочных эффектов, а другие препараты могут иметь сниженную эффективность [61]. Ожирение является отрицательным предиктором эффективности нескольких системных препаратов, в частности тех, которые имеют фиксированную дозировку. Пациентам с ПсО и сопутствующими метаболическими заболеваниями рекомендуется мониторинг метаболических параметров, включая уровень глюкозы в крови, гликированного гемоглобина, уровня липидов, креатинина и ферментов печени [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным С. Reid, С.Е.М. Griffiths, эволюция лечения ПсО за последние 100 лет – триумф достижений, достигнутых в понимании и улучшении подходов к ведению пациентов с данным заболеванием. Плодотворная совместная работа врачей, пациентов, ученых и фармацевтической промышленности сыграла решающую роль в обеспечении этого прогресса. Хотя полная победа над ПсО вряд ли произойдет в ближайшее время, достижение контроля заболевания с помощью новейших биологических методов лечения – вполне реалистичная задача. Целостный подход к лечению заболевания, который охватывает принципы 4P-медицины (прогнозирование, профилактика, персонализированная терапия и участие пациента), – логическое продолжение понимания ПсО как системного заболевания [63].

Прорыв в терапевтических подходах к лечению ПсО позволил разработать таргетные препараты, которые являются высокоэффективными, с меньшим числом побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов лечению. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении патогенеза ПсО и улучшении подходов к лечению заболевания, сохраняется необходимость в проведении дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в

разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Арсеньева – концепция статьи; Н.Б. Мигачева – сбор и обработка литературных данных; А.В. Лямин – редактирование текста статьи; Д.П. Курмаев – анализ литературных данных, написание текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A. A. Arseneva – concept of the article; N. B. Migacheva – collection and processing of literature data; A. V. Lyamin – editing the article; D. P. Kurmaev – literature data analysis, text writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghoreschi K., Balato A., Enerbäck C., Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10275. P. 754–766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
2. Raharja A., Mahil S.K., Barker J.N. Psoriasis: a brief overview // *Clin Med (Lond)*. 2021. Vol. 21, N 3. P. 170–173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257
3. Parisi R., Iskandar I.Y.K., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study // *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590

4. Afonina I.S., Van Nuffel E., Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis // *Cell Mol Life Sci.* 2021. Vol. 78, N 6. P. 2709–2727. doi: 10.1007/s00018-020-03726-1
5. Liu S., He M., Jiang J., et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update // *Cell Commun Signal.* 2024. Vol. 22, N 1. P. 108. doi: 10.1186/s12964-023-01381-0
6. Liang X., Ou C., Zhuang J., et al. Interplay between skin microbiota dysbiosis and the host immune system in psoriasis: potential pathogenesis // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 764384. doi: 10.3389/fimmu.2021.764384
7. Vijaya Chandra S.H., Srinivas R., Dawson T.L. Jr, Common J.E. Cutaneous *Malassezia*: commensal, pathogen, or protector? // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. Vol. 10. P. 614446. doi: 10.3389/fcimb.2020.614446
8. Dascălu R.C., Bărbulescu A.L., Stoica L.E., et al. Review: a contemporary, multifaced insight into psoriasis pathogenesis // *J Pers Med.* 2024. Vol. 14, N 5. P. 535. doi: 10.3390/jpm14050535
9. Arora K., Hazarika N., Kumari R., Chawla H. Quality of life in psoriasis: a cross-sectional study from North India // *Indian J Dermatol.* 2024. Vol. 69, N 1. P. 38–43. doi: 10.4103/ijd.ijd_144_23
10. Tokuyama M., Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 20. P. 7488. doi: 10.3390/ijms21207488
11. Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 5. P. 4901. doi: 10.3390/ijms24054901
12. Buerger C. Epidermal mTORC1 signaling contributes to the pathogenesis of psoriasis and could serve as a therapeutic target // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 2786. doi: 10.3389/fimmu.2018.02786
13. Boehncke W.H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 579. doi: 10.3389/fimmu.2018.00579
14. Neurath L., Sticherling M., Schett G., Fagni F. Targeting cytokines in psoriatic arthritis // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024. Vol. 78. P. 1–13. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.06.001
15. Soomro M., Hum R., Barton A., Bowes J. Genetic studies investigating susceptibility to psoriatic arthritis: a narrative review // *Clin Ther.* 2023. Vol. 45, N 9. P. 810–815. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.003

