https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32

Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом

Бакулев А. Л.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

В обзоре обсуждается системный характер псориаза. Понимание специалистами, что данный дерматоз не является исключительно заболеванием кожного покрова, а патогенетически взаимосвязан с развитием ряда коморбидных состояний, не только имеет важное теоретическое значение, но также позволяет обсуждать целесообразность изменения терапевтической стратегии в отношении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами дерматоза, сопровождающимися непрерывно-рецидивирующим течением и наличием коморбидных состояний. Долгосрочное применение средств системной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов, в таких случаях является теоретически обоснованным и обеспечивает контроль над основными клиническими проявлениями заболевания.

Приводятся данные по влиянию отечественного оригинального препарата BCD-085 — ингибитора IL17 — на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза, его эффективность и безопасность у лиц, имеющих среднетяжелые и тяжелые формы данного дерматоза.

BCD-085 демонстрирует быстрый и высокий терапевтический ответ по индексам PASI75, PASI90, PASI100 и sPGA в течение первых 12 недель терапии. Согласно данным, имеющимся на данный момент, BCD-085 обладает благоприятным профилем безопасности и отсутствием значимой с клинической точки зрения иммуногенности.

Ключевые слова: **псориаз, коморбидные состояния, терапия, генно-инженерные биологические препараты, BCD-085, эффективность, безопасность, иммуногенность**

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Бакулев А. Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):26–32. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32

CC BY 4.0

Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis

Andrey L. Bakulev

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachia str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

This review paper discusses the systemic character of psoriasis. For medical specialists, it is of crucial importance to understand that psoriasis is not exclusively a skin disease; rather, it is pathogenetically connected with the development of a number of comorbid conditions. This fact has a practical significance in terms of choosing therapeutic strategies for managing patients with medium and severe dermatoses characterized by relapses and comorbid conditions. The long-term use of systemic medications in such cases, including genetically engineered biological ones, seems to be theoretically reasonable, since it facilitates control over the main clinical manifestations of the disease.
This paper presents information on the innovative Russian drug — BCD-085-inhibitor IL17 — and its effects on the key stages of psoriasis immunopathogenesis. The efficacy and safety of this drug for patients with moderate and severe psoriasis are discussed.
BCD-085 is found to exhibit a fast and high therapeutic response in terms of the PASI75, PASI90, PASI100 and sPGA indexes during the first 12 weeks of therapy. According to the available data, BCD-085 is characterized by a favourable safety profile and the absence of immunogenicity from the clinical standpoint.

Keywords: **psoriasis, comorbid conditions, therapy, genetically engineered biologic preparations, BCD-085, efficacy, safety, immunogenicity**

Conflict of interest: the author states that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Bakulev A. L. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(5):26–32. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32

В последние годы произошла эволюция в представлениях о сути псориатического процесса. Вместо исключительно заболевания кожи данный дерматоз стали ассоциировать с системным патологическим процессом в организме больных, взаимосвязанным с Т-лимфоцитами [1]. Последнее обстоятельство в нашей стране впервые нашло официальное отражение в Федеральных клинических рекомендациях 2015 года, где псориаз рассматривается как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [2].

В пользу системного характера псориаза свидетельствует ряд фактов. Прежде всего это иммунопатогенез заболевания, многие аспекты которого были существенным образом уточнены в связи с разработкой новых классов терапевтических средств — селективных ингибиторов сигнальных путей и генно-инженерных биологических препаратов. В настоящее время показано, что иммунопатофизиологический процесс запускается в организме путем презентации различных антигенов дендритными антиген-презентирующими клетками, что стимулирует образование и выброс Т-клетками IL12 и IL23, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции — Th-1 и Th-17. Последние начинают экспрессировать гены, ответственные за синтез и последующий выброс в ткани большого числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов воспалительного процесса. Так, Th-1 преимущественно стимулирует выработку IL-2, IFN-γ, TNF-a, играющих важную роль в генерации и поддержании воспалительного процесса. Th-17 вырабатывают IL21 и IL22 (обеспечивают защиту организма от разнообразных патогенов), а также IL17. Последний мощно стимулирует и способен оркестрировать процессы тканевого воспаления и индуцировать активацию и гиперпролиферацию кератиноцитов кожи. В свою очередь, сами кератиноциты в условиях тканевого воспаления обладают способностью усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в коже приводит к акантозу и нарушениям дифференцировки кератиноцитов эпидермиса [3–5].

