

Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23p19 рيسانкизумабом

О.В. Жукова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Н.Н. Потеев^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. В Российской Федерации отмечается тенденция к росту заболеваемости псориазом и увеличению частоты встречаемости тяжелых, атипичных и резистентных к терапии клинических форм псориаза. В связи с этим регистрируются случаи ранней инвалидизации пациентов и ухудшения качества их жизни, что определяет медицинскую и социальную значимость данного заболевания. В последние годы достигнуто более глубокое понимание патогенеза псориаза, особенно роли Т-хелперных клеток 17, роли цитокина ИЛ-23 в развитии заболевания, что привело к разработке новых классов биологических препаратов, с появлением которых лечение псориаза претерпело значительные изменения, стало более эффективным, безопасным и удобным для пациентов. С каждым годом проходят клинические испытания и получают одобрение новые биологические препараты, среди которых ингибитор интерлейкина-23 рيسانкизумаб, являющийся безопасным и эффективным препаратом лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени и псориатического артрита у взрослых пациентов. Ингибиторы интерлейкина-23 требуют менее частого приема, чем ингибиторы интерлейкина-17, и могут иметь более благоприятный профиль безопасности без повышенного риска развития кандидоза или воспалительного заболевания кишечника. В целом эти высокоэффективные лекарства вносят свой вклад в повышение долгосрочной эффективности терапии псориаза за счет разрешения кожных поражений и суставных проявлений, а также в улучшение качества жизни пациентов и в удлинение ремиссии.

Цель. Провести анализ ключевой информации о препарате рيسانкизумаб на основании результатов клинических исследований, опубликованных в современной научной литературе.

Материалы и методы. В ходе настоящей работы использовались литературные источники из международных медицинских баз данных: PubMed, Кокрейновской библиотеки, MEDLINE.

Результаты. На сегодняшний день опубликованы результаты ряда регистрационных исследований фазы III, касающихся применения рيسانкизумаба у 2 109 пациентов с бляшечным псориазом: UltiMMa-1, UltiMMa-2, IMMvent и IMMhance, а также дополнительного прямого сравнительного исследования рيسانкизумаба с секукинумабом (IMMerge) с участием 327 пациентов с бляшечным псориазом. На основании результатов этих исследований 14 сентября 2020 года рيسانкизумаб был одобрен Министерством здравоохранения РФ для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом и псориатическим артритом. Появилось также несколько сообщений о промежуточных результатах открытого расширенного исследования LIMMitless, в которое вошли пациенты из опорных исследований. Согласно имеющимся данным, доля пациентов, получавших рيسانкизумаб в течение 3-х лет (172 нед.) и удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 88 и 63% соответственно, доля удерживающих sPGA 0/1 – 88%.

Заключение. Согласно проанализированным данным, рيسانкизумаб является одним из наиболее эффективных таргетных препаратов для лечения псориаза и псориатического артрита, он обладает благоприятным профилем безопасности и более удобным режимом дозирования в сравнении с другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (рекомендуемая доза препарата Скайризи 150 мг - 2 подкожные инъекции по 75 мг одновременно, вводится на 0-й и 4-й неделях, далее каждые 12 недель).

Ключевые слова: псориаз, бляшечный псориаз, рيسانкизумаб, патогенез, ИЛ-23

Для цитирования: Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Потеев Н.Н. Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23p19 рيسانкизумабом. *Медицинский совет.* 2021;(8):40–50. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-40-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New possibilities of systemic therapy of plaque psoriasis with the IL23p19 inhibitor risankizumab

Olga V. Zhukova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3386-1467, ostretsova-mn@rudn.ru

Nikolay N. Potekhaev^{2,3}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. There is a trend towards rising incidence of psoriasis and increase in the degree of incidence of severe, atypical and treatment-resistant clinical forms of psoriasis in the Russian Federation. In this regard, cases of early disability of patients and deterioration of their quality of life are recorded, which determines the medical and social significance of this disease. In the last few years, a much deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis has been gained. This is especially true of the role of T-helper 17 cells, the role of the IL-23 cytokine in the development of the disease, which has resulted in the development of new classes of biological drugs, which creation introduced significant changes in the treatment of psoriasis that has become more effective, safer and convenient for patients. More new biologics undergo clinical trials and receive approvals with each passing year. Among them is risankizumab, interleukin-23 inhibitor, which is a safe and effective drug for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis in adult patients. Interleukin-23 inhibitors are not required to be administered as often as interleukin-17 inhibitors and may have a more favourable safety profile without an increased risk of candidiasis or inflammatory bowel disease. Overall, these highly effective drugs contribute to the improvement of the long-term efficacy of psoriasis therapy due to relief of skin lesions and joint symptoms, as well as to the enhancement of patients' quality of life and lengthening of remissions.

Purpose. To analyse key information about risankizumab using the results of clinical trials published in the current scientific literature.

Materials and methods. This analysis used literature sources from the international medical databases: PubMed, Cochrane Library, MEDLINE.

Results. Presently, a number of phase III registrational trials of risankizumab in 2,109 patients with plaque psoriasis have been published: UltiMMA-1, UltiMMA-2, IMMvent and IMMhance, as well as an additional side by side comparative study of risankizumab with secukinumab (IMMerge) in 327 patients with plaque psoriasis. The results of these studies were used as the grounds for approval of risankizumab for the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis by the Russian Ministry of Health on September 14, 2020. There have also been several reports of interim results of the open-label enhanced LIMMitless study, which included patients from pivotal studies. Our records show that the percentage of patients receiving risankizumab for 3 years (172 weeks) and maintaining PASI 90 and PASI 100 was 88 and 63%, respectively, and the percentage of those maintaining sPGA 0/1 was 88%.

Conclusion. The analysed data showed that risankizumab is one of the most effective target drugs for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, it has a favourable safety profile and a more convenient dosage regimen as compared with other genetically engineered biologic drugs (GEBD) (the recommended dose of Skyrizi is 150 mg (two 75 mg injections) administered by subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter).

Keywords: psoriasis, plaque psoriasis, risankizumab, pathogenesis, IL-23

For citation: Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Potekaev N.N. New possibilities of systemic therapy of plaque psoriasis with the IL23p19 inhibitor risankizumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(8):40–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-40-50.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим кожу, ногти и суставы. По оценкам экспертов разных стран, псориазом страдает 2–3,5% населения земного шара, а 90% из них – бляшечным псориазом. Приблизительно от 10 до 20% людей с упорно протекающим бляшечным псориазом нуждаются в системном лечении [1–4]. Согласно официальным данным государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза в 2018 г. составила 242,4 заболевания на 100 тыс. населения, заболеваемость – 66,5 на 100 тыс. населения [5].