16. Boix-Amorós A., Badri M.H., Manasson J., et al. Alterations in the cutaneous microbiome of patients with psoriasis and psoriatic arthritis reveal similarities between non-lesional and lesional skin // *Ann Rheum Dis*. 2023. Vol. 82, N 4. P. 507–514. doi: 10.1136/ard-2022-223389
17. Celoria V., Rosset F., Pala V., et al. The skin microbiome and its role in psoriasis: a review // *Psoriasis (Auckl)*. 2023. Vol. 13. P. 71–78. doi: 10.2147/PTT.S328439
18. Lee H.J., Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24. N 17. P. 13313. doi: 10.3390/ijms241713313
19. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 6. P. 1475. doi: 10.3390/ijms20061475
20. Жукова О.В., Круглова Л.С., Шарапова Е.Н. Сочетанная ультрафиолетовая терапия и метотрексат в лечении больных тяжелыми формами псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. Т. 14, № 2. С. 66–73. doi: 10.17116/klinderma201514266-72
21. Mohd Noor A.A., Azlan M., Mohd Redzwan N. Orchestrated cytokines mediated by biologics in psoriasis and its mechanisms of action // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 2. P. 498. doi: 10.3390/biomedicines10020498
22. Hsieh C.L., Yu S.J., Lai K.L., et al. IFN- γ , IL-17A, IL-4, and IL-13: Potential biomarkers for prediction of the effectiveness of biologics in psoriasis patients // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12, N 5. P. 1115. doi: 10.3390/biomedicines12051115
23. Armstrong A.W., Puig L., Joshi A., et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2020. Vol. 156, N 3. P. 258–269. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029
24. Kremenevski I., Sander O., Sticherling M., et al. Paradoxical reactions to biologics in chronic inflammatory systemic diseases // *Dtsch Arztebl Int*. 2022. Vol. 119, N 6. P. 88–95. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0067
25. Scott L.J. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases // *Drugs*. 2014. Vol. 74, N 12. P. 1379–1410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9
26. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., и др. Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56, № 2. С. 189–195. doi: 10.14412/1995-4484-2018-189-195
27. Пчелинцева А.О., Панасюк Е.Ю., Рябицева О.Ф., и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового

- исследования ЭТАЛОН) // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 6. С. 639–645. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
28. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Новый биосимиляр этанерцепта – расширение возможностей лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Современная ревматология. 2022. Т. 16, № 6. С. 92–97. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-92-97
29. Мазуров В.И., Лиля А.М., Коротаева Т.В. Эзелзи® – биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резолуция Совета экспертов) // Современная ревматология. 2021. Т. 15, № 4. С. 129–131. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131
30. Ruiz Garcia V., Burls A., Cabello J.B., et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 9, N 9. P. CD007649. doi: 10.1002/14651858.CD007649.pub4
31. Esposito M., Carubbi F., Giunta A., et al. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis // Expert Rev Clin Immunol. 2020. Vol. 16, N 2. P. 119–128. doi: 10.1080/1744666X.2020.1713754
32. Padda I.S., Bhatt R., Parmar M. Apremilast. [Updated 2023 Jul 10] // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572078>
33. Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Колтакова А.Д., и др. Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориазом с артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2019 Т. 57, № 3. С. 299–306. doi: 10.14412/1995-4484-2019-299-306
34. Krueger J.G., Wharton K.A. Jr, Schlitt T., et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis // J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 144, N 3. P. 750–763. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.029
35. Iznardo H., Puig L. The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis // Expert Opin Drug Saf. 2020. Vol. 19, N 4. P. 365–372. doi: 10.1080/14740338.2020.1730326
36. Gordon K.B., Foley P., Krueger J.G., et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10273. P. 475–486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4
37. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., и др. Нетакимаб для лечения псориазического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD085-8/PATERA

