

# Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией

Л. С. Круглова, д.м.н., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>  
А. А. Хотко, к.м.н., зам. главврача по медицинской части<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

## Choice of first-line genetically engineered biological drugs for moderate and severe psoriasis in patients with comorbid pathology

L.S. Kruglova, A.A. Hotko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow,  
Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar; Russia

### Резюме

Изучение иммунопатогенеза привело к разработке новых методов терапии псориаза средней и тяжелой степени. Ингибиторы фактора некроза опухоли, блокаторы ИЛ-17, ИЛ-12/-23, ИЛ-23 интегрированы в схемы терапии распространенных форм псориаза. Результаты клинических исследований и реальной практики показали высокую эффективность и хороший профиль безопасности биологических препаратов при псориазе, однако вопросы дифференцированного применения, в том числе в зависимости от коморбидной патологии, требуют дальнейшего изучения. Принятие клинических решений должно проводиться с учетом наиболее рационального подхода, а также преимуществ и ограничений применения генно-инженерных препаратов. В статье обсуждаются рекомендации относительно выбора биологической терапии первой линии для пациентов с псориазом и различными сопутствующими заболеваниями и факторами, связанными с пациентом. Представлены данные об эффективности и безопасности применения препарата некакимаб у пациентов с псориазом и коморбидной патологией.

Ключевые слова: псориаз, среднетяжелое и тяжелое течение, псориатический артрит, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, блокатор интерлейкина-17А, некакимаб.

### Summary

The study of immunopathogenesis has led to the development of new methods of therapy for moderate-to-severe psoriasis. Tumor necrosis factor inhibitors, blockers of IL-17, IL-12/-23, IL-23 are integrated into the therapy regimens for common forms of psoriasis. The results of clinical studies and real practice have shown high efficacy and a good safety profile of biological agents in psoriasis, however, the issues of differentiated use, including depending on comorbid pathology, require further study. Clinical decision-making should be carried out taking into account the most rational approach, as well as taking into account the advantages and limitations of the use of genetically engineered drugs. This article discusses recommendations regarding the choice of first-line biological therapy for patients with psoriasis and various comorbidities and patient-related factors. In addition, the article presents data on the efficacy and safety of using the original IL-17 inhibitor netakimab in patients with psoriasis and comorbid pathology.

Key words: psoriasis, moderate-to-severe and severe course, psoriatic arthritis, cardiovascular diseases, chronic heart failure, interleukin-17A blocker, netakimab.

### Актуальность проблемы

Псориаз – хроническое иммунопосредованное кожное заболевание, которым страдает около 2% населения планеты [1]. Псориаз связан с сопутствующими заболеваниями, включая значительно повышенный риск развития гипертонии, сахарного диабета второго типа, гиперлипидемии, метаболического синдрома [2, 3], сердечно-сосудистых событий, воспалительных заболеваний кишечника, тревожно-депрессивных состояний [4]. Хроническое системное воспаление и образ жизни пациента потенциально могут объяснить ассоциации между псориазом и коморбидными заболеваниями [2–4].

ИЛ-23 является главным регулятором пути Th17 и необходим как для пролиферации, так и созрева-

ния Th17 [5]. Субпопуляция клеток Th17 уникальна, поскольку отличается от дифференцировки Th1- и Th2-клеток. Наивные (то есть не имевшие контакта с антигеном) CD4<sup>+</sup> Т-клетки трансформируются в Th17 в ответ на стимуляцию цитокинами ИЛ-1b, ИЛ-6, TGF-β (трансформирующий фактор роста β) и ИЛ-21 [6, 7]. На этой стадии Th17 экспрессируют ИЛ-17 и рецептор к ИЛ-23, который необходим для окончательной дифференцировки клеток [8, 9]. Семейство цитокинов ИЛ-17 включает в общей сложности шесть гомодимерных цитокинов, от ИЛ-17А до ИЛ-17F. В патогенезе псориаза важными являются ИЛ-17А, ИЛ-17F и гетеродимер ИЛ-17А/Е, поскольку они действуют на кератиноциты и их уровень повышается в пределах псориатических

поражений. Ведущую роль играет ИЛ-17А, так как имеет множество мишеней, включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, хондроциты, фибробласты и моноциты [8, 10]. Считается, что ИЛ-17А увеличивает экспрессию дефензинов и кателицидина в кератиноцитах, которые участвуют во врожденном иммунном ответе [9, 11]. Этот цитокин также привлекает и активирует нейтрофилы, ингибирует апоптоз нейтрофилов и увеличивает ангиогенез [12]. Кроме того, ИЛ-17А действует синергетически с ФНО-α, увеличивая ответ кератиноцитов на воспалительные цитокины [13].

Роль ИЛ-17А при псориазе была выяснена в исследованиях, где были обнаружены более высокие уровни ИЛ-17А в сыворотке крови и псориатических очагах у пациентов с псо-

риазом по сравнению с контрольной группой [14, 15]. В данном исследовании описали корреляцию между уровнями ИЛ-17А и тяжестью заболевания. У пациентов с генерализованным pustuleзным псориазом наблюдались самые высокие сывороточные уровни ИЛ-17А [16]. Клинические исследования, в которых изучено блокирование ИЛ-17А, доказывают его важность в патогенезе псориаза и ПсА [17].

В настоящее время арсенал методов для лечения псориаза средней и тяжелой степени включает системные базисные препараты (метотрексат, ацитретин, циклоспорин), таргетную генно-инженерную терапию и блокаторы внутриклеточных сигналов. Разработка и внедрение в клиническую практику биологических препаратов, в том числе ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), ингибитора интерлейкинов 12/23 (ИЛ-12/-23), ингибиторов интерлейкина 17А (ИЛ-17А) и нового класса ингибиторов интерлейкина-23 (ИЛ-23), изменило наше видение возможностей не только достижения конечных целей в виде полного (практически полного) очищения кожи, но и возможности долгосрочного контроля над заболеванием и системным воспалительным процессом. Безусловно, не существует универсального препарата, который подходил бы всем пациентам, в связи с чем врач должен подбирать индивидуальные схемы лечения с учетом сопутствующих соматических заболеваний и факторов, связанных с пациентом.

В 2019 году в РФ зарегистрирован для применения нетакимаб (Эфлейра), который является инновационным препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. Нетакимаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1 против ИЛ-17А с модифицированными CDR-областями и Fc-фрагментом. Нетакимаб показал высокую эффективность в лечении псориаза, более 80 % пациентов достигли PASI 75 и sPGA 0–1 (почти чистой и чистой кожи) к 12-й неделе лечения. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность [18]. Другое исследование также показыва-

ет, что Нетакимаб является современным средством для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза. Препарат демонстрирует высокий терапевтический ответ по индексам PASI 75, PASI 90, PASI 100 и sPGA в течение года непрерывного применения, характеризуется благоприятным профилем безопасности и практически полным отсутствием иммуногенности [19]. Проведено клиническое исследование препарата нетакимаб в терапии ПсА, продемонстрировавшее его высокую эффективность в отношении всех ключевых проявлений псориатического артрита [20].

### Псориатический артрит

Распространенность псориатического артрита (ПсА) составляет 11–40% среди пациентов с псориазом кожи [21, 22]. Воспаление суставов может привести к структурным повреждениям, значительным функциональным нарушениям и инвалидности. Основным вопросом является поздняя диагностика ПсА. В этом плане важно проводить скрининг псориатического артрита врачами дерматологами. Для этого необходим не только целенаправленный сбор жалоб, но и использование разработанных тестов, заполняемых самим пациентом, например, тест Pest [23] или универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний [24]. В то же время раннее назначение биологических препаратов для предотвращения необратимого повреждения суставов является привлекательной стратегией тактики ведения пациентов с псориазом. Имеются данные об эффективности блокаторов ФНО- $\alpha$  (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) в отношении ингибирования рентгенологической прогрессии суставных повреждений при уже развившемся ПсА. Так, в рандомизированном клиническом исследовании адалимумаб замедлял рентгенологическое прогрессирование ПсА на 24-й неделе [25]. При применении этанерцепта отмечалось значительное улучшение симптомов утренней скованности, снижение отечности суставов и активности ПсА, что подтверждалось динамикой клинических индексов и данными рентгенологического исследования [26]. На фоне

терапии инфликсимабом наблюдалась выраженная положительная динамика в виде подавления рентгенологического прогрессирования ПсА [27]. При этом следует отметить, что эффективность различных препаратов ингибиторов ФНО- $\alpha$  при ПсА сопоставима [28], однако они умеренно эффективны в отношении кожных проявлений псориаза, и при их применении часто формируется вторичная неэффективность или «ускользание» эффекта [29]. Вопросы безопасности ингибиторов ФНО- $\alpha$ , особенно после появления новых классов ГИБП, в ряде клинических ситуаций ограничивают их применение.

Ингибиторы ИЛ-17 при ПсА рассматриваются как препараты выбора первой линии терапии или при неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Имеются данные о высокой эффективности представителей данного класса ГИБП при ПсА – секукиумаба [30], бродалумаба [31], иксекиумаба [32].

Как альтернатива при неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  или ИЛ-17 может рассматриваться устекиумаб [33], хотя данный препарат более эффективен в отношении кожных высыпаний и показания для его назначения – распространенные высыпания на коже в сочетании с ПсА умеренной степени тяжести.

Таким образом, при наличии у пациента псориаза гладкой кожи (среднетяжелый и тяжелый псориаз) и ПсА любой степени тяжести наиболее целесообразно назначать препараты из группы блокаторов ИЛ-17. При наличии тяжелого артрита и тяжелого псориаза предпочтительны ингибиторы ФНО- $\alpha$ . И наоборот, если артрит легкий, а псориаз распространенный, устекиумаб может быть препаратом выбора [34].

### Кардиоваскулярные заболевания

Псориаз и ПсА являются факторами риска развития серьезных кардиоваскулярных нарушений. Выявлено повышение стандартного показателя смертности больных ПсА и псориазом по сравнению с общей популяцией, при этом основными причинами летальных исходов (36,2 %) являлись сердечно-сосудистые заболевания. В масштабных клинических иссле-

Таблица  
Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Абс. число пациентов	Процент общего числа пациентов
Мужчины	16	61,5
Женщины	10	38,5
Длительность заболевания более 10 лет	18	69,2
Количество обострений в год более 3 (период: год до включения в исследование)	26	100,0
Отягощенный анамнез по псориазу	11	42,3
Отягощенный анамнез по ПсА	2	7,7
Вульгарный псориаз	26	100
Поражение волосистой части головы	23	88,5
Поражение ладоней и подошв	15	57,7
Инверсный псориаз	7	26,9
Псориатическая ониходистрофия	19	73,1
Псориатический артрит	14	53,8
Атеросклероз	11	42,3
Гипертоническая болезнь I степени тяжести	22	84,6
1–2-й класс ХСН по шкале NYHA	16	61,5
Применение базисных препаратов (метотрексат, ацитретин, циклоспорин) в анамнезе	21	80,8
Применение методов фототерапии в анамнезе	17	65,4
Применение биологических препаратов в анамнезе	3	11,5

дованиях с выборкой более 3 тысяч пациентов с ПсА выявлено, что атеросклероз встречается в 1,4 раза чаще, ИБС – в 1,3 раза, заболевания, связанные с нарушением периферического кровообращения – в 1,6 раза, сахарный диабет второго типа – в 1,5 раза, гиперлипидемия – в 1,2 раза, артериальная гипертензия – в 1,3 раза, чем в среднем по популяции [35]. У половины пациентов с псориазом и ПсА у выявляют метаболический синдром, нарушения ритма сердца, субклинический атеросклероз в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение артериальной ригидности, дисфункцию эндотелия магистральных артерий, стеноз аортального клапана [36, 37, 38].

Согласно современным рекомендациям по тактике ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) следует избегать применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов с классом 3 и 4 ХСН по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В исследовании АТТАСН было показано, что высокие дозы инфликсимаба (10 мг/кг) у данной категории пациентов продемон-

стрировали ухудшение клинического состояния, о чем свидетельствовало увеличение смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности по сравнению с плацебо [39]. Более того, ряд сообщений продемонстрировали впервые возникшую ХСН и обострение ХСН у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  [40]. Для пациентов с 1-м и 2-м классами ХСН ингибиторы ФНО- $\alpha$  следует назначать с осторожностью и отменять при появлении новых симптомов или обострения болезни, перед лечением следует провести эхокардиограмму и, если фракция выброса ниже 50%, ингибитор ФНО- $\alpha$  не назначать [41]. Высокий профиль безопасности ингибитора ИЛ-12/23 [42] или ингибиторов ИЛ-17 [43] позволяет рассматривать их как препараты выбора у пациентов с ХСН.

#### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов с тяжелым псориазом (PASI > 20 баллов), диагностированным псориатическим артритом и сопутствующей соматической патологией. Длительность заболевания

в среднем составила  $12,7 \pm 2,3$  года. Средний возраст пациентов составил  $41,2 \pm 3,7$  года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Все пациенты получали терапию генно-инженерным препаратом натакимаб (Эфлейра). Его вводили в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл, каждая доза вводится раз в неделю на 0-й, 1-й и 2-й неделях, затем раз каждые четыре недели. Перед назначением препарата пациенты прошли обследование в соответствии с клиническими рекомендациями при назначении биологической терапии (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, исследование на туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис), а также были проконсультированы ревматологом (УЗ-, рентгенологическое исследование) и кардиологом (ЭКГ). Так как у всех пациентов данной выборки наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, мониторинг безопасности проводился совместно с кардиологом с применением ЭКГ и функциональных тестов (шкала NYHA). Градация по шкале NYHA: ФК I – у пациента нет ограничения физической активности, привычные нагрузки не вызывают патологических симптомов (слабости, одышки, давящих болей, сердцебиения); ФК II – ограничение нагрузок оценивается как умеренное, признаков патологии в покое не наблюдается, но выполнение обычной физической нагрузки становится невозможным из-за возникающих сердцебиения, одышки, ангинозных болей, чувства дурноты; ФК III – выраженное ограничение нагрузок, симптомы купируются только в покое, а выполнение даже меньших, чем обычно, физических нагрузок провоцирует появление клинических признаков болезни (слабость, стенокардия, одышка, перебои в работе сердца); ФК IV – неспособность переносить даже малейшие (бытовые) физические нагрузки, то есть нетолерантность к ним, дискомфорт и патологические симптомы вызывают такие действия, как умывание, бритье и т.д. Также признаки сердечной недостаточности или давящие загрудинные боли могут возникать в покое.

В исследовании у пациентов диагностировалась артериальная гипертензия I степени тяжести, у 16 наблюдалась ХСН 1–2-го класса по шкале NYHA. По рекомендациям кардиолога пациентам назначались диета и антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов).

В работе использовались клинические методы, включающие индекс PASI (индекс тяжести и распространенности псориаза), NAPSИ (индекс тяжести псориазического поражения ногтей) и ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). Анализ и обработка статистических данных выполнялись на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и VMDP для IBM PC.

### Результаты исследования

Для оценки эффективности применения нетакимаба больные были разделены на две группы: пациенты с псориазом ( $n = 12$ ) и пациенты с псориазом и диагностированным псориазическим артритом ( $n = 14$ ). Через 2 месяца терапии индекс PASI снизился на 68,0% у пациентов с изолированным поражением кожи и на 65,9% у пациентов с псориазом и Пс А. Через 4 месяца индекс PASI снизился на 83,2% у пациентов с изолированным поражением кожи и на 82,5% у пациентов с псориазом и Пс А. Через 6 месяцев индекс PASI снизился на 87,0% у пациентов с изолированным поражением кожи и на 88,1% у пациентов с псориазом и Пс А (рис. 1).

Следует отметить, что высокая эффективность и быстрая положительная динамика отмечались вне зависимости от локализации процесса (гладкая кожа, волосистая часть головы, ладони и подошвы, инверсные зоны). Аналогичные результаты наблюдались и в отношении клинических симптомов псориазической ониходистрофии: так, через 6 месяцев индекс NAPSИ в среднем снизился на 68,5% (с  $38,4 \pm 3,7$  до  $12,1 \pm 2,8$  балла при  $p < 0,01$ ) и на 68,1% у пациентов с псориазом и Пс А (с  $32,9 \pm 3,5$  до  $10,5 \pm 3,1$  балла при  $p < 0,01$ ).

Общая терапевтическая эффективность оценивалась в соответствии с количеством пациентов с дости-

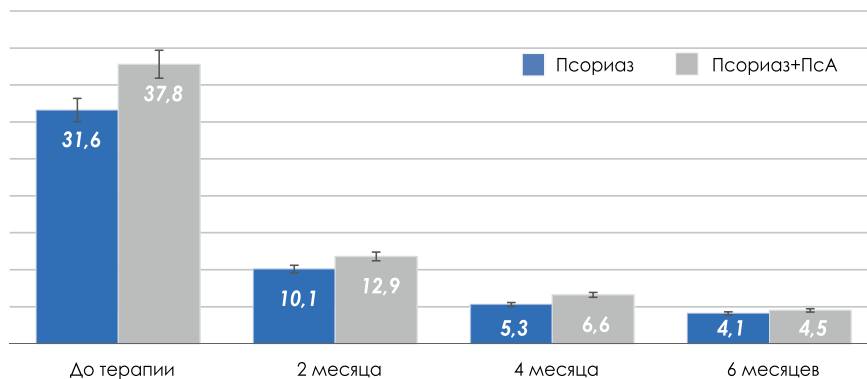


Рисунок 1. Сравнительные данные динамики индекса PASI, баллы у пациентов с псориазом до и через 2, 4, 6 месяцев терапии нетакимабом ( $p < 0,05$  для всех значений в сравнении с исходными данными).

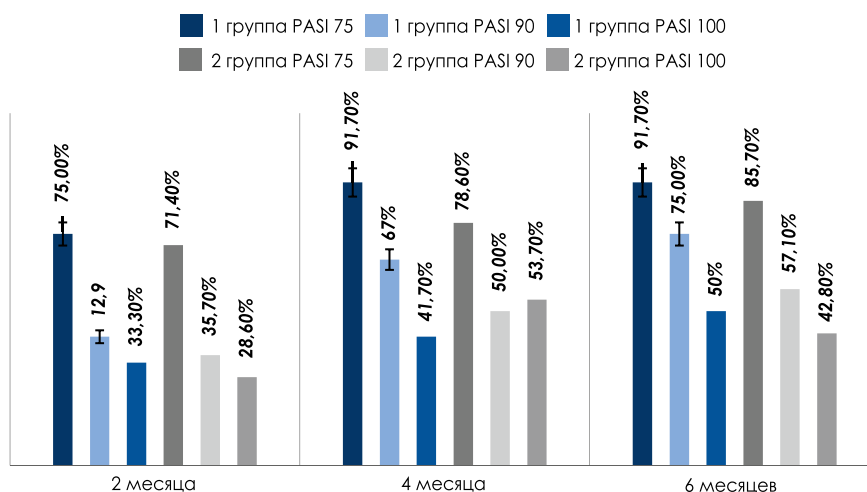


Рисунок 2. Количество пациентов с псориазом с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 2, 4, 6 месяцев терапии нетакимабом.

жением PASI 75, PASI 90, PASI 100. Среди пациентов с псориазом ( $n = 12$ ) количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 2 месяца составило 9 (75,0%), 5 (41,7%), 4 (33,3%) соответственно. Количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 4 месяца составило 11 (91,7%), 8 (66,7%), 5 (41,7%) соответственно. Через 6 месяцев количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 составило 11 (91,7%), 9 (75,0%), 6 (50,0%) соответственно (рис. 2).

Среди пациентов с псориазом и псориазическим артритом ( $n = 14$ ) количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 2 месяца составило 10 (71,4%), 5 (35,7%), 4 (28,6%) соответственно. Количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 4 месяца составило 11 (78,6%), 7 (50,0%), 5 (35,7%) соответственно. Через 6 месяцев количество больных с достижением PASI

75, PASI 90, PASI 100 составило 12 (85,7%), 8 (57,1%), 6 (42,8%) соответственно (рис. 2).

На фоне терапии нетакимабом пациенты отметили значительное улучшение качества жизни (рис. 3). Через 6 месяцев у пациентов с псориазом индекс ДИКЖ снизился на 85,4%, с псориазом и Пс А – на 81,7% (рис. 3).

Следует отметить, что на фоне применения нетакимаба не отмечались нежелательные явления, которые требовали бы отмены препарата. У пациентов с артериальной гипертензией не было отмечено изменений систолического и диастолического давления критического характера, также не было отмечено изменений на ЭКГ. При интерпретации данных функциональных тестов в соответствии со шкалой NYHA повышения степени ХСН не наблюдалось, что свидетельствует о возможности безопасного применения нетакимаба у данной категории пациентов.



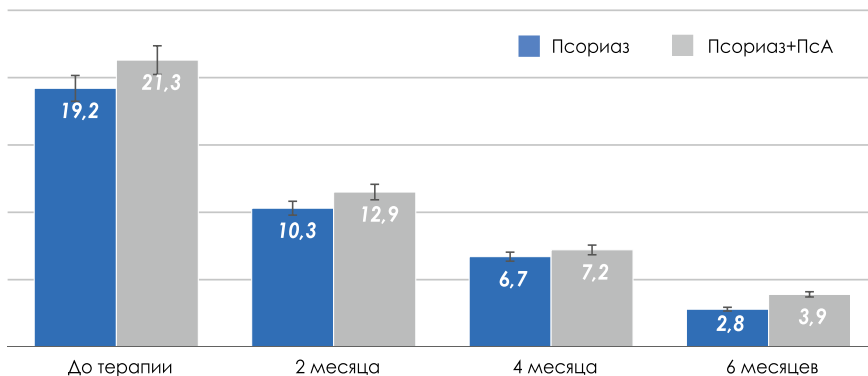


Рисунок 3. Сравнительные данные динамики индекса ДИКЖ, баллы у пациентов с псориазом на фоне терапии препаратом нетакимаб ( $p < 0,05$  для всех показателей в сравнении с исходными данными).

### Выводы

Нетакимаб – генно-инженерный препарат, действие которого направлено на блокаду ИЛ-17А, обладает высокой эффективностью в отношении клинических симптомов псориаза, в том числе с локализацией процесса на волосистой части головы, ладоней и подошв, в складках и аногенитальной области.

На фоне применения препарата нетакимаб отмечается выраженная положительная динамика в отношении псориазической ониходистрофии.

Нетакимаб может использоваться у пациентов с артериальной гипертензией I степени тяжести и 1-м и 2-м классами по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА).

### Список литературы

1. Потехаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориазическая болезнь. Москва, МДВ, 2014. 264 с.
2. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (10): 1173–9.
3. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011; 63 (1): 40–6.
4. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (3): 377–90.
5. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Current rheumatology reports*. 2007; 7 (9): 461–467.
6. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441 (7090). P. 235–238.
7. Mangan PR, Harrington LE, O’Quinn DB, et al. Transforming growth factor- $\beta$  induces development of the TH17 lineage. *Nature*. 2006; 441 (7090). P. 231–234.
8. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013; 133 (1). P. 17–26.
9. Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nature immunology*. 2009; 10 (12). P. 1245–49.

10. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130 (1). P. 145–154.
11. Kao CY, Chen Y, Thai P, et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J Immunol*. 2004; 173: 3482–91.
12. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nature reviews Drug discovery*. 2012; 11 (10). P. 763–776.
13. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131 (3). P. 677–687.
14. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine & growth factor reviews*. 2003; 14 (2). P. 155–174.
15. Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (9). P. 2175–2183.
16. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, et al. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Archiv Dermatol Res*. 2012; 304: 465–9.
17. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130 (1). P. 145–154.
18. Кубанов А. А., Бакулев А. А., Самцов А. В., Хайрудинов В. Р. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2). С. 15–28.
19. Бакулев А. А., Самцов А. В., Кубанов А. А., Хайрудинов В. Р. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext*. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (3). С. 54–64.
20. Коротсаева Т. В., Мазуров В. И., Лица А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. А., Самцов А. В., Хайрудинов В. Р., Еремеева А. В., Морозова М. А. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (5): 480–488.
21. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53 (4): 573.
22. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5795 members of the Nordic Psoriasis Associations. *Acta Dermatol Venereol*. 2002; 82 (2): 108–13.
23. Чамурлиева М. Н., Логинова Е. Ю., Коротсаева Т. В., Баткаев Э. А. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (6): 636–642.

24. Абдугалиева Д. И. и соавт. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуноспастительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018; 12 (3): 4–18.
25. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (10): 3279–89.
26. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006; 33 (4): 712–21.
27. van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (8): 2698–707.
28. Fenix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castano-Lara R, et al. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38 (4): 286–93.
29. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review // *BioDrugs*. Springer International Publishing. 2017. Vol. 31, N4. P. 299–316.
30. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386 (9999): 1137–46.
31. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014; 370 (24): 2295–306.
32. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10086): 2317–27.
33. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PUSM-MIT-1 and PUSMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (6): 1000–6.
34. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45 (5): 519–32.
35. Buckley C, Cavill C., Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol* 2010; 37: 2141–2144.
36. Gelfand J. M., Dommasch E. D., Shin D. B. et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (10): 2411–2418.
37. Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296 (14): 1735–1741.
38. Lin H. W., Wang K. H., Lin H. C. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (3): 495–501.
39. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3133–40.
40. Kwon HJ, Cote TR, Cluffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003; 138 (10): 807–11.
41. Desai HS, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res*. 2006; 20 (4): 757–90.
42. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013; 168 (4): 844–54.
43. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 345–56.

**Для цитирования:** Круглова Л. С., Хотко А. А. Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией. *Медицинский алфавит*. 2020; (24): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-18-22>.

**For citation:** Kruglova L. S., Hotko A. A. The choice of first-line genetically engineered biological drugs for moderate and severe psoriasis in patients with comorbid pathology. *Medical alphabet*. 2020; (24): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-18-22>.