Большинство исследователей единодушны во мнении, что среди клинических форм заболевания преобладает бляшечный псориаз с локализацией на туловище и разгибательных поверхностях конечностей [6–8]. Бляшечный псориаз клинически проявляется эритематозно-сквамозными бляшками, покрытыми слюдяными серебристо-белыми чешуйками. Высыпания могут сопровождаться поражением ногтевых пластин (наперстковидными вдавлениями, гиперкератозом, онихолизисом). Псориаз тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, функциональными и органическими нарушениями нервной системы (энцефалопатиями),

психическими расстройствами, злокачественными новообразованиями, заболеваниями почек и печени [9–11]. Кроме того, псориаз отрицательно влияет на качество жизни пациентов, ухудшая их социальную адаптацию и работоспособность [12]. Как следствие, пациенты с псориазом часто имеют более высокие показатели смертности и госпитализации, чем население в целом [13]. Значительное снижение качества жизни пациентов отмечается не только при тяжелых формах псориаза, но и при распространении процесса, например, на волосистую часть головы [14].

В связи с вышеперечисленным становится логичным, что объективными индикаторами оценки эффективности лечения псориаза являются динамика показателей дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) и площади поражения кожи (Body Surface Area – BSA) [15,16]. Показанием для назначения как традиционных, так и биологических системных препаратов является бляшечный псориаз среднетяжелой и тяжелой степени, соответствующий значениям PASI > 10, ДИКЖ > 10 и BSA > 10 [4, 8, 15]. К современным терапевтическим направлениям, обеспечивающим полное или почти полное очищение пораженной кожи при бляшечном псориазе (индекс по статической общей оценке врачом (static Physician Global Assessment) sPGA = 0–1) или улучшение исходного показателя

PASI \geq 90 с достоверным снижением индекса ДИКЖ, относятся биологические препараты, нацеленные на ингибирование интерлейкина-23 (ИЛ-23) [17].

В последние несколько лет в Российской Федерации прошли процедуру регистрации несколько препаратов – ингибиторов ИЛ-23, среди которых Скайризи (МНН: рисанкизумаб). Помимо высокого уровня терапевтического ответа в отношении псориаза, ингибиторы ИЛ-23 показали клиническую эффективность и в отношении коморбидной патологии [18, 19].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

В основе современной концепции патогенеза псориаза лежат сложные изменения врожденного и адаптивного иммунитета, при котором взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов, по-видимому, играет значительную роль: нарушение активности Т-клеток способствует гиперпролиферации и аномальной дифференцировке кератиноцитов в псориатических бляшках; в свою очередь, кератиноциты дополнительно поддерживают иммунные ответы, обеспечивающие рекрутирование дендритных клеток и дальнейшую продукцию цитокинов [20, 21].

ИЛ-23 относится к семейству цитокинов ИЛ-6/ИЛ-12, которое включает также ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-27, ИЛ-35, ИЛ-39 и ИЛ-У. Подобно ИЛ-12 и всем другим членам семейства, ИЛ-23 является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц – p19 и p40. Последняя является общей для ИЛ-23 и ИЛ-12, в то время как субъединица p19 представлена только в ИЛ-23 [22].

Продукция ИЛ-23 осуществляется кератиноцитами и антигенпрезентирующими клетками (миелоидными дендритными клетками, макрофагами и клетками Лангерганса) в ответ на выработку цитокинов, комплекса антимикробных полипептидов, которые связываются с Toll-подобными рецепторами [23, 24]. ИЛ-23 проявляет свои эффекты через связывание с рецепторным комплексом ИЛ-23, экспрессируемым на Т-клетках памяти, НК-клетках, нейтрофилах, тучных клетках, врожденных лимфоидных клетках и макрофагах. Этот рецептор состоит из двух разных субъединиц: рецепторов ИЛ-23 и ИЛ12-R β 1, которые являются общими для рецепторного комплекса ИЛ-12 [25]. Активация рецептора ИЛ-23 посредством янус-киназ Jak2 и Tyk2 способствует фосфорилированию внутриклеточных факторов транскрипции STAT3 и STAT4, их димеризации и миграции в ядро с последующей активацией генов NF- κ B и ROR γ t [26]. Итогом активации рецептора ИЛ-23 являются индукция и дифференцировка как Th17, так и трансформирующего фактора роста- β (TGF β), ИЛ-1 β и ИЛ-6 в направлении фенотипа ROR γ t + T17 [27]. Таким образом, ИЛ-23 управляет дифференцировкой CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, γ δ Т-клеток и врожденных лимфоидных клеток 3 (ILC3), индуцируя экспрессию ИЛ-17 [28]. Эффекторные Т-клетки имеют свойство мигрировать обратно в кожу, где они высвобождают цитокины и хемокины, стимулируя пролиферацию кератиноцитов.

Процесс также поддерживается кератиноцитами, которые усиливают воспалительный ответ, продуцируя дополнительные цитокины, приводя к цикличности воспаления [27]. Медиаторы, высвобождаемые эффекторными Т-клетками, включают интерферон (IFN)- γ , ИЛ-21 и TNF- α из клеток Th1 и ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22 из клеток Th17.

ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в воспалительном каскаде иммунных нарушений при псориазе. С учетом вышеизложенного ИЛ-23 может считаться цитокином, который играет ключевую роль в патогенезе псориаза [29]. Высокое содержание ИЛ-23 было подтверждено клиническими исследованиями как в сыворотке крови, так и в коже из очагов поражения больных псориазом [23, 24, 30]. Также было показано, что уровни экспрессии ИЛ-23 в псориатических бляшках снижались после фототерапии и биологической терапии, что коррелировало с видимым клиническим улучшением в очагах поражения [31, 32].

ЛЕЧЕНИЕ БЛЯШЕЧНОГО ПСОРИАЗА

Лечение псориаза длительное время традиционно было сосредоточено на подавлении иммунных реакций и пролиферации кератиноцитов с помощью метотрексата, циклоспорина и ацитретина. В конце 1990-х гг. псориаз был определен как Th1-опосредованная болезнь, а ИЛ-12 идентифицирован в качестве первичного медиатора, что в 2009 г. привело к внедрению в практику таргетного препарата (устекинумаба) – ингибитора ИЛ-12/ИЛ-23 [33, 34].