- // Современная ревматология. 2024. Т. 18, № 4. С. 33–42. doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-33-42
38. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Саблева Н.А., и др. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2022. Т. 60, № 6. С. 594–601. doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-601
39. Тарасенко Г.Н., Патронов И.В. Нетакимаб в терапии псориатической эритродермии // Медицинский Совет. 2024. № 14. С. 78–81. doi: 10.21518/ms2024-335
40. Курдина М.И., Коленько Н.Г. Терапия нетакимабом псориатической ониходистрофии // Медицинский Совет. 2024. № 2. С. 144–152. doi: 10.21518/ms2024-054
41. Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Моржанаева М.А. Клинический случай: переход с базисной терапии метотрексатом на терапию ингибитором интерлейкина-17А нетакимабом у пациента с псориазом тяжелого течения // Медицинский Совет. 2023. № 2. С. 69–74. doi: 10.21518/ms2023-012
42. Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review // Am J Clin Dermatol. 2021. Vol. 22, N 2. P. 173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0
43. Banaszczyk K. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis – literature review // Reumatologia. 2019. Vol. 57, N 4. P. 234–238. doi: 10.5114/reum.2019.87620
44. Papp K., Warren R.B., Green L., et al. Safety and efficacy of mirikizumab versus secukinumab and placebo in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis (OASIS-2): a phase 3, multicentre, randomised, double-blind study // Lancet Rheumatol. 2023. Vol. 5, N 9. P. e542–e552. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00120-0
45. Шафиева И.А., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы) // Медицинский совет. 2024. № 12. С. 114–122. doi: 10.21518/ms2024-230
46. Chandran V., Malkov V.A., Ito K.L., et al. Pharmacodynamic effects of filgotinib treatment driving clinical improvement in patients with active psoriatic arthritis enrolled in the EQUATOR trial // RMD Open. 2023. Vol. 9, N 4. P. e003550. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003550
47. Zhang J., Qi F., Dong J., et al. Application of baricitinib in dermatology // J Inflamm Res. 2022. Vol. 15. P. 1935–1941. doi: 10.2147/JIR.S356316

48. Ciechanowicz P., Rakowska A., Sikora M., Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications // *J Dermatolog Treat.* 2019. Vol. 30, N 7. P. 648–658. doi: 10.1080/09546634.2018.1546043
49. Mease P., Helliwell P., Silwinska-Stanczyk P., et al. Efficacy and safety of the TYK2/JAK1 inhibitor brepocitinib for active psoriatic arthritis: a phase IIb randomized controlled trial // *Arthritis Rheumatol.* 2023. Vol. 75, N 8. P. 1370–1380. doi: 10.1002/art.42519
50. Strober B., Thaçi D., Sofen H., et al. Deucravacitinib *versus* placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 program for evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial // *J Am Acad Dermatol.* 2023. Vol. 88, N 1. P. 40–51. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.061
51. Imura C., Ueyama A., Sasaki Y., et al. A novel ROR γ t inhibitor is a potential therapeutic agent for the topical treatment of psoriasis with low risk of thymic aberrations // *J Dermatol Sci.* 2019. Vol. 93, N 3. P. 176–185. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.03.002
52. Berstein G., Zhang Y., Berger Z., et al. A phase I, randomized, double-blind study to assess the safety, tolerability and efficacy of the topical RORC2 inverse agonist PF-06763809 in participants with mild-to-moderate plaque psoriasis // *Clin Exp Dermatol.* 2021. Vol. 46, N 1. P. 122–129. doi: 10.1111/ced.14412
53. Mohamed M.F., Qian Y., D’Cunha R., et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of cedirogant in healthy Japanese and Chinese adults // *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2024. Vol. 13, N 7. P. 801–809. doi: 10.1002/cpdd.1386
54. Tying S., Moore A., Morita A., et al. Cedirogant in adults with psoriasis: a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Clin Exp Dermatol.* 2024. Vol. 49, N 11. P. 1347–1355. doi: 10.1093/ced/llae152
55. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Trzeciak A., et al. Cutting edge: selective oral ROCK2 inhibitor reduces clinical scores in patients with psoriasis vulgaris and normalizes skin pathology via concurrent regulation of IL-17 and IL-10 // *J Immunol.* 2017. Vol. 198, N 10. P. 3809–3814. doi: 10.4049/jimmunol.1602142
56. Yoon J.H., Nguyen T.T., Duong V.A., et al. Determination of KD025 (SLx-2119), a selective ROCK2 inhibitor, in rat plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its pharmacokinetic application // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 6. P. 1369. doi: 10.3390/molecules25061369

57. Ali F., Ilyas A. Belumosudil with ROCK-2 inhibition: chemical and therapeutic development to FDA approval for the treatment of chronic graft-versus-host disease // *Curr Res Transl Med*. 2022. Vol. 70, N 3. P. 103343. doi: 10.1016/j.retram.2022.103343
58. Huang Y., Mao C.R., Lou Y., et al. Design, synthesis, and biological evaluation of an orally bioavailable, potent, and selective ROCK2 inhibitor for psoriasis treatment // *J Med Chem*. 2023. Vol. 66, N 22. P. 15205–15229. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01297
59. Schett G., Rahman P., Ritchlin C., et al. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective // *Nat Rev Rheumatol*. 2022. Vol. 18, N 6. P. 311–325. doi: 10.1038/s41584-022-00776-6
60. Lee B.W., Moon S.J. Inflammatory cytokines in psoriatic arthritis: understanding pathogenesis and implications for treatment // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 14. P. 11662. doi: 10.3390/ijms241411662
61. Bellinato F., Maurelli M., Geat D., et al. Managing the patient with psoriasis and metabolic comorbidities // *Am J Clin Dermatol*. 2024. Vol. 25, N 4. P. 527–540. doi: 10.1007/s40257-024-00857-0
62. Nast A., Smith C., Spuls P.I., et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 11. P. 2461–2498. doi: 10.1111/jdv.16915
63. Reid C., Griffiths C.E.M. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 3. P. adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386

REFERENCES

1. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754–766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
2. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):170–173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257
3. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
4. Afonina IS, Van Nuffel E, Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(6):2709–2727. doi: 10.1007/s00018-020-03726-1
5. Liu S, He M, Jiang J, et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):108. doi: 10.1186/s12964-023-01381-0

6. Liang X, Ou C, Zhuang J, et al. Interplay between skin microbiota dysbiosis and the host immune system in psoriasis: potential pathogenesis. *Front Immunol*. 2021;12:764384. doi: 10.3389/fimmu.2021.764384
7. Vijaya Chandra SH, Srinivas R, Dawson TL Jr, Common JE. Cutaneous *Malassezia*: commensal, pathogen, or protector? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:614446. doi: 10.3389/fcimb.2020.614446
8. Dascălu RC, Bărbulescu AL, Stoica LE, et al. Review: a contemporary, multifaced insight into psoriasis pathogenesis. *J Pers Med*. 2024;14(5):535. doi: 10.3390/jpm14050535
9. Arora K, Hazarika N, Kumari R, Chawla H. Quality of life in psoriasis: a cross-sectional study from North India. *Indian J Dermatol*. 2024;69(1):38–43. doi: 10.4103/ijd.ijd_144_23
10. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7488. doi: 10.3390/ijms21207488
11. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. doi: 10.3390/ijms24054901
12. Buerger C. Epidermal mTORC1 signaling contributes to the pathogenesis of psoriasis and could serve as a therapeutic target. *Front Immunol*. 2018;9:2786. doi: 10.3389/fimmu.2018.02786
13. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. doi: 10.3389/fimmu.2018.00579
14. Neurath L, Sticherling M, Schett G, Fagni F. Targeting cytokines in psoriatic arthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2024;78:1–13. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.06.001
15. Soomro M, Hum R, Barton A, Bowes J. Genetic studies investigating susceptibility to psoriatic arthritis: a narrative review. *Clin Ther*. 2023;45(9):810–815. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.003
16. Boix-Amorós A, Badri MH, Manasson J, et al. Alterations in the cutaneous microbiome of patients with psoriasis and psoriatic arthritis reveal similarities between non-lesional and lesional skin. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(4):507–514. doi: 10.1136/ard-2022-223389
17. Celoria V, Rosset F, Pala V, et al. The skin microbiome and its role in psoriasis: a review. *Psoriasis (Auckl)*. 2023;13:71–78. doi: 10.2147/PTT.S328439
18. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13313. doi: 10.3390/ijms241713313
19. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475

20. Zhukova OV, Kruglova LS, Sharapova EN. Combined ultraviolet therapy and methotrexate in treatment of patients with severe forms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(2):66–73. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201514266-72
21. Mohd Noor AA, Azlan M, Mohd Redzwan N. Orchestrated cytokines mediated by biologics in psoriasis and its mechanisms of action. *Biomedicines*. 2022;10(2):498. doi: 10.3390/biomedicines10020498
22. Hsieh CL, Yu SJ, Lai KL, et al. IFN- γ , IL-17A, IL-4, and IL-13: potential biomarkers for prediction of the effectiveness of biologics in psoriasis patients. *Biomedicines*. 2024;12(5):1115. doi: 10.3390/biomedicines12051115
23. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258–269. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029
24. Kremenevski I, Sander O, Sticherling M, et al. Paradoxical reactions to biologicals in chronic inflammatory systemic diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(6):88–95. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0067
25. Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014;74(12):1379–1410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9
26. Rummyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Clinical experience with etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):189–195. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2018-189-195
27. Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–645. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
28. Karateev AE, Lila AM. New etanercept biosimilar — expanding treatment options for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):92–97. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-92-97
29. Mazurov VI, Lila AM, Korotaeva TV. Erelzi[®] – biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):129–131. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131
30. Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD007649. doi: 10.1002/14651858.CD007649.pub4

31. Esposito M, Carubbi F, Giunta A, et al. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(2):119–128. doi: 10.1080/1744666X.2020.1713754
32. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. *Apremilast*. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572078>
33. Loginova EYu, Korsakova YuL, Koltakova AD, et al. The efficacy and safety of apremilast in patients with psoriatic arthritis concurrent with comorbidity in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):299–306. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2019-299-306
34. Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):750–763. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.029
35. Iznardo H, Puig L. The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):365–372. doi: 10.1080/14740338.2020.1730326
36. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10273):475–486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4
37. Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):33–42. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-33-42
38. Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, et al. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):594–601. (In Russ). doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-601
39. Tarasenko GN, Patronov IV. Netakimab in the treatment of psoriatic erythroderma. *Medical Council*. 2024;(14):78–81. (In Russ). doi: 10.21518/ms2024-335
40. Kurdina MI, Kolenko NG. Therapy of netakimab in nail psoriasis. *Medical Council*. 2024;(2):144–152. (In Russ). doi: 10.21518/ms2024-054
41. Svechnikova EV, Zhufina SE, Morzhanaeva MA. Clinical case: switching from basic therapy with methotrexate to therapy with netakimab, an IL-17 inhibitor, in a patient with severe psoriasis. *Medical Council*. 2023;(2):69–74. (In Russ). doi: 10.21518/ms2023-012

42. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0
43. Banaszczyk K. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis – literature review. *Reumatologia*. 2019;57(4):234–238. doi: 10.5114/reum.2019.87620
44. Papp K, Warren RB, Green L, et al. Safety and efficacy of mirikizumab *versus* secukinumab and placebo in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis (OASIS-2): a phase 3, multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):e542–e552. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00120-0
45. Shafieva IA, Bulgakova SV, Kurmaev DP, Treneva EV. Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review). *Medical Council*. 2024;18(12):114–122. (In Russ). doi: 10.21518/ms2024-230
46. Chandran V, Malkov VA, Ito KL, et al. Pharmacodynamic effects of filgotinib treatment driving clinical improvement in patients with active psoriatic arthritis enrolled in the EQUATOR trial. *RMD Open*. 2023;9(4):e003550. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003550
47. Zhang J, Qi F, Dong J, et al. Application of baricitinib in dermatology. *J Inflamm Res*. 2022;15:1935–1941. doi: 10.2147/JIR.S356316
48. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(7):648–658. doi: 10.1080/09546634.2018.1546043
49. Mease P, Helliwell P, Silwinska-Stanczyk P, et al. Efficacy and safety of the TYK2/JAK1 inhibitor brepocitinib for active psoriatic arthritis: a phase IIb randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1370–1380. doi: 10.1002/art.42519
50. Strober B, Thaçi D, Sofen H, et al. Deucravacitinib *versus* placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 program for evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):40–51. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.061
51. Imura C, Ueyama A, Sasaki Y, et al. A novel ROR γ t inhibitor is a potential therapeutic agent for the topical treatment of psoriasis with low risk of thymic aberrations. *J Dermatol Sci*. 2019;93(3):176–185. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.03.002
52. Berstein G, Zhang Y, Berger Z, et al. A phase I, randomized, double-blind study to assess the safety, tolerability and efficacy of the topical RORC2 inverse agonist PF-06763809 in participants with mild-to-moderate plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):122–129. doi: 10.1111/ced.14412