Участие в патогенезе псориаза большого числа цитокинов, выступающих в качестве универсальных провоспалительных агентов, является важнейшим фактором для манифестации и поддержания системного иммунного воспалительного процесса в организме пациентов в целом. Помимо самих цитокинов (ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-17) маркерами системного иммунного воспаления в настоящее время принято также считать СРБ и другие острофазовые белки, адипокины, лептин, хемокины, VCAM-1, ICAM-1 [6]. Наличие коморбидных состояний, которые выявляются у лиц, страдающих данным дерматозом, значительно чаще, чем в популяции в целом, связывают именно с наличием в организме хронического иммунного воспаления [1, 7, 8].

В настоящее время к состояниям, коморбидным псориазу, принято относить артериальную гипертензию, сахарный диабет II типа, гиперлипидемию, ожирение, метаболический синдром, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, депрессию и тревожность. Установлено, что степень тяжести псориатического процесса, продолжительность заболевания и возраст пациентов являются важными факторами, определяющими частоту развития коморбидностей [1, 6–12]. При тяжелых формах дерматоза с большой площадью поражения кожи длительный (более 10 лет) псориатический анамнез, а также возраст старше 50 лет являются неблагоприятными факторами для развития коморбидных состояний. Следует обратить внимание, что псориатический артрит не является коморбидностью при псориазе, а представляет собой одно из его весьма часто встречающихся клинических проявлений.

Имеют ли данные о псориазе как системном процессе значение в практическом плане? Представляется, что, несомненно, они важны для понимания дерматологами своей важной роли в качестве специалистов, которые должны учитывать наличие коморбидных состояний при выборе того или иного вида терапии. Например, фотохимиотерапия не может быть рекомендована пациентам с сахарным диабетом; назначение циклоспорина больным с артериальной гипертензией является нецелесообразным. Более того, при оказании специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» специалистам необходимо занимать более активную позицию в плане взаимодействия с врачами других специальностей для подтверждения/исключения наличия заболеваний, являющихся коморбидными псориазу.

Однако если посмотреть на проблему более широко, то закономерно возникает вопрос о целесообразности проведения курсов топической и фототерапии пациентам с тяжелым псориазом, имеющим длительный анамнез заболевания, часто рецидивирующее течение и возможные поражения со стороны опорно-двигательного аппарата прогрессирующего характера. Очевидно, что такая терапевтическая стратегия не позволяет полноценно влиять на имеющийся в организме системный иммуновоспалительный процесс. Своевременное назначение препаратов системного действия (иногда в ранние сроки) в подобных случаях позволяет не только индуцировать ремиссию псориатического процесса на коже, но и предотвратить развитие либо уменьшить клинические проявления псориатического артрита и коморбидных заболеваний в организме больных.

В настоящее время цель лечения больных псориазом сводится к уменьшению клинических проявлений и частоты рецидивов заболевания; устранению патологических субъективных ощущений; улучшению качества жизни больного; снижению риска развития коморбидных заболеваний [2]. Высокий уровень доказательности в медицине (А, В) и накопленный огромный практический опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в течение последнего десятилетия во всем мире продемонстрировал их способность достигать указанных целей. Лекарственные препараты данной группы позволяют не только индуцировать ремиссию псориатического процесса, но и максимально ее пролонгировать [13].

При этом в последнее десятилетие динамическую оценку распространенности и тяжести псориатического процесса стало принятым проводить с помощью раз-

личных индексов, из которых наиболее широкое распространение получил наиболее универсальный из них индекс PASI. Оценку клинической эффективности у пациентов следует проводить в сроки 16–22 недели от начала системной терапии псориаза, в том числе с использованием генно-инженерных биологических средств (через 8 недель — для метотрексата) [14–16]. В соответствии с положениями Дельфийского консенсуса специалистов (2012) в случае уменьшения основных клинических проявлений псориаза (эритема, инфильтрация, шелушение, зуд) и площади поражения кожного покрова на 75 % и более (PASI75) проводимое пациенту лечение системными препаратами целесообразно продолжить [17, 18]. При ответе на терапию менее чем на 50 % (PASI50) необходимо пересмотреть стратегию проводимой терапии (произвести смену лекарственного средства, уменьшить интервалы между приемом/введением лекарственного средства; увеличить дозу применяемого лекарственного средства; использовать комбинацию лекарственных средств). Для генно-инженерных биологических препаратов из группы анти-TNF-α в ряде случаев целесообразно дополнительное назначение метотрексата с целью предотвращения возникновения «феномена ускользания терапевтического эффекта», связанного с образованием нейтрализующих аутоантител к биологическому агенту. Очевидно, что пересмотр стратегии терапии может провести к ухудшению профиля «польза/риск» и способствовать возникновению более частых нежелательных явлений терапии. В случаях терапевтического ответа, соответствующего значениям PASI5175, приемлемыми являются оба подхода. Ключевыми для принятия решения в таких случаях являются показатели качества жизни пациента и ряд иных факторов (локализация элементов кожной сыпи; наличие зуда). При этом при наличии псориаза «проблемных локализаций» (волосистая часть головы, лицо, ладони/подошвы, складки, гениталии/перианальная область), а также при значениях индекса качества жизни DLQI ≥ 5 терапевтический подход следует изменить по принципам, описанным выше.

С приходом в терапию псориаза первых ингибиторов ФНО-α и несколько позже — ингибитора IL12/23 стало возможным достижение 75-процентного уменьшения площади и тяжести псориатических поражений кожи (PASI75) у большинства пациентов со среднетяжелыми и тяжелым псориазом [19]. В последние годы с появлением анти-IL17 генно-инженерных биологических препаратов впервые стали говорить о возможности достижения в условиях реальной клинической практики новых целей — PASI90 и даже PASI100 — у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Помимо таргетного действия на ключевой патогенетический агент IL17, несколько лекарственных препаратов из данной группы обладают способностью длительное время удерживать терапевтический ответ PASI90, а также демонстрируют высокую «выживаемость» терапии, приемлемую безопасность, низкую иммуногенность и высокую приверженность пациентов к терапии [20–26]. В настоящее время в России для применения у пациентов с псориазом зарегистрирован только один ингибитор IL17 — секукинумаб. В Европе и США разрешение на применение у пациентов с псориазом имеют еще 2 препарата: ингибитор IL17 — иксекизумаб и блокатор рецептора IL17 бродалумаб. Завершает программу клинических испытаний в терапии псориаза отечественный ингибитор IL17 нетакимаб (BCD-085) [27–31].

Почти полное и полное очищение кожи, площадь пораженной поверхности ≤ 1 %, длительное удержание достигнутого ответа — те амбициозные, но вполне реальные результаты, которые можно ожидать сегодня в терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом от выходящих в клиническую практику препаратов моноклональных антител к IL17 [32–33].

Затрагивая тему полного очищения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, нельзя оставить без внимания и такой крайне важный аспект заболевания, как качество жизни пациента с псориазом. Улучшение качества жизни пациента декларируется как одна из ключевых целей в терапии псориаза различными национальными и международными рекомендациями [2, 34, 35]

Согласно данным клинических исследований различных препаратов в терапии псориаза прослеживается четкая корреляция между частотой клинического ответа со стороны кожи (PASI75/PASI90) и улучшением качества жизни пациентов, в частности достижением DLQI, равного 0–1 [20, 21, 36–38] (табл. 1).

Достижение состояния, когда заболевание не оказывает влияния на качество жизни пациента, соответствующее ответу по индексу DLQI = 0–1, у многих пациентов с тяжелым псориазом представляет собой даже более сложную задачу, чем полное очищение кожи от проявлений псориаза. Причиной тому считается выраженная стигматизация пациентов, отсутствие веры в любую предлагаемую терапию. Тем важнее у таких пациентов с низким качеством жизни, обусловленным тяжелым псориазом, применять препараты, демонстрирующие быстрый выраженный ответ как со стороны кожи, суставов, так и коморбидных состояний.

Возможно, что в ближайшее время нас ждет пересмотр существующих в мире подходов к лечению и формирование новых целей в терапии псориаза. Пока же в повседневной клинической практике мы продолжаем использовать результаты Дельфийского консенсуса для регулярной оценки эффективности проводимой терапии псориаза и принятия решения о продолжении лечения либо его замене.

Таблица 1. Частота достижения ответа PASI75, PASI90 и DLQI = 0-1 по данным различных клинических исследований биологических препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом
Table 1. Frequency of achieving PASI75, PASI90 and DLQI = 0-1, according to various clinical studies of biological preparations in patients with moderate and severe psoriasis.

Индекс	Иксекизумаб [22]	Секукинумаб [21]	Устекинумаб [36]	Инфликсимаб [37,38]
PASI75	82,6 %	81,6 %	66,7 %	88 %
PASI90	64,6 %	59,2 %	42,3 %	57 %
DLQI 0-1	66,2 %	58,8 %	55,3 %	40 %

Несмотря на очевидные преимущества генно-инженерных биологических препаратов, весьма широкие показания для их использования при псориазе (наличие среднетяжелых или тяжелых форм заболевания или псориаза «проблемных» локализаций; наличие прогрессирующего псориатического артрита; неэффективность цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, а также методов фототерапии), их применение в условиях реальной клинической практики по-прежнему крайне ограничено. На этом фоне большой интерес для практических врачей представляет появление оригинального генно-инженерного биологического препарата BCD-085, созданного компанией BIOCAD (Россия).

BCD-085 — отечественный генно-инженерный биологический препарат, содержащий оригинальное рекомбинантное высоко гуманизированное моноклональное антитело против IL17, разработанное компанией BIOCAD.

На доклиническом этапе разработки BCD-085 было установлено, что нетакимаб с высокой аффинностью связывается с IL17 человека, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в тестах *in vitro* и уменьшает активность воспалительного процесса, не токсичен, демонстрирует отсутствие значимого количества агрегатов, примесей ДНК и белков продуцента, бактериальных эндотоксинов [39–41].

В клиническом исследовании I фазы, проведенном на здоровых добровольцах, при использовании всех исследуемых доз препарат BCD-085 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Явлений токсичности, связанных с дозой нетакимаба, зафиксировано не было. Показатели фармакокинетики: площадь под кривой «концентрация — время» AUC_{0-1344} (от момента введения препарата до 1344 ч — 57 день после введения) и $AUC_{0-\infty}$ (от момента введения препарата до бесконечности), Cmax (максимальная концентрация моноклонального антитела против ИЛ-17 в сыворотке крови) и AUMC (суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата в организме) характеризовались доза-зависимостью, т.е. нарастали с увеличением дозы вводимого препарата. Период полувыведения BCD-085 составил 15–22 дня [39, 40].

Опубликованы результаты международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата BCD-085 больным среднетяжелым и тяжёлым бляшечным псориазом BCD-085-2 [39]. В данном исследовании участвовало 120 больных вульгарным псориазом со стабильным течением на протяжении 6 месяцев или более до включения в исследование, имевших на этапе скрининга BSA ≥ 10 %; PASI ≥ 12 баллов; sPGA ≥ 3 баллов. В рамках данного протокола была изучена эффективность различных доз BCD-085 — 40, 80 и 120 мг в сравнении с плацебо. Установлено, что во всех исследуемых дозах BCD-085 обладал статистически достоверным превосходством над использованием плацебо у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Через 12 недель проведенной терапии значений PASI75 удалось достичь у 80 % пациентов, получавших исследуемый препарат в дозе 40 мг; соответственно у 83,33 % — 80 мг и у 92,86 % — 120 мг ($p < 0,001$). Снижение величин индекса PASI на 90 % в вышеназванные сроки констатировали у 66,67 % лиц, получавших BCD-085 в дозе 40 мг; у 60 % — 80 мг; у 78,57 % — 120 мг. При этом каждый пятый пациент в группе BCD-085 120 мг достиг ответа PASI90 уже через месяц от начала терапии препаратом, каждый второй — через 2 месяца и 4 из 5 пациентов — к 12 неделе терапии.

Данные, полученные на 12 неделе клинического исследования 2 фазы препарата BCD-085 в терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, позволяют предположить, что отечественный препарат BCD-085 сможет обеспечить сопоставимый с другими ингибиторами IL17 (секукинумабом, иксекизумабом) ответ. В таблице 2 представлена частота достижения ответа по индексам PASI75 и PASI90 согласно данным клинических исследований III фазы для препаратов иксекизумаб и секукинумаб и II фазы для препарата BCD-085. Если результаты исследования 3 фазы подтвердят высокую эффективность BCD-085, то последнее обстоятельство будет представляться чрезвычайно важным не только для иллюстрации высокой терапевтической эффективности BCD-085 на этапе проведения индукционной терапии, но и для понимания того, что в условиях реальной клинической практики назначение данного лекарственного препарата не приведет к появлению большого числа пациентов — первичных «неответчиков» на терапию.

Динамика индекса NAPSI, отражающего распространенность и тяжесть псориатических ониходистрофий, позволяет говорить о возможности эффективной коррекции последних с использованием BCD-085. Об этом свидетельствует установленная положительная динамика по индексу NAPSI, которая фиксировалась у всех групп наблюдавшихся больных псориазом. Однако достоверное превосходство в сравнении с плацебо через 12 недель лечения препаратом было зафиксировано в группах лиц, получавших 80 мг и 120 мг BCD-085 (уменьшение NAPSI в этих группах составило соответственно 43,42 и 73,08 %; $p = 0,008$ и $p = 0,006$ соответственно).

При оценке безопасности проведенной терапии BCD-085 в исследовании BCD-085-2 продемонстрировано, что число нежелательных явлений в группах лиц, получавших BCD-085, соответствовало группе плацебо. Наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и нейтропения легкой степени тяжести. Повышения активности АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансферазы носили транзиторный характер и наиболее часто регистрировались у пациентов, получавших 80 мг препарата. Не было выявлено ни одного случая досрочного выбывания участников из данного клиниче-

Таблица 2. Непрямое сравнение терапевтического ответа со стороны больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 недель
Table 2. Indirect comparison of the therapeutic response from psoriasis patients within the period with 12 weeks using the PASI index

Индекс	Иксекизумаб [22]	Секукинумаб [23]	BCD-085 [39*]
PASI75	82,6 %	81,6 %	92,9 %
PASI90	64,6 %	59,2 %	78,6 %

*Примечание. Препарат BCD-085 (МНН:нетакимаб) в настоящее время в России не зарегистрирован. Для препарата BCD-085 представлены данные клинического исследования II фазы, для остальных препаратов — данные клинических исследований III фазы.
* Note. BCD-085 (INN:netakimab) is currently not registered in Russia. For BCD-085, the data on the clinical studies of phase II are presented; for other drugs — those of the phase III.

ского исследования по причине нежелательных явлений, а также ни одного случая обнаружения связывающих антител.

Таким образом, в рамках клинического исследования BCD-085-2 было установлено, что лекарственный препарат BCD-085 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом достоверно продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность. Его применение в сроки до 12 недель сопровождалось быстрым терапевтическим ответом в виде уменьшения тяжести и распространенности псориаза у пациентов. Все изучаемые дозы анализируемого средства достоверно превосходили плацебо по терапевтическому ответу, однако доза BCD-085 120 мг явилась оптимальной как по эффективности, так и по безопасности. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Очевидно, что результаты исследования 3 фазы, а также последующее использование BCD-085 в условиях реальной клинической практики в ближайшие годы позволит получить более развернутые сведения не только об эффективности и безопасности препарата при псориазе в целом, но и возможностях его применения при отдельных клинических формах дерматоза, а также влиянии препарата на течение коморбидных состояний, связанных с системным иммуно-ассоциированным процессом в организме пациентов.

Выводы

Эволюция представлений о псориазе как о патологии с поражением только кожного покрова до современного состояния проблемы, рассматривающая дерматоз в качестве системного иммуновоспалительного процесса, требует пересмотра терапевтической стратегии в отношении лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, непрерывно рецидивирующим течением и наличием коморбидных состояний. Назначение долгосрочного лечения, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов, таким пациентам является теоретически обоснованным и позволяющим контролировать течение псориаза.

Первый отечественный оригинальный генно-инженерный биологический препарат BCD-085 представляет собой перспективное современное средство для лечения больных со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Препарат демонстрирует быстрый и высокий терапевтический ответ по индексам PASI75, PASI90, PASI100 и sPGA в течение первых 12 недель терапии.

BCD-085 обладает благоприятным профилем безопасности и отсутствием значимой с клинической точки зрения иммуногенности.

Литература/References

1. Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26 Suppl 2:1–2.
2. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Чикин В.В., Бакулев А. Л., Хобейш М. М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Znamenskaj L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Khobeych M. M. et al. Psoriasis. In: Federal clinical guidelines. Dermatovenerology, 2015: Diseases of the skin.Sexually transmitted infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Delovoyexpress, 2016. P. 415–470. (In Russ.)]
3. Bovenschen H. J., Vande Kerkhof P. C., Van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. Journal of Investigative Dermatology. 2011;131:1853–1860. ü
4. Nestle F., Kaplan D. H., Barcer J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361:496–509.
5. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells. Annu Rev Immunol. 2009;27:485–517.
6. Pirro M., Stingeni L., Vaudo G., Mannarino M. R., Ministrini S., Vonella M. et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. Eur J PrevCardiol. 2015;Aug 22(8):1027–1035.
7. Dauden E., Blasco A. J., Bonanad C., Botella R., Carrascosa J. M., González-Parra E. et al. Position Statement for the Management of Comorbidities in Psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;Jul 10. DOI: 10.1111/jdv.15177
8. Daudén E., Castañeda S., Suárez C., García-Campayo J., Blasco A. J., Aguilar M. D. et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. Actas Dermosifiliogr. 2012 Jan;103 Suppl 1:1–64.
9. Dowlatshahi E. A., Wakkee M., Arends L. R., Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1542–1551.
10. Aleem D., Tohid H. Pro-inflammatory Cytokines, Biomarkers, Genetics and the Immune System: A Mechanistic Approach of Depression and Psoriasis. Rev Colomb Psiquiatr. 2018 Jul — Sep;47(3):177–186.
11. Polic M. V., Miskulin M., Smolic M., Kralik K., Miskulin I., Berkovic M. C. et al. Psoriasis Severity-A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2018 Jul 13;15(7).
12. Salunke A. S., Nagargoje M. V., Belgaumkar V. A., Tolat S. N., Chavan R.B. Association of Metabolic Syndrome in Chronic Plaque Psoriasis Patients and their Correlation with Disease Severity, Duration and Age: A Case Control Study from Western Maharashtra. J ClinDiagn Res. 2017 Aug;11(8):WC06–WC10.
13. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;(5):32–38. [Bakulev A. L. Strategy “treat to target” for patients with psoriasis. Relevant issues to biological therapy persistence. Vestnik dermatologii I venerologii. 2016;(5):32–38. (In Russ.)]
14. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1–10.
15. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26 Suppl 2:12–20.
16. Oji V., Luger T. A. The skin in psoriasis: assessment and challenges. Clin Exp Rheumatol. 2015 Sep–Oct;33(5 Suppl 93):S14–19.
17. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. Dermatol Ther (Heidelb). 2012 Dec;2(1):1. Epub 2012 Mar 17.
18. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part. 2. Dermatol Ther (Heidelb). 2012 Dec;2(1):2. Epub 2012 Mar 30.
19. Krueger G., Callis K. Potential of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Arch Dermatol. 2004;140(2):218–225. DOI: 10.1001/archderm.140.2.218
20. Bovenschen H. J., Van de Kerkhof P. C., Van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. Journal of Investigative Dermatology. 2011;131:1853–1860.
21. Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med. 2014;371:326–338.
22. Gordon K. B., Blauvelt A., Papp K. A., Langley R. G., Luger T., Ohtsuki M. et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345–356.
23. Griffiths C. E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A. et al. Comparison ofixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015 Aug8;386(9993):541–551.
24. Reich K., Pinter A., Lacour J. P., Ferrandiz C., Micali G., French L. E. et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):1014–1023.
25. Bilal J., Berlinberg A., Bhattacharjee S., Trost J., Riaz I. B., Kurtzman D. J. B. Asystematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin(IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaquepsoriasis. J Dermatolog Treat. 2018 Mar 28:1–10.
26. Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318–1328.
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козэнтикс®, ЛП 003715-070716. http://grls.rosminzdrav.ru/ [Instruction on the use of the medicinal preparation Cosentyx® LP 003715-070716. http://grls.rosminzdrav.ru/ (In Russ.)]
28. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125521s004lbl.pdf
29. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761032Orig1s000Lbl.pdf
30. Kyntheum® Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_en.pdf
31. Taltz® Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf
32. Strober B. et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(1):77–82.e7.
33. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. Published online Nov. 28, 2016. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.017
34. Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R. Methods Report: European S3. Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris — update 2015 — EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:e1–e22. DOI: 10.1111/jdv.13353
35. Smith C. H. T., Jabbar-Lopez Z. K., MacMahon E. et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol. 2017;177:628–636. DOI: 10.1111/bjd.15665
36. Papp K. A. 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). The Lancet. 2008;371(9625):1675–1684.
37. Reich K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial. The Lancet. 2005;366(9494):1367–1374.
38. Feldman S. R., Gordon K. B., Bala M., Evans R., Li S., Dooley L. T. et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2005;152:954–960. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06510.x
39. Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Бакулев А. Л., Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артемьева А. В. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 — оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):52–63. [Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Kubanov A. A., Karamova A. E., Artem’eva A. V. et al. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;(5):52–63. (In Russ.)]
40. Ekimova V., Ulitin A., Evdokimov S. et al. High Affinity Anti-IL-17A Monoclonal Antibody. Poster presentation. PEGS 2015. Unpublished data.
41. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Усачева Ю. В., Черняева Е. В., Устюгов Ю. Ю., Улитин А. Б. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201–210. [Nasonov E. L., Mazurov V. I., Usacheva Yu. V., Chernyaeva E. V., Ustyugov Yu. Yu., Ulitin A. B. et al. Developments of Russian original biological agents for the threatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):201–210. (In Russ.)]

Информация об авторе

Андрей Леонидович Бакулев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: al_ba05@mail.ru

Information about the author

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.)., Prof., Head of Department, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: al_ba05@mail.ru

ДЛЯ ЗАМЕТОК