Клинический успех устекинумаба (достижение значения PASI 75) был признан удовлетворительным результатом, но PASI \geq 90 в настоящее время считается оптимальным терапевтическим стандартом при псориазе, поднимающим планку терапевтической эффективности недавно разработанных биологических препаратов [35]. Этот стандарт вызвал интерес у фармацевтических компаний, направленный на разработку более эффективных анти-ИЛ-23 таргетных препаратов. Благодаря глубокому изучению иммунологических процессов, лежащих в основе псориаза, генно-инженерная биологическая терапия дополнила список системной терапии. Только за последние пять лет Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило семь таргетных препаратов для лечения бляшечного псориаза, мишенями которых являются TNF- α , ИЛ-17 и ИЛ-23 [36]. Гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб (табл. 1) были зарегистрированы как полностью человеческие моноклональные антитела IgG1 λ , которые блокируют субъединицу p19 ИЛ-23 [37–39].

На основании результатов проведенных клинических исследований 14 сентября 2020 г. препарат Скайризи (МНН: рисанкизумаб) был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, а также псориатическим артритом¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Скайризи (Рисанкизумаб). Регистрационный номер ЛП-006460 от 14.09.2020. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a9ee8866-06e0-4e50-b79e-db0870ecbd26&t=.

- **Таблица 1.** Препараты, блокирующие субъединицу p19 ИЛ-23
- **Table 1.** Drugs blocking the p19 subunit of IL-23

Препарат	Форма введения	Показания	Биодоступность	Достижение пика концентрации (дни)	Период полувыведения (дни)
Устекинумаб	ПК или ВВ	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит	57 [34]	13,5 (45 мг), 7 (90 мг)	14,9–45,6
Гуселькумаб	ПК	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, псориатический артрит	49 [38]	5,5	15–18
Тилдракизумаб	ПК	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз	73–80 [40]	6	23
Рисанкизумаб	ПК	Среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, псориатический артрит	89	3–14	28

Примечание. ПК – подкожное введение, ВВ – внутривенное введение.

На сегодняшний день опубликованы результаты ряда клинических исследований фазы III, касающихся применения рисанкизумаба у 2 109 пациентов с бляшечным псориазом (UltiMMA-1, UltiMMA-2, IMMvent и IMMhance), а также дополнительного прямого сравнительного исследования рисанкизумаба с секукинумабом (IMMmerge) с участием 327 пациентов с бляшечным псориазом. В исследования были включены пациенты старше 18 лет с бляшечным псориазом с площадью поражения кожи более 10% кожного покрова (BSA), тяжестью течения по статической общей оценке врачом (sPGA) ≥ 3 по 5-балльной шкале, PASI ≥ 12 баллов, кандидаты на системную терапию или фототерапию. Пациенты с каплевидным, эритродермическим, пустулезным, лекарственно-индуцированным псориазом в исследовании не вошли.

Во всех четырех клинических исследованиях в качестве со-первичных конечных точек были выбраны улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза минимум на 90 % (PASI 90) и достижение полного или почти полного очищения кожи (sPGA 0/1) согласно статической общей оценке врачом через 16 нед. после начала терапии. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0 и sPGA 0/1. Результаты субъективной оценки лечения пациентами основывались на показателях ДИКЖ и шкалы симптомов псориаза (Psoriasis Symptom Scale – PSS) [36, 40–42].

В ходе исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2 проводилось изучение гипотезы превосходства рисанкизумаба над устекинумабом, а также продолжительности ответа на проводимое лечение. В исследования были включены 997 пациентов (598 из них рандомизированы в группу, получавшую рисанкизумаб в дозировке 150 мг, 199 – устекинумаб в дозировке 45 мг (при массе тела ≤ 100 кг) или 90 мг (при массе тела > 100 кг) и 200 пациентов получали плацебо). Подкожное введение препаратов проводилось на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 12 нед.

В ходе исследования IMMhance проводилось изучение продолжительности ответа, ответ на терапию после отмены и возобновления терапии. В исследовании уча-

ствовали 507 пациентов (407 из них рандомизированы в группу, получавшую рисанкизумаб в дозировке 150 мг, и 100 – в группу плацебо). Пациенты получали лечение на 0-й и 4-й неделях и затем каждые 12 нед. Пациенты, которые первоначально принимали рисанкизумаб и достигли sPGA 0/1 на 28-й нед., были повторно рандомизированы для продолжения приема препарата каждые 12 нед. или прекратили лечение [42].

В ходе исследования IMMvent проводилось изучение гипотезы превосходства рисанкизумаба над адалимумабом, а также эффективность рисанкизумаба при недостаточном ответе на терапию адалимумабом. В исследование было включено 605 пациентов (301 был рандомизирован в группу, получавшую рисанкизумаб, и 304 – в группу, получавшую адалимумаб). Пациенты первой группы получали лечение рисанкизумабом в дозировке 150 мг на 0-й и 4-й неделях и затем каждые 12 нед. Пациенты второй группы получали 80 мг адалимумаба на 0-й неделе, 40 мг на 1-й и 40 мг каждые 2 недели до 15-й нед. Начиная с 16-й нед. пациенты, получавшие адалимумаб, продолжали или меняли лечение в зависимости от клинического ответа. При PASI < 50 пациентов переводили на прием рисанкизумаба; при улучшении PASI в интервале 50 – < 90 производилась повторная рандомизация в группы получающих адалимумаб или рисанкизумаб; при улучшении индекса PASI на 90% продолжали получать адалимумаб [41].

В ходе исследования IMMmerge проводилось изучение гипотезы не меньшей эффективности рисанкизумаба по сравнению с секукинумабом на 16-й нед. и превосходства рисанкизумаба над секукинумабом на 52-й нед. В исследование было включено 327 пациентов: 164 были рандомизированы в группу, получавшую рисанкизумаб, и 163 – в группу, получавшую секукинумаб. Препарат рисанкизумаб назначался в дозе 150 мг подкожно 0-й и 4-й неделях и далее каждые 12 нед. Препарат секукинумаб назначался в дозе 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделях, далее каждые 4 нед.

Краткая характеристика дизайна исследований и их демографические характеристики представлены в *табл. 2*. В целом среднее исходное значение PASI составило 17,8,

средний BSA – 20,0%. Исходный показатель sPGA оценивался как тяжелый у 19,3% пациентов. У 9,8% исследуемых пациентов отмечался сопутствующий псориатический артрит в анамнезе. Во всех исследованиях 38,1% пациентов для лечения псориаза получали предшествующую фототерапию, 48,3% – системную терапию небиологическими и 42,1% – биологическими препаратами. Из пациентов, которые ранее получали биологическую терапию, 23,7% получали хотя бы один препарат на основе ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО-α).