53. Mohamed MF, Qian Y, D’Cunha R, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of cedirogant in healthy Japanese and Chinese adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2024;13(7):801–809. doi: 10.1002/cpdd.1386
54. Tying S, Moore A, Morita A, et al. Cedirogant in adults with psoriasis: a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(11):1347–1355. doi: 10.1093/ced/llae152
55. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Trzeciak A, et al. Cutting edge: selective oral ROCK2 inhibitor reduces clinical scores in patients with psoriasis vulgaris and normalizes skin pathology via concurrent regulation of IL-17 and IL-10. *J Immunol.* 2017;198(10):3809–3814. doi: 10.4049/jimmunol.1602142
56. Yoon JH, Nguyen TT, Duong VA, et al. Determination of KD025 (SLx-2119), a selective ROCK2 inhibitor, in rat plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its pharmacokinetic application. *Molecules.* 2020;25(6):1369. doi: 10.3390/molecules25061369
57. Ali F, Ilyas A. Belumosudil with ROCK-2 inhibition: chemical and therapeutic development to FDA approval for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Curr Res Transl Med.* 2022;70(3):103343. doi: 10.1016/j.retram.2022.103343
58. Huang Y, Mao CR, Lou Y, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of an orally bioavailable, potent, and selective ROCK2 inhibitor for psoriasis treatment. *J Med Chem.* 2023;66(22):15205–15229. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01297
59. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, et al. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(6):311–325. doi: 10.1038/s41584-022-00776-6
60. Lee BW, Moon SJ. Inflammatory cytokines in psoriatic arthritis: understanding pathogenesis and implications for treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11662. doi: 10.3390/ijms241411662
61. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, et al. Managing the patient with psoriasis and metabolic comorbidities. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(4):527–540. doi: 10.1007/s40257-024-00857-0
62. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2461–2498. doi: 10.1111/jdv.16915
63. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
Автор, ответственный за переписку:	
<p>*Арсеньева Антонина Александровна, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID: 0000-0002-7933-3515; eLibrary SPIN: 4320-1196; e-mail: a.a.arseneva@samsmu.ru</p>	<p>*Antonina A. Arseneva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: 89 Chapaevskaya Str., 443099, Samara, Russia; ORCID: 0000-0002-7933-3515; eLibrary SPIN: 4320-1196; e-mail: a.a.arseneva@samsmu.ru</p>
Соавторы:	
<p>Мигачева Наталья Бегиевна, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-0941-9871; eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: n.b.migacheva@samsmu.ru</p>	<p>Natalia B. Migacheva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-0941-9871; eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: n.b.migacheva@samsmu.ru</p>
<p>Лямин Артем Викторович, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5905-1895; eLibrary SPIN: 6607-8990; e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru</p>	<p>Artem V. Lyamin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-5905-1895; eLibrary SPIN: 6607-8990; e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru</p>
<p>Курмаев Дмитрий Петрович, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-4114-5233; eLibrary SPIN: 2179-5831; e-mail: geriatry@mail.ru</p>	<p>Dmitry P. Kurmaev, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-4114-5233; eLibrary SPIN: 2179-5831; e-mail: geriatry@mail.ru</p>

Accepted for publication