

УДК 616.517-085

**СОВРЕМЕННАЯ АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА:  
ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОГНОЗЫ  
(Обзор литературы)**

*М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев*

Приведены современные сведения о лечении псориаза генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Анализ литературных данных показал, что ГИБП являются патогенетическими средствами лечения псориаза.

*Ключевые слова:* псориаз; генно-инженерные биологические препараты.

---

**ПСОРИАЗДЫ ДАРЫЛООНУН ЗАМАНБАП АНТИЦИТОКИНДИК ТЕРАПИЯСЫ:  
КЕЛЕЧЕГИ ЖАНА БОЛЖОЛУ  
(Адабиятка сереп салуу)**

*М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев*

Бул макалада псориазды гендик инженердик биологиялык препараттар (ГИБП) менен дарылоо жөнүндө заманбап маалыматтар келтирилген. Адабияттарга талдоо жүргүзүү гендик инженердик биологиялык препараттар псориазды дарылоонун патогенетикалык каражаты экендигин көрсөттү.

*Түйүндүү сөздөр:* псориаз; гендик инженердик биологиялык препараттар.

---

**MODERN ANTI-CYTOKINE PSORIASIS THERAPY:  
PROSPECTS AND FORECASTS  
(Literature review)**

*M.K. Baltabaev, A.M. Baltabaev*

The article provides up-to-date information on the treatment of psoriasis with genetic engineering biological drugs (GEBD). Analysis of the literature data has shown that GEBD are pathogenetic treatments for psoriasis.

*Keywords:* psoriasis; genetic engineering biological drugs.

Псориаз – хронический, рецидивирующий дерматоз, на современном этапе развития медицины представлен, как мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Распространенность его среди населения составляет от 0,51 до 11,43 % [1]. В конце 80-х и начале 90-х гг. прошлого столетия установлено, что клеточный состав дермы

в очагах поражения состоит преимущественно из лимфоидных популяций Т-системы иммунитета, поэтому акцент научных исследований был выбран в изучении иммунных механизмов патогенеза псориаза. Конец 90-х и начало 2000-х гг. ознаменованы бурным развитием достижений молекулярной биологии и внедрением в лечение псориаза генно-инженерных биологических

препаратов. Установлена роль большого числа цитокинов, участвующих в инициации и поддержании иммуновоспалительного процесса у пациентов, страдающих псориазом. Маркерами воспалительного процесса в организме выступает целый ряд лимфокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-36, ФНО- $\alpha$ , VCAM-1, ICAM-1, хемокины, участвующие в каскаде иммунных реакций, воздействуя на пролиферацию эпидермоцитов [2–5]. Установлено, что под воздействием интерлейкинов 12 и 23 происходит дифференцировка Т-лимфоцитов на Th1 и Th 17. Th 1 продуцируют ИЛ-2, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , Th17 ИЛ-21, ИЛ-22, а также ИЛ-17, который поддерживает воспалительный процесс в кератиноцитах, ускоряет пролиферацию эпидермоцитов, участвует в активации дендритных клеток и других клеток окружения [6–9].

**Блокатор рецептора CD2.** Одни из первых производных генно-молекулярной биологии – алефацепт (амевив), который ингибировал активацию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, блокируя рецептор CD2 [10]. Другим его механизмом является индуцирование апоптоза Т-эффекторов – клеток памяти. Впервые препарат был одобрен для лечения бляшечного псориаза в 2003 г. в США [10]. При проведении международного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого лечения у пролеченных 507 больных бляшечным псориазом снижение уровня PASI на 75 % достигнуто после 12-недельного курса лечения. Период ремиссии после проведенного лечения составил от 7 до 12 месяцев [10]. Одним из главных побочных явлений алефацепта является выраженная его гепатотоксичность. В 2011 г. было прекращено производство и применение препарата в медицинской практике.

**Блокатор рецептора CD11A.** Следующим биологическим препаратом в лечении псориаза был эфализумаб (Раптива) [11], синтезированный в лаборатории Сероно (Швейцария) (2006). Эфализумаб представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные анти-CD11a, антитела применялись при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза. Gupta A.K. et al. (2006) отметили, что у наблюдавшихся больных псориазом, леченных эфализумабом, PASI75 и PASI50 достигли от 22 до 39 % и от 52 до

61 % пациентов, соответственно, на протяжении 24 недель наблюдения. PASI75 отмечено у 45% больных псориазом на протяжении 36 недель лечения [11]. По данным Leonardi C. et al. (2008) наблюдение в течение 36 месяцев лечения за 339 пациентами, страдающими псориазом, через 3 месяца после начала терапии индекс (PASI75) констатирован у 41,3 % пациентов, а (PASI90) – у 13,0 % пациентов. На протяжении всего курса лечения не зарегистрировано каких-либо побочных явлений, в частности присоединения бактериальной или вирусной инфекции. Раптива обеспечивал наступление быстрого терапевтического эффекта на протяжении первых 2–3 недель терапии. Легкость применения препарата – еженедельные однократные подкожные инъекции в дозе 1,0 мг/кг массы тела – способствовало хорошему комплаенсу в лечении больных [12].

**Ингибиторы ФНО- $\alpha$ .** Следующая мишень для проведения целенаправленной биологической терапии – фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [2, 13–15]. Известно несколько биологических препаратов, ингибирующих ФНО- $\alpha$ : этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и новые препараты ингибиторы ФНО- $\alpha$  – цертолизумаба пэгол и голимумаб. Повышение концентрации ФНО также обнаружено в синовиальных оболочках и псориазических бляшках у больных псориазическим артритом, а также в плазме крови и синовиальных тканях больных анкилозирующим спондилитом [6, 7, 13]. Следует отметить, что эта группа препаратов совершенно неоднородна. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, он ингибирует биологическую активность ФНО, уменьшает экспрессию специфических генов: Ki67, CD3, ICAM-1. Он представляет собой димерную белковую молекулу [13]. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  [2, 3, 6]. Адалимумаб и голимумаб – человеческие антитела [16, 17]. Цертолизумаба пэгол состоит из антигенсвязывающего фрагмента человеческого моноклонального антитела, связанного с полиэтиленгликолем [14, 15, 18]. Все биологические препараты, кроме инфликсимаба, вводят подкожно. Вышеуказанные препараты с успехом

применялись в лечении псориаза и псориатического артрита [7, 14, 17, 19]. При рандомизированных исследованиях в когорту вошли 379 пациентов, страдающих псориазом, снижение PASI75 при подкожных инъекциях этанерцепта по 50 мг дважды в неделю достигнуто у 71 % пациентов на протяжении 12 недель наблюдения [13]. При использовании в терапии инфликсимаба в дозе 10 мг/кг веса больного на протяжении 40 недель наблюдения у 51 пациента снижение индекса PASI75 достигнуто у 70 % пациентов. Авторами не наблюдалось побочных явлений после применения повышенных доз инфликсимаба [2]. U. Chaudhari и соавт. [3] в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании изучали терапевтическую эффективность различных доз инфликсимаба у больных среднетяжелой и тяжелой формами псориаза. К 10-й неделе терапии авторы получили положительный результат у 82 % пациентов. К концу наблюдения индекс PASI50 наблюдался у 55 %, а PASI75 – у 48 % больных. Похожие результаты лечения инфликсимабом 378 больных псориазом были получены при многоцентровом двойном слепом исследовании Reich K., et al. [6]. На 10-й неделе терапии терапевтический эффект был достигнут у 80 % пациентов, индекс PASI у которых составил 75 %. Спустя 12 месяцев наблюдения индекс PASI75 достигнут у 82 %, а PASI90 – у 58 % пациентов. Обнадёживающие результаты при комплексном лечении больных псориазом были получены при сочетании инфликсимаба с другими иммунодепрессантами – метотрексатом и циклоспорином А, а также кортикостероидами. После третьей инфузии инфликсимаба 90% площади тела больных очистилось от псориатических бляшек (Nicas S.T., et al. 2005) [7].

Из человеческих моноклональных антител, получивших широкое применение в медицинской практике, представил большой интерес адалимумаб (хумира), зарегистрированный в Российской Федерации в 2010 г. [20]. Адалимумаб также связывает ФНО- $\alpha$ . Дерматологическими показаниями для его применения являются псориатический артрит и бляшечный псориаз [20]. Препарат вводят подкожно в дозе 80 мг, в дальнейшем через неделю 40 мг и в последующем

каждые две недели по 40 мг [16, 17, 19]. В процессе активного наблюдения за терапевтическим эффектом препарата было установлено, что на 16-й неделе применения индекс PASI75 был достигнут у 71 % пациентов, страдающих псориазом (Menter A., et al. 2008) [16], а по показателю общей врачебной оценки – у 77 %. При сочетании адалимумаба с метотрексатом эффективность лечения достигала у 80 % больных с PASI75 на 16-й неделе наблюдения (Saurat J.H., et al., 2008) [17]. Следует отметить, что авторы наблюдали значительное преимущество адалимумаба (0,9 %) в отношении появления побочных явлений препаратов по сравнению с метотрексатом (5,5 %) при лечении больных псориазом. И.Г. Кочергин и соавт. (2012) [20] при лечении 25 больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в возрасте от 19 до 57 лет отметили, что после двухнедельного лечения адалимумабом индекс PASI снизился на 25 %, а на 6-й неделе лечения индекс PASI достиг 70 %. Клиническое состояние больных, оцененное по общей врачебной шкале (PGA), показало значительное клиническое улучшение. Авторы отметили, что адалимумаб приемлем для использования в амбулаторных условиях с высоким уровнем комплаентности и приверженности пациентов к лечению.

В 2018 г. в РФ для лечения больных среднетяжелым и тяжелым псориазом зарегистрирован новый ингибитор ФНО- $\alpha$  – цертолизумаба пэгол, который ранее использовался для лечения псориатического артрита (Кубанов А.А. и др., 2019) [14]. Структура данного моноклонального антитела такова, что человеческое моноклональное антитело соединено с высокомолекулярным полиэтиленгликолем (ПЭГ) [19]. Присоединение ПЭГ к моноклональному антителу способствует лучшему его проникновению в очаги воспаления [18, 19]. Терапевтическая эффективность цертолизумаба пэгол у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом показана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в различных режимах дозирования препарата на 16-й неделе лечения (14, 15, 21). PASI75 на 48-й неделе сохранялся у 80 % пациентов, которые получали по 400 мг каждые две недели лечения и в последующем были переведены на режим 200 мг каждые две недели [22,

23]. Особенностью терапии цертолизумабом пэголом является то, что возможно прерывание терапии с сохранением терапевтического эффекта на прежнем уровне и последующим возобновлением лечения в той же дозе препарата. Ониходистрофия, часто сопровождающая псориатический процесс, также подвергалась регрессу. Так, у 1/3 из 154 пациентов, получавших цертолизумаба пэгол до начала лечения, индекс тяжести поражения ногтей (mNAPSI) составил  $5,2 \pm 3,0$ . На 48-й неделе терапии индекс mNAPSI снизился до 4,4 балла, и полное разрешение ониходистрофии наблюдалось у 66,2 % больных [23]. Было отмечено, что терапевтическая эффективность цертолизумаба пэгол у больных псориазом была сопоставимой с другими препаратами – ингибиторами ФНО- $\alpha$  и с препаратами – ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, бродалимумаб, иксекизумаб) [24]. По данным некоторых авторов, терапию цертолизумабом пэгол можно также безопасно проводить пациенткам, страдающим псориазом во время беременности. Благодаря отсутствию в своей структуре Fc-фрагмента, который присутствует в других генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП), цертолизумаба пэгол не проникает в кровь плода или содержится в очень низких концентрациях, безвредных для организма ребенка [25–28].

Следующий препарат – ингибитор ФНО- $\alpha$ , одобренный регуляторными органами Европейского союза (ЕМЕА), США (FDA) и Минздравом РФ, – голимумаб, являющийся человеческим антителом [29–32]. Препарат успешно прошел испытания в терапии ревматоидного полиартрита, анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита [32]. Эффективность препарата была оценена в исследовании GO-REVEAL [29, 30], включавшем 404 пациента с псориатическим артритом, которые получали традиционную терапию противовоспалительными препаратами [30]. Пациенты получали подкожные инъекции голимумаба в дозе 50 и 100 мг. Первые признаки улучшения кожного процесса были отмечены на 14-й неделе наблюдения, у 40 % пациентов. PASI75 достигнуто при дозе 50 мг, как и у 58 % больных, получавших 100 мг голимумаба [30]. Помимо улучшения кожного процесса наблюдалось

улучшение состояния ногтевых пластинок в вышеуказанных интервалах наблюдения. Побочные явления зарегистрированы у 65 % больных псориазом. Наиболее частыми побочными явлениями были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей. У 11 % пациентов отмечено обострение туберкулезного процесса, а также повышение ферментов печеночного профиля [32].

В другом проспективном исследовании, проведенном в Германии Kruger K., Burmester G.R., Wassenberg S. et al. (2018) [31], плацебо рандомизированном исследовании, находился 501 пациент, закончили наблюдение 231 пациент, страдавшие псориатическим артритом на протяжении 24 месяцев лечения. В исследовании GO-NICE положительная динамика суставного процесса наблюдалась у 70 % пациентов после 6-месячного наблюдения и у 76,9 % – после двухгодичного лечения. Тяжелые нежелательные явления зарегистрированы в 5,1 % случаев, в виде наличия туберкулезной инфекции у пациентов, страдавших псориатическим артритом [31].

**Блокаторы рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23.** Препаратом воздействующим, на другие иммунные механизмы развития псориаза является устекинумаб (Стелара). Он представляет собой человеческие моноклональные антитела, ингибирующие биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- $\beta$ 1 на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб (УСТ) предназначен для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у лиц старше 18 лет. Терапевтическая эффективность устекинумаба доказана в рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях [33–45]. В США препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами бляшечного псориаза, которым необходима системная или фототерапия [33]. В Европейском союзе УСТ применяют в случае неэффективности, наличия противопоказаний или непереносимости системной или фототерапии [4, 34–36]. Препарат зарегистрирован также в России для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза по тем же показаниям, что и в США и ЕС [33]. Устекинумаб

вводят подкожно в живот или бедро в начальной дозе 45 мг, последующую инъекцию делают через четыре недели, в дальнейшем – каждые 12 недель [33]. Пациентам с массой тела свыше 100 кг рекомендуют 90 мг препарата [33]. В рандомизированном исследовании, куда вошли 766 пациентов, страдающих псориазом, препарат в дозе 45 мг назначен 255 пациентам, в дозе 90 мг – 256 [4]. Плацебо составили 255 человек. К 12-й неделе PASI75 достигнут у 171 (67,1 %) пациента, получавших дозу 45 мг, у 170 (66,4 %) – дозу 90 мг. Глобальная врачебная оценка (PGA) у большинства больных псориазом составила от 0 до 1 балла. Через 24 недели наблюдения PASI75 в обеих группах достигнут у 191 (76,1 %) из 251 пациента, получавших 45 мг препарата, и у 209 (85 %) из 246 – 90 мг [4]. Авторы пришли к мнению, что устекинумаб является эффективным препаратом в лечении средне- и тяжелых форм псориаза при режиме введения каждые 12 недель. Стойкость терапевтического эффекта сохранялась в течение одного года [4]. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингиты и артралгии. Особую осторожность следует соблюдать больным при назначении препарата при латентной туберкулезной инфекции, такое лечение следует проводить под прикрытием туберкулостатиков [42, 43].

Другим ингибитором ИЛ-23 является гуселькумаб, который, блокируя указанный воспалительный лимфокин, способствует уменьшению числа циркулирующих Th-17-лимфоцитов в периферической крови больных псориазом [45, 46]. Разовая доза препарата составляет 100 мг. Первые две инъекции гуселькумаба вводят один раз в четыре недели, далее – один раз каждые восемь недель [5]. В международных рандомизированных исследованиях первых трех фаз показана высокая терапевтическая эффективность гуселькумаба при среднетяжелой и тяжелой формах псориаза [47–52]. В исследованиях индекс PASI75 достигнут на 16-й неделе наблюдения в 91,2 и 86,3 % случаев, соответственно. В исследовании VOYAGE 1 лечение проводилось в течение 48 недель и индекс PASI75 у больных достигнут у 87,8 % случаев, PASI90 – 76,3 %, PASI100 – 47,4 %. Эффективность терапии

у больных псориазом ассоциировалась значительным снижением в периферической крови содержания ИЛ-17А, ИЛ17F и ИЛ-22 на 4-й, 24-й и 48-й неделях лечения [48]. Число нежелательных побочных эффектов при терапии гуселькумабом было значительно ниже, чем при использовании препаратов ингибиторов ФНО- $\alpha$  [5].

**Ингибиторы ИЛ-17А.** В последнее время как в ревматологической, так и в дерматологической практике ГИБП стали широко применять блокирующие рецепторы ИЛ-17AR лимфоцитов и саму молекулу ИЛ-17А [53–58]. Ингибиторами 17А представлены следующие препараты: иксекизумаб, бродалумаб, секукинумаб и нетакимаб. С внедрением вышеуказанных препаратов в дерматологическую практику появилась возможность достижения индекса PASI75, но и PASI90, а в некоторых случаях и PASI100 уменьшения площади псориазического поражения [53–57]. Использование ингибиторов ИЛ-17А позволило также удлинить клиническую ремиссию у больных псориазом [56–58]. В РФ успешное применение ингибиторов 17А отмечено рядом исследователей [59–61]. Блокаторы ИЛ-17А включены в клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) и в европейские рекомендации по ведению больных псориазом [59–64].

В 28 рандомизированных исследованиях Bai F., Li et al. (2019) [53], посвященных терапевтической эффективности ряда препаратов, ингибирующих действие ИЛ-17А, таких как иксекизумаб, бродалумаб и секукинумаб под кодовым названием SUCRA, при использовании иксекизумаба в дозе 80 мг каждые две недели индекс PASI75 достигнут в 93 % случаев, лечение бродалумабом в дозе 210 мг PASI100 составило 83 % и секукинумабом PASI100 – 98,1 % случаев при sPGA, PGA и IGA, составившей 0/1 у больных псориазом. Наибольшее количество побочных явлений наблюдалось при применении иксекизумаба, что составило 10,7 % случаев. M.G. Lebowohl et al. (2019) [56] в своих исследованиях 181 пациента, страдавших среднетяжелой и тяжелой формой псориаза, при лечении бродалумабом на протяжении 264-х недель наблюдения, отметили быстрое достижение индекса PASI90

или PASI100 на 12-й, 240-й, 264-й неделях наблюдения, с одновременным улучшением дерматологического качества жизни (DLQI) и sPGA равной 0/1. Бродалумаб значительно улучшил состояние дерматологического статуса больных псориазом на протяжении 5 лет наблюдения. Сравнительные исследования терапевтического действия ингибиторов 17А у больных псориазом также проведены многими авторами, которые указывали на значительно больший лечебный эффект вышеуказанных препаратов [9, 57–62].

В Российской Федерации впервые внедрен отечественный генно-инженерный биологический препарат BCD-085, содержащий рекомбинантное моноклональное человеческое антитело против ИЛ-17, разработанное компанией BIOCAD [59], получившее в дальнейшем название нетакимаб. В рандомизированном плацебо контролируемом трехфазовом международном исследовании у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом нетакимаб показал высокую терапевтическую эффективность, через 12 недель наблюдения индекс PASI75 удалось достичь у 80 % пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг; у 83,33 % – 80 мг и у 92,86 % – 120 мг [59–61]. Снижение значений PASI90 в указанные сроки констатировано у 66,67 % пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг; у 60 % – 80 мг; у 78,57 – 120 мг, снижение показателя NPASI в исследуемых группах составило 43,42 и 73,08 % [59]. Таким образом, по мнению авторов, нетакимаб по своей терапевтической эффективности сопоставим с другими ингибиторами ИЛ-17 – иксекизумабом и секукинумабом [59].

#### **Показания к применению генно-инженерных биологических препаратов**

По рекомендации ряда российских экспертов и Британской ассоциации дерматологов показанием к назначению ГИБП являются следующие моменты [62–64]:

1. Увеличение тяжести течения псориаза PASI более 50 баллов.

2. Неэффективность и непереносимость общепринятых базисных средств терапии.

3. Снижение дерматологического индекса качества жизни больных псориазом (DLQI).

4. Активное течение псориатического артрита.

5. Назначение ГИБП проводят с учетом их индивидуальной переносимости у больных псориазом и наличия отягощающих коморбидных состояний, а также с учетом потребностей пациента (высокий уровень значимости рекомендации, преимущества, превосходящие уровень побочных явлений и рисков: особенности фенотипа заболевания и его активность, степень тяжести заболевания).

#### **Перспективы и прогнозы**

1. Будут создаваться новые генные биологические препараты, направленные на различные аспекты патогенеза псориаза (ингибиторы различных интерлейкинов, блокаторы рецепторов Т-лимфоцитов, хемокинов и ФНО- $\alpha$ , на более высоком, очищенном уровне.

2. Процесс создания новых биопрепаратов не бесконечен, так как все они являются патогенетическими средствами воздействия на отдельные и конкретные патологические механизмы развития болезни.

3. После окончания действия вышеуказанных препаратов возобновляется развитие патологического процесса, тем самым подтверждается факт, что инициальные механизмы развития псориаза остаются до сих пор неизвестными.

4. На определенном этапе развития медицины иммунопатологические механизмы развития псориаза потребуют своего пересмотра, так как многие механизмы межклеточного взаимодействия остаются неясными, в частности, почему происходит положительный хемотаксис нейтрофилов в эпидермис и образование микроабсцессов Мунро и спонгиозоформной пустулы Когоя.

5. Почему после проведения ПУВА-терапии, методов биологической терапии происходит рассасывание лимфоцитарного инфильтрата в дерме у больных псориазом и после определенного периода ремиссии вновь происходит его формирование, означающее его рецидив – появление новых очагов псориаза?

6. Все вышесказанное дает основание предположить, что иммунные механизмы развития псориаза развиваются под воздействием

каких-то других системных процессов, происходящих в организме больных.

7. Необходимо на генетически клеточном и молекулярном уровнях провести биохимические исследования функционального состояния органа или системы органов, их обменных процессов во взаимосвязи с иммунопатологическими механизмами патогенеза псориаза.

#### Литература

1. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 (2):205–212.
2. Torii H., Nakano M., Yano T., Kondo K., Nakagawa H. Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study // *J. Dermatol.* 2017 May;44 (5):552–559.
3. Chaundhari U., Romano P., Mulcahy L.D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial // *Lancet* 2001; 357: 1842–47.
4. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665–74.
5. Чикин В.В. Гуселькумаб в терапии больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести: эффективность и безопасность блокады интерлейкина-23 / В.В. Чикин // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(6):68–77. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>.
6. Reich K., Nestle F.O., Kim P. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial // *Lancet.* 2005; 366: 1367–74.
7. Nicas S.T., Vouglari P.V., Nakalou I.P. et al. Healing of psoriatic skin lesion, and improvement of psoriatic arthritis resistant to immunosuppressive drugs, after infliximab treatment // *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1665–67.
8. Бакулев А.Л. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом: результаты открытого продолженного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. / А.Л. Бакулев, А.В. Самцов, А.А. Кубанов [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95(3):54–64. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>.
9. Кубанов А.А. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом / А.А. Кубанов, А.Л. Бакулев, А.В. Самцов [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95 (2):15–28. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>.
10. Lebwohl M.I., Christophers E., Langley R., Ortonne J.P., Roberts J., Griffiths C.E. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis // *Arch Dermatol.* 2003 Jun;139 (6):719–27.
11. Gupta A.K.I., Cherman A.M. Efalizumab in the treatment of psoriasis // *J Cutan Med Surg.* 2006 Mar-Apr;10(2):57–68.
12. Leonardi C.I., Menter A., Hamilton T., Caro I., Xing B., Gottlieb A.B. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis // *Br J Dermatol.* 2008 May;158(5):1107-16. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08548.x. Epub 2008 Mar 27.
13. Sterry W.I., Ortonne J.P., Kirkham B., Brocq O., Robertson D., Pedersen R.D., Estojak J., Molta C.T., Freundlich B. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial // *BMJ.* 2010 Feb 2;340:c147.
14. Кубанов А.А. Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза / А.А. Кубанов, А.Л. Бакулев, М.И. Глузмин [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95 (5):50–57.
15. Gottlieb A.B. et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials // *J Am Acad Dermatol.* 2018;79 (2):302–314.
16. Menter A., Tying S.K., Gordon K.B., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(1): 106–15.
17. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P., et al. CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) // *Br. J. Dermatol.* 2008; 158(3): 558–66.
18. Nesbitt et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other

- anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents // *Infl Bowel Dis*. 2007;13 (11):1323–1332.
19. Carron P. et al. Scintigraphic Detection of TNF- $\alpha$  with a Radiola-beled Anti-TNF- $\alpha$  in Patients with Active Peripheral Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis // *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65 (10):1113.
  20. Кочергин Н.Г. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе / Н.Г. Кочергин, Н.Н. Потекаев, Л.М. Смирнова [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 5. С. 37–41.
  21. Lebwohl et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIM-PACT) // *J Am Acad Derm*. 2018;79 (2):266–276.e5.
  22. Gottlieb A.B. et al. Durable reduction in absolute PASI with certolizumab pegol in patients with chronic plaque psoriasis // *Acta Dermatovenerologica*. 2018; 98 (S219):P053.
  23. Gottlieb A.B. et al. Nail outcome improvements with certolizumab pegol in moderate to severe plaque psoriasis: results from phase 3 trials // *JEADV*. 2019;33(S3):P116.
  24. Blauvelt A. et al. Certolizumab Pegol Is Effective for Chronic Plaque Psoriasis Regardless of Previous Exposure to Systemic Therapy: A Pooled Subanalysis of Ongoing, Phase 3 Studies (CIMPASI-1, CIMPASI-2, CIMPACT). AAD2018 Poster 7774.
  25. Mariette X., Förger F., Abraham B. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study // *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228–233. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017–212196.
  26. Clowse M.E.B., Förger F., Hwang C. et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study // *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1890–1896.
  27. Mahadevan U. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):286–292.
  28. Clowse M.E.B. et al. Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database // *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A149.
  29. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golumumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–986. DOI: 10.1002/art.24403.
  30. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) // *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689–1694. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
  31. Kruger K., Burmester G.R., Wassenberg S. et al. Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: non-interventional GO-NICE study in Germany // *BMJ Open*. 2018;8(6):e021082. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021082.
  32. Чичасова Н.В. Голимумаб в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов во взрослой популяции: клиническая эффективность и переносимость / Н.В. Чичасова // *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 449–457. DOI: (10.15690/vsp.v17i6.1975).
  33. Корсакова Ю.Л. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориагического артрита / Ю.Л. Корсакова, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматол*. 2013; 51(2): 170–180.
  34. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12p40 antibody in subjects with plaque psoriasis // *J Invest Dermatol*. 2004;123:1037–44.
  35. Gottlieb A.B., Cooper K.D., McCormick T.S. et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis // *Curr Med Res Opin* 2007;23:1081–92.
  36. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis // *N Engl J Med*. 2007;356:580–92.
  37. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriaticarthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // *Lancet*. 2009;373:633–40.
  38. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease // *Gastroenterology*. 2008;135:1130–41.



39. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) // *Lancet* 2008;371:1675–84.
40. Griffiths C.E.M., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis // *N Engl J Med*. 2010;362:118–28.
41. Santos-Juanes J., Coto-Segura P., Mas-Vidal A., Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies // *Br J Dermatol*. 2010;162:1144–6.
42. Кубанов А.А. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза / А.А. Кубанов, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов // *Качественная клиническая практика*. 2015. № 3. С. 34–42.
43. Tsai T.F., Ho V., Song M. et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis and latent tuberculosis infection // *Br J Dermatol*. 2012; Jul 14 [Epub. ahead of print].
44. Comstock G.W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? // *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847–50.
45. di Cesare A., di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis // *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339–1350.
46. Sofen H., Smith S., Matheson R. T. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032–1040.
47. Sofen H., Smith S., Matheson R. T. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032–1040.
48. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial // *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:405–417.
49. Reich K., Armstrong A.W., Foley P. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial // *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:418–431.
50. Langley R.G., Tsai T.-F., Flavin S. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial // *Br J Dermatol*. 2018;178:114–123.
51. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H. et al. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Dermatol*. 2018;45:1053–1062.
52. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis // *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):589–597.
53. Bai F., Li G.G., Liu Q., Niu X., Li R., Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J Immunol Res*. 2019 Sep 10;2019:2546161. DOI: 10.1155/2019/2546161. eCollection 2019.
54. Губарь Е.Е. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите / Е.Е. Губарь, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (5):667–670.
55. Белева А.Н. Клинический опыт применения секукинумаба в лечении вульгарного псориаза / А.Н. Белева, А.М. Бабушкин // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2019. № 2. С. 12–14.
56. Lebwohl M.G., Blauvelt A., Menter A., Papp K.A., Guenther S., Pillai R., Israel R.J., Jacobson A. Efficacy, Safety, and Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Brodalumab for 5 Years in a Long-Term, Open-Label, Phase II Study // *Am J Clin Dermatol*. 2019 Dec;20(6):863–871. DOI: 10.1007/s40257-019-00466-2.
57. Yasmeen N., Sawyer L.M., Malotki K., Levin L.Å., Apol E.D., Jemec G.B. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year //

- J Dermatolog Treat. 2020 Mar 23:1–50. DOI: 10.1080/09546634.2020.1743811.
58. *Herrera-Acosta E., Garriga-Martina G.G., Suárez-Pérez J.A., Martínez-García E.A., Herrera-Ceballos E.* Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of treatment: Real-world practice // *Dermatol Ther.* 2020 Mar 17:e13313. DOI: 10.1111/dth.13313.
59. *Бакулев А.Л.* Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. VCD-085 – первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом / А.Л. Бакулев // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94 (5):26–32. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32>.
60. *Кубанова А.А., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.Л., Хобейш М.М. и др.* Псориаз / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Ф. Знаменская [и др.] // *Федеральные клинические рекомендации: Дерматовенерология.* 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470.
61. *Coates L., Murphy R., Helliwell P.* New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation // *Br J Dermatol.* 2016;174:1174–1178. DOI: 10.1111/bjd.14667.
62. *Smith C.H., Jabbar-Lopez Z.K., Yiu Z.Z., Bale T., Burden A.D., Coates L.C., Cruickshank M., Hadoke T., MacMahon E., Murphy R., Nelson-Piercy C., Owen C.M., Parslew R., Peleva E., Pottinger E., Samarasekera E.J., Stoddart J., Strudwicke C., Venning V.A., Warren R.B., Exton L.S., Mohd Mustapa M.F.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 // *Br J Dermatol.* 2017;177(3): 628–36. DOI: 10.1111/bjd.15665.
63. *Абдулганиева Д.И.* Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) / Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова [и др.] // *Современная ревматология.* 2018;12(3): 4–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18.
64. *Круглова Л.С.* Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы) / Л.С. Круглова, А.Н. Львов, А.В. Каграманова, О.В. Князев // *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (6): 568–578. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.