В исследованиях UltIMMa-1 и UltIMMa-2 через 16 нед. лечения рисанкизумабом были достигнуты со-первичные конечные точки – показатели sPGA 0/1 и достижение PASI 90 ($p < 0,001$) [36, 40]. После 16 нед. лечения в обоих исследованиях на терапии рисанкизумабом была показана высокая терапевтическая эффективность при лечении больных бляшечным псориазом: большинство пациентов достигли sPGA 0/1 (87,8 и 83,7% соответственно), а PASI 90 в обоих исследованиях достигли 75% пациентов, получавших рисанкизумаб [36, 40]. Кроме того, рисанкизумаб продемонстрировал превосходство по сравнению с устекинумабом на 52-й неделе в достижении PASI 90 (UltIMMa-1: 82% в группе рисанкизумаба против 44% в группе устекинумаба; UltIMMa-2: 80,6% против 50,5% соответственно), PASI 100 (UltIMMa-1: 56,3% в группе рисанкизумаба против 21% в группе устеки-

нумаба; UltIMMa-2: 59,5% против 30,3% соответственно). Смена терапии с устекинумаба на рисанкизумаб на 52-й неделе приводила к повышению доли пациентов, достигавших и поддерживавших PASI 90 и PASI 100 (рис. 1).

Кроме того, в ходе исследований UltIMMa-1 и UltIMMa-2 рисанкизумаб продемонстрировал высокую эффективность в различных подгруппах пациентов с псориазом (псориатической ониходистрофией, псориазом кожи волосистой части головы, ладонно-подошвенным псориазом) независимо от массы тела пациентов, тяжести течения заболевания, ранее проводимой биологической терапии [43] (рис. 2).

По результатам исследования IMMvent рисанкизумаб показал превосходство в сравнении с ингибитором ФНО-α адалимумабом. Так, на 16-й неделе улучшения показателя PASI на 90% достигли 72,4% пациентов, получавших рисанкизумаб, по сравнению с 47,4% пациентов в группе адалимумаба ($p < 0,001$). Уровня sPGA 0/1 достигли 83,7% пациентов из группы рисанкизумаба и 60,2% – из группы адалимумаба ($p < 0,001$). На 44-й неделе 66% пациентов, изначально получавших адалимумаб и после повторной рандомизации на 16-й нед. переведенных на рисанкизумаб, достигли ответа по показателю PASI 90, в то же время только 21% пациентов, продолжавших получать адалимумаб, достигли аналогичного улучшения PASI на 44-й нед. исследования ($p < 0,001$) [41].

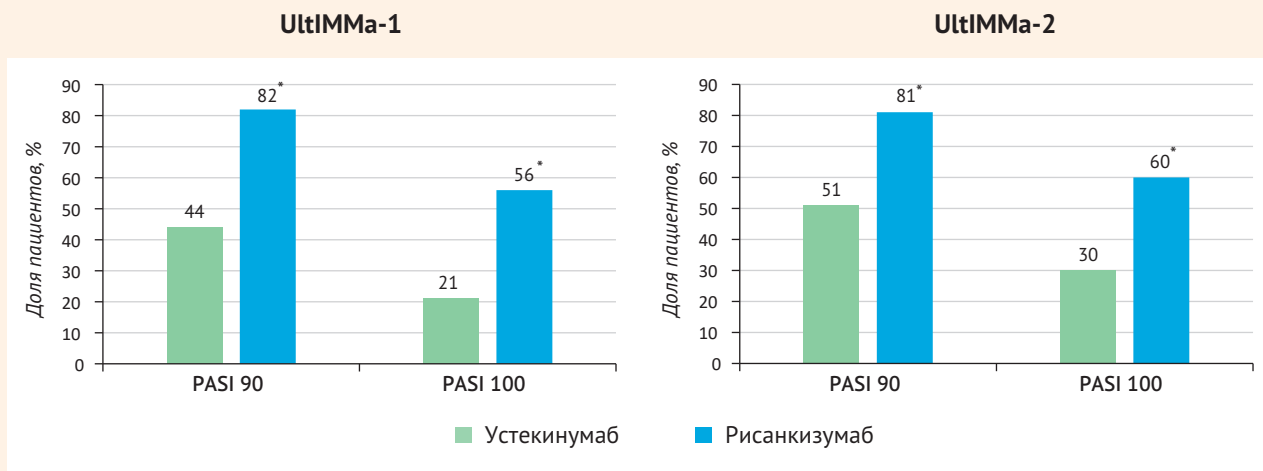
● **Таблица 2.** Дизайн исследований и их демографические характеристики
 ● **Table 2.** Study design and demographic characteristics

Исследование	Дизайн исследования	Краткое описание	Количество участников	Средний возраст участников	Пол, количество, (%)
UltIMMa-1	Фаза III, рандомизированное, ПБО и активно контролируемое, ДС, с двойным ПБО, в параллельных группах	<ul style="list-style-type: none"> РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; УСТ 45 мг ПК (вес ≤ 100 кг) или 90 мг ПК (вес > 100 кг) затем к12нед, начиная с 16-й нед.; ПБО ПК на 0-й, 4-й нед., затем РИСА 150 мг к12нед, начиная с 16-й нед. 	РИСА – 304 УСТ – 100 ПБО – 102	48,1 (19–85)	Ж – 183 (30,2); М – 361 (71,3)
UltIMMa-2	Фаза III, рандомизированное, ПБО и активно контролируемое, ДС, с двойным ПБО, в параллельных группах	<ul style="list-style-type: none"> РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; УСТ 45 мг ПК (вес ≤ 100 кг) или 90 мг ПК (вес > 100 кг) затем к12нед, начиная с 16-й нед.; ПБО ПК на 0-й, 4-й нед., затем РИСА 150 мг к12нед, начиная с 16-й нед. 	РИСА – 294 УСТ – 99 ПБО – 98	46,7 (19–76)	Ж – 155 (31,6); М – 336 (68,4)
IMMhance	Фаза III, рандомизированное, ПБО-контролируемое с повторной рандомизацией на 28-й нед. на группу РИСА или ПБО в зависимости от клинической динамики	<ul style="list-style-type: none"> РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; ПБО ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед. 	РИСА – 407 ПБО – 100	49,2 (19–80)	Ж – 151 (29,8); М – 356 (70,2)
IMMvent	Фаза III, рандомизированное, активно контролируемое, ДС, с двойным ПБО, в параллельных группах, с повторной рандомизацией на 16-й нед. на группы РИСА или АДА в зависимости от клинического ответа на АДА	<ul style="list-style-type: none"> РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; АДА 80 мг ПК на 0-й нед., 40 мг ПК на 1-й нед., затем 40 мг ПК к2нед. 	РИСА – 301 АДА – 304	46,2 (18–81)	Ж – 183 (30,2); М – 422 (69,8)
IMMerge	Фаза III b, открытое, маскированное для исследователя, с активным препаратом сравнения	<ul style="list-style-type: none"> РИСА 150 мг ПК на 0-й, 4-й нед., затем к12нед, начиная с 16-й нед.; СЕК 300 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й нед., затем к4 нед. 	РИСА – 164 СЕК – 163	47,1 ± 14,1	Ж – 114 (34,9); М – 213 (65,1)

Примечание. ПБО – плацебо, ДС – двойное слепое исследование, ПК – подкожное введение, РИСА – рисанкизумаб, УСТ – устекинумаб, АДА – адалимумаб, СЕК – секукинумаб, к12нед – каждые 12 недель, к2нед – каждые 2 недели, к4нед – каждые 4 недели, нед. – неделя, Ж – женщины, М – мужчины.

- **Рисунок 1.** Скайризи способствует устойчивому и полному исчезновению псориазических высыпаний на коже у большинства пациентов в исследованиях UltIMMa-1 и UltIMMa-2 по сравнению с устекинумабом [40]
- **Figure 1.** Skyrizi causes permanent and complete disappearance of psoriasis patches of skin in most patients in the UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies versus ustekinumab [40]

На фоне терапии Скайризи в 2 РАЗА БОЛЬШЕ пациентов достигли ответа по PASI 100 по сравнению с устекинумабом

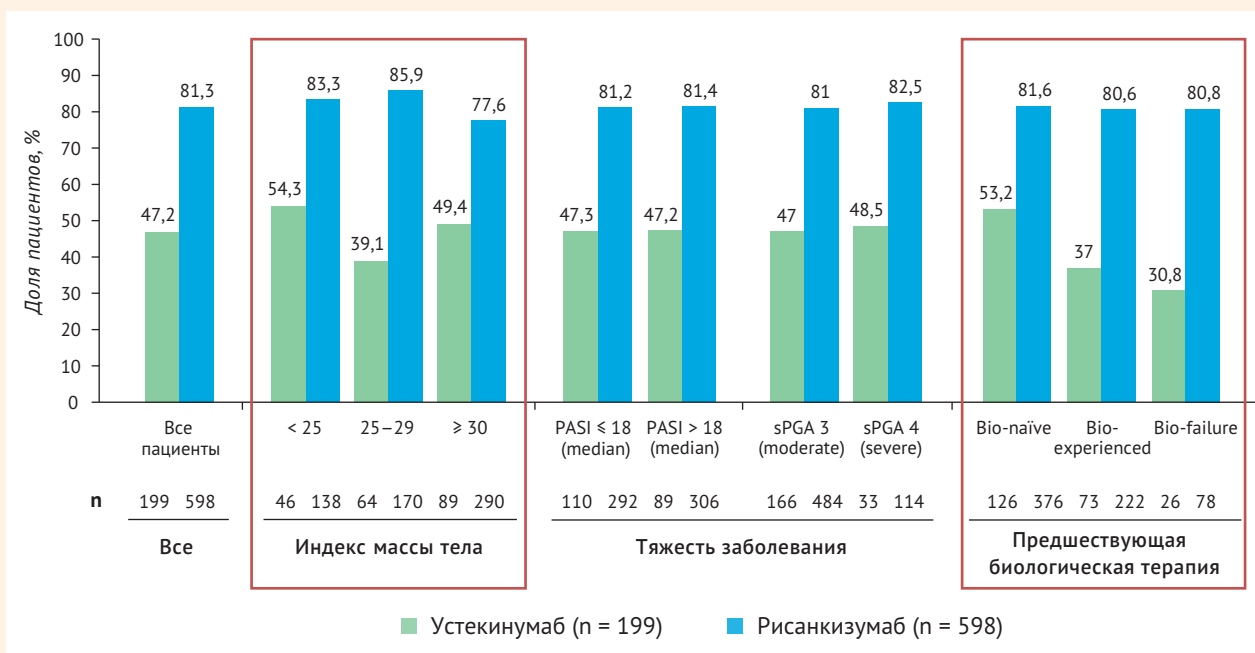


Результаты по эффективности на 52-й нед.

* p < 0,001

- **Рисунок 2.** Скайризи продемонстрировал высокое и устойчивое очищение кожи независимо от индекса массы тела, тяжести заболевания и предшествующей терапии по сравнению с устекинумабом [43]
- **Figure 2.** Skyrizi achieves superior rates of complete and sustained skin clearance regardless of BMI, disease severity, and prior therapy versus ustekinumab [43]

UltIMMa-1 и UltIMMa-2, комплексный анализ, NRI



Доля пациентов, достигших индекса PASI 90 на 52-й нед.

NRI, non-responder imputation, замена недостающих пропущенных значений данными об отсутствии ответа на лечение; PASI, Psoriasis Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести псориаза; sPGA, static Physician Global Assessment, статическая общая оценка врача. Moderate – средней тяжести; severe – тяжелое течение. Median – среднее значение.

В исследовании IMMhance к 16-й нед. 73,2% пациентов, получавших ризанкизумаб, и 2,0% пациентов, получавших плацебо, достигли улучшения PASI на 90%. Полного или почти полного очищения кожи (sPGA 0/1) достигли 83,5% пациентов из группы ризанкизумаба и 7,0% из группы плацебо ($p < 0,001$). На 28-й нед. лечения 336 пациентов были ре-рандомизированы в группу, продолжившую лечение ризанкизумабом (111 чел.), и группу плацебо (225 чел.). На 52-й нед. sPGA 0/1 был достигнут у 87,4% пациентов, получавших препарат, и у 61,3%, получавших плацебо ($p < 0,001$) [42].

По результатам прямого сравнительного исследования IMMerge ризанкизумаб продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с секукинумабом по PASI 90 на 16-й нед. (73,8 против 65,6% соответственно) и превосходство по сравнению с секукинумабом по PASI 90 (86,6 против 57,1% соответственно), PASI 100 (65,9 против 39,9% соответственно), sPGA 0/1 (87,8 против 58,3% соответственно) на 52-й нед. (рис. 3) [44].

В настоящий момент есть несколько сообщений о промежуточных результатах открытого расширенного исследования LIMMitless, в которое вошли пациенты из опорных исследований. Согласно имеющимся данным, на фоне непрерывного лечения большой когорты (>800 пациентов) ризанкизумабом на протяжении более 3-х лет терапии отмечаются устойчивые показатели очи-

щения кожи по основным показателям (PASI 90/100, sPGA 0/1), а также улучшения качества жизни по ДИКЖ. Доля пациентов, получавших ризанкизумаб до 3 лет (172 нед.) и удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 88 и 63% соответственно, доля удерживающих sPGA 0/1 – 88,3%, доля пациентов, удерживающих DLQI 0/1, – 82,4% [45, 46].

К 16-й нед. лечения во всех вышеописанных исследованиях пациенты, получавшие ризанкизумаб, указывали на повышение качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, устекинумаб или адалимумаб (табл. 3) [36, 40–47].

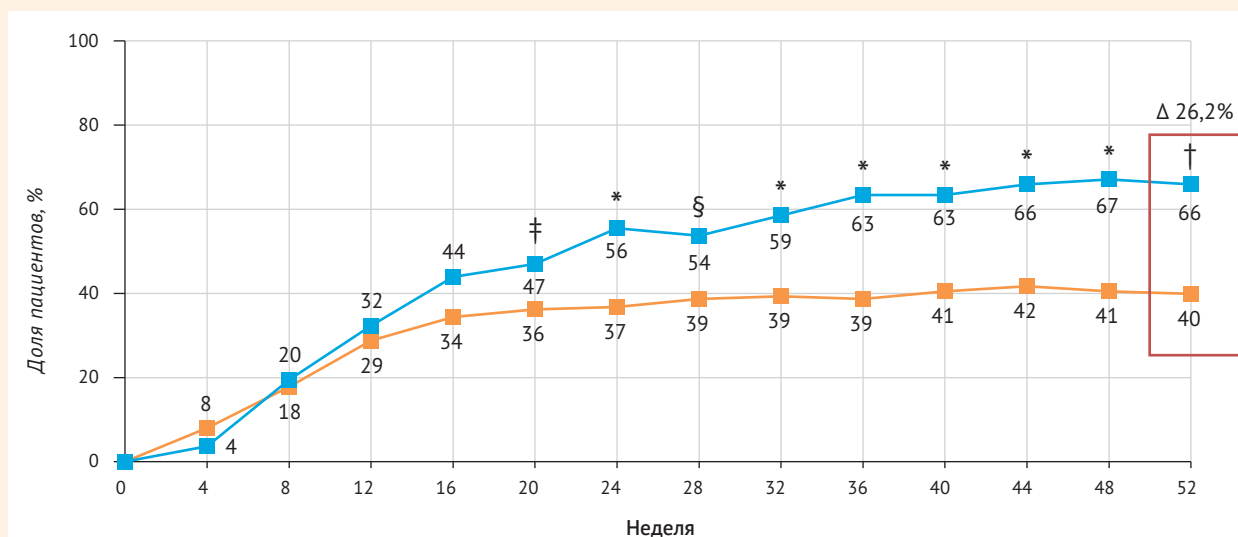
Такие симптомы псориаза, как зуд, болезненность, покраснение и жжение, оценивались с помощью шкалы симптомов псориаза (PSS). В исследованиях UltIMMa-1 и UltIMMa-2 29,3 и 31,3% пациентов соответственно в группах, получавших ризанкизумаб, на 16-й нед. отметили исчезновение названных выше симптомов. В группах плацебо из этих же исследований PSS, равный 0, на 16-й нед. был отмечен у 2,0 и 0% пациентов соответственно (табл. 3) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор затрагивает важную проблему терапии бляшечного псориаза. Высокая распространенность псори-

- **Рисунок 3.** Скайризи демонстрирует превосходство над секукинумабом на 52-й нед. в исследовании IMMerge [44]
- **Figure 3.** Skyrizi demonstrates superiority to secukinumab at week 52 in the IMMerge study [44]

На 26% больше пациентов достигли ответа по PASI 100 на 52-й неделе терапии препаратом Скайризи по сравнению с секукинумабом



* – $p < 0,001$ номинальные значения

† – $p < 0,001$ контроль на множественные сравнения

‡ – $p = 0,048$

§ – $p = 0,005$

Доля (%) пациентов, достигших ответа по PASI 100

Анализ NRI, non-responder imputation, замена недостающих пропущенных значений данными об отсутствии ответа на лечение; значения P, рассчитанные на основе теста Кохрана – Мантеля – Хензеля, стратифицированного по весу (≤ 100 кг в сравнении > 100 кг) и по предшествующему применению генно-инженерных препаратов по показанию «псориаз».

● **Таблица 3.** Динамика показателей дерматологического индекса качества жизни и шкалы симптомов псориаза [36, 40-47]
 ● **Table 3.** Changes in Dermatology Life Quality Index scores and the psoriasis symptom scale [36, 40-47]

Название исследования	Полученное лечение (количество пациентов)	ДИКЖ 0 или 1 (доля пациентов, %)	PSS 0 (доля пациентов, %)
UltiMMa-1	РИСА (304)	66*†	29*††
	УСТ (100)	43	15
	ПБО (102)	8	2
UltiMMa-2	РИСА (294)	67*††	31*††
	УСТ (99)	47	15
	ПБО (98)	4	0
IMMvent	РИСА (301)	66‡	
	АДА (304)	49	
IMMhance	РИСА (407)	65**	
	ПБО (100)	3	

Примечание. ПБО – плацебо, РИСА – рисанкизумаб, УСТ – устекинумаб, АДА – адалимумаб, ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни, PSS – шкала симптомов псориаза.
 * – $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо, ** – $p < 0,001$, † – $p < 0,0001$ по сравнению с устекинумабом, †† – $p < 0,001$, ‡ – $p < 0,0001$ по сравнению с адалимумабом.

аза (от 2–3,5% населения мира), негативное влияние болезни на качество жизни, наличие коморбидной патологии, при которой выбор соответствующего всем критериям лечения может стать сложной задачей, высокая стоимость новых системных методов лечения создают необходимость и объясняют важность дальнейшего изучения влияния ГИБП, применяемых при терапии псориаза. Масштабные исследования патогенеза псориаза привели к созданию новых классов лекарств, которые по-новому определяют методы лечения псориаза, демонстрируют сочетание высокой терапевтической эффективности и благоприятного профиля безопасности. По мере изучения патогенетической роли оси IL-23/Th17 таргетная терапия ингибиторами ИЛ-23 быстро вышла на передний план, диктуя новый стандарт достижения эффекта чистой кожи. В последние годы в Российской Федерации были зарегистрированы ингибиторы ИЛ-23 (например, Скайризи (МНН: рисанкизумаб)), которые последовательно входят в клиническую практику, демонстрируя превосходную эффективность и приемлемую безопасность. Показано, что Скайризи является одним из наиболее эффективных таргетных препаратов для лечения псориаза, обладает благоприятным профилем безопасности и более удобным режимом дозирова-

ния (короткий индукционный период на 0-й и 4-й неделях и редкое введение поддерживающей дозы – 1 раз в 12 нед.), аналогичным режимом дозирования при бляшечном псориазе и псориазическом артрите, фиксированной дозой независимо от массы тела, возраста предшествующей терапии или других характеристик. В ходе клинических исследований III фазы у пациентов с псориазом и латентной формой туберкулеза, как получавших одновременно профилактическую противотуберкулезную терапию (72 пациента), так и не получавших ее (31 пациент), на протяжении 55–61 нед. наблюдения не развился активный туберкулез. Получены данные пролонгированных исследований Скайризи, демонстрирующих устойчивое отсутствие псориазических высыпаний на коже, которое сохранялось у большинства пациентов через 3 года (172 недели) терапии Скайризи. (даже после прерванного лечения). Этот аспект может иметь большое значение для пациентов, обеспечивая пролонгированный эффект чистой кожи, что может позволить удержать его даже в случае вынужденных пропусков введения препарата.



Поступила / Received 29.04.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2021
 Принята в печать / Accepted 14.05.2021

Список литературы

- Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B., Neimann A.L., Berlin J.A., Margolis D.J. Prevalence and Treatment of Psoriasis in the United Kingdom: A Population-Based Study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537–1541. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis Prevalence among Adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
- Egeberg A., Skov L., Gislason G.H., Thyssen J.P., Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):808–812. doi: 10.2340/00015555-2672.
- Sbidian E., Chaimani A., Afach S., Doney L., Dressler C., Hua C. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.
- Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф. и др. *Псориаз: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-psoriaz-utv-minzdravom-rossii>.
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.

8. Tonini A., Gualtieri B., Panduri S., Romanelli M., Chiricozzi A. A New Class of Biologic Agents Facing the Therapeutic Paradigm in Psoriasis: anti-IL-23 Agents. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(2):135–148. doi: 10.1080/14712598.2018.1398729.
9. Elmets C.A., Leonardi C.L., Davis D.M.R., Gelfand J.M., Lichten J., Mehta N.N. et al. Joint AAD-NPF Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Awareness and Attention to Comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073–113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058.5.
10. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Псориаз: персонализированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет.* 2020;(12):28–34. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.
11. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
12. Korman N.J., Zhao Y., Pike J., Roberts J. Relationship between psoriasis Severity, Clinical Symptoms, Quality of Life and Work Productivity among Patients in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):514–521. doi: 10.1111/ced.12841.
13. Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte G.V. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
14. Круглова Л.С., Жукова О.В. Псориаз волосистой части головы: современные методы терапии и возможность длительного контроля за заболеванием. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(1):86–93. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/1/031997-28492014115>.
15. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B. et al. Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 1. Overview of Psoriasis and Guidelines of Care for the Treatment of Psoriasis with Biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
16. Puig L., Thom H., Mollon P., Tian H., Ramakrishna G.S. et al. Clear or Almost Clear Skin Improves the Quality of Life in Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):213–220. doi: 10.1111/jdv.14007.
17. Puig L. PASI90 Response: the New Standard in Therapeutic Efficacy for Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):645–64. doi: 10.1111/jdv.1281.
18. Puig L. The Role of IL 23 in the Treatment of Psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):525–534. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292137.
19. Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. *Drugs.* 2017;77(14):1493–1503. doi: 10.1007/s40265-017-0794-1.
20. Gupta R., Debbanah M.G., Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3(1):61–78. doi: 10.1007/s13671-013-0066-6.
21. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
22. Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B. et al. Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13:715–725. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4.
23. Töne G., Conrad C., Laggner U., Di Meglio P., Grys K., McClanahan T.K. et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol.* 2010;185(10):5688–5691. doi: 10.4049/jimmunol.1001538.
24. Girolomoni G., Strohal R., Puig L., Bachelez H., Barker J., Boehncke W.H., Prinz J.C. The Role of IL-23 and the IL-23/T(H) 17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1616–1626. doi: 10.1111/jdv.14433.
25. Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J. et al. A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12Rbeta1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R. *J Immunol.* 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.
26. Cho M.L., Kang J.W., Moon Y.M., Nam H.J., Jhun J.Y., Heo S.B. et al. STAT3 and NF-kappaB Signal Pathway Is Required for IL-23-Mediated IL-17 Production in Spontaneous Arthritis Animal Model IL-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice. *J Immunol.* 2006;176(9):5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652.
27. Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E. et al. A Critical Function for Transforming Growth Factor-Beta, Interleukin 23 and Proinflammatory Cytokines in Driving and Modulating Human T(H)-17 Responses. *Nat Immunol.* 2008;9(6):650–657. doi: 10.1038/ni.1613.
28. Chiricozzi A., Saraceno R., Chimenti M.S., Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Role of IL-23 in the Pathogenesis of Psoriasis: A Novel Potential Therapeutic Target? *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(5):513–525. doi: 10.1517/14728222.2014.889686.
29. Campa M., Mansouri B., Warren R., Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(1):1–12. doi: 10.1007/s13555-015-0092-3.
30. Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Gerou S., Kyrgidis A., Vakirlis E., Ioannides D. IL-17A, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-Sectional, Hospital-Based Study. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(6):555–560. doi: 10.1177/1203475415584503.
31. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M., Gilleaudeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. *J Invest Dermatol.* 2010;130(11):2654–2663.46–50. doi: 10.1038/jid.2010.166.
32. Toichi S., Torres G., McCormick T.S., Chang T., Mascelli M.A., Kauffman C.L. et al. An anti-IL-12p40 Antibody Down-Regulates Type 1 Cytokines, Chemokines, and IL-12/IL-23 in Psoriasis. *J Immunol.* 2006;177(7):4917–4926. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4917.
33. Benson J.M., Sachs C.W., Treacy G., Zhou H., Pendley C.E., Brodmerkel C.M. et al. Therapeutic Targeting of the IL-12/23 Pathways: Generation and Characterization of Ustekinumab. *Nat Biotechnol.* 2011;29(7):615–624. doi: 10.1038/nbt.1903.
34. Zhu Y., Hu C., Lu M., Liao S., Marini J.C., Yohrling J. et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Ustekinumab, A Human Monoclonal Antibody Targeting IL-12/23p40, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(2):162–75. doi: 10.1177/0091270008329556.
35. Torres T., Puig L. Treatment Goals for Psoriasis: Should PASI 90 Become the Standard of Care? *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(3):155–157. doi: 10.1016/j.ad.2014.10.001.
36. Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.
37. Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W., Gottlieb A., Langley R.G., Lebwohl M.G. et al. Management of Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):383–394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
38. Tying S.K., Spelman L., Igarashi A., Ohtsuki J., Ciichanowitz N., La Rosa C. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 1. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4 Suppl. 1):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.026.
39. Gooderham M., Papp K.A., Blauvelt A., Thaçi D., Ciichanowitz N., Li Q. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 2. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.027.
40. Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M., Augustin M., Blauvelt A., Poulin Y. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650–661. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31713-6.
41. Reich K., Gooderham M., Thaçi D., Crowley J.J., Ryan C., Krueger J.G. et al. Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMvent): A Randomised, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet.* 2019;394(10198):576–586. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30952-3.
42. Blauvelt A., Leonardi C.L., Gooderham M., Papp K.A., Philipp S., Wu J.J. et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):1–11. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0723.
43. Strober B., Menter A., Leonardi C., Gordon K., Lambert J., Puig L. et al. Efficacy of Risankizumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis by Demographics, Disease Characteristics and Prior Biologic Therapy: An Integrated Analysis of the Phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2830–2838. doi: 10.1111/jdv.16521.
44. Warren R.B., Blauvelt A., Poulin Y., Beeck S., Kelly M., Wu T. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab vs. Secukinumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMerge): Results from a Phase III, Randomized, Open-Label, Efficacy-Assessor-Blinded Clinical Trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):50–59. doi: 10.1111/bjd.19341.
45. Leonardi C., Lebwohl M., Bachelez H., Gordon K., Longcore M., Papp K.A. 13883 Maintenance of Response through 136 Weeks of Long-Term Continuous Risankizumab Treatment: An Analysis of Patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2. *JAAD.* 2020;83(6):AB14. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.143.
46. Papp K., Lebwohl M., Ohtshuki M., Puig L., Zeng J., Rubant S. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results From the Open-Label Extension LIMMitless Trial. *28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain.* Available at: https://www.abbviepro.com/content/dam/abbvie-pro/se/open/dermatology/skyrizi/dokument/Papp_44771-EADV-2019-Continuous-RZB_H-v2.pdf.
47. Blair H.A. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs.* 2020;80(12):1235–1245. doi: 10.1007/s40265-020-01357-1.

References

- Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B., Neimann A.L., Berlin J.A., Margolis D.J. Prevalence and Treatment of Psoriasis in the United Kingdom: A Population-Based Study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–1541. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis Prevalence among Adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
- Egeberg A., Skov L., Gislasen G.H., Thyssen J.P., Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):808–812. doi: 10.2340/00015555-2672.
- Sbidian E., Chaimani A., Afach S., Doney L., Dressler C., Hua C. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.
- Kubanov A.A., Bakulev A.L., Karamova A.E., Pritulo O.A., Arshinsky M.I., Znamenskaya L.F. et al. *Psoriasis: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskije-rekomendatsii-psoriaz-utv-minzdravom-rossii/>.
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
- Tonini A., Gualtieri B., Panduri S., Romanelli M., Chiricozzi A. A New Class of Biologic Agents Facing the Therapeutic Paradigm in Psoriasis: anti-IL-23 Agents. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):135–148. doi: 10.1080/14712598.2018.1398729.
- Elmets C.A., Leonardi C.L., Davis D.M.R., Gelfand J.M., Lichten J., Mehta N.N. et al. Joint AAD-NPF Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Awareness and Attention to Comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073–113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058.5.
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Psoriasis: A Personalized Approach to Therapy. The Preferred Choice of Systemic Agents Considering Comorbid Pathologies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):28–34. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
- Korman N.J., Zhao Y., Pike J., Roberts J. Relationship between psoriasis Severity, Clinical Symptoms, Quality of Life and Work Productivity among Patients in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):514–521. doi: 10.1111/ced.12841.
- Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte G.V. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
- Kruglova L.S., Zhukova O.V. Psoriasis of the Scalp: Modern Methods of Treatment and the Possibility of Long-Term Control of the Disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(1):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/1/031997-28492014115>.
- Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B. et al. Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 1. Overview of Psoriasis and Guidelines of Care for the Treatment of Psoriasis with Biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
- Puig L., Thom H., Mollon P., Tian H., Ramakrishna G.S. et al. Clear or Almost Clear Skin Improves the Quality of Life in Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):213–220. doi: 10.1111/jdv.14007.
- Puig L. PASI90 Response: the New Standard in Therapeutic Efficacy for Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):645–64. doi: 10.1111/jdv.1281.
- Puig L. The Role of IL 23 in the Treatment of Psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):525–534. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292137.
- Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. *Drugs*. 2017;77(14):1493–1503. doi: 10.1007/s40265-017-0794-1.
- Gupta R., Debbaneh M.G., Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):61–78. doi: 10.1007/s13671-013-0066-6.
- Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
- Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B. et al. Novel p19 Protein Engages IL-12p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13:715–725. doi: 10.1016/S1074-7613(00)00070-4.
- Tonel G., Conrad C., Laggner U., Di Meglio P., Grys K., McClanahan T.K. et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol*. 2010;185(10):5688–5691. doi: 10.4049/jimmunol.1001538.
- Girolomoni G., Strohal R., Puig L., Bachelez H., Barker J., Boehncke W.H., Prinz J.C. The Role of IL-23 and the IL-23/T(H) 17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616–1626. doi: 10.1111/jdv.14433.
- Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J. et al. A Receptor for the Heterodimeric Cytokine IL-23 Is Composed of IL-12Rbeta1 and a Novel Cytokine Receptor Subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.
- Cho M.L., Kang J.W., Moon Y.M., Nam H.J., Jhun J.Y., Heo S.B. et al. STAT3 and NF-kappaB Signal Pathway Is Required for IL-23-Mediated IL-17 Production in Spontaneous Arthritis Animal Model IL-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice. *J Immunol*. 2006;176(9):5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652.
- Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E. et al. A Critical Function for Transforming Growth Factor-Beta, Interleukin 23 and Proinflammatory Cytokines in Driving and Modulating Human T(H)-17 Responses. *Nat Immunol*. 2008;9(6):650–657. doi: 10.1038/ni.1613.
- Chiricozzi A., Saraceno R., Chimenti M.S., Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Role of IL-23 in the Pathogenesis of Psoriasis: A Novel Potential Therapeutic Target? *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(5):513–525. doi: 10.1517/14728222.2014.889686.
- Campa M., Mansouri B., Warren R., Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1):1–12. doi: 10.1007/s13555-015-0092-3.
- Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Gerou S., Kyrgidis A., Vakirlis E., Ioannides D. IL-17A, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-Sectional, Hospital-Based Study. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(6):555–560. doi: 10.1177/1203475415584503.
- Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M., Gilleaudeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. *J Invest Dermatol*. 2010;130(11):2654–2663. doi: 10.1038/jid.2010.166.
- Toichi E., Torres G., McCormick T.S., Chang T., Mascelli M.A., Kauffman C.L. et al. An anti-IL-12p40 Antibody Down-Regulates Type 1 Cytokines, Chemokines, and IL-12/IL-23 in Psoriasis. *J Immunol*. 2006;177(7):4917–4926. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4917.
- Benson J.M., Sachs C.W., Treacy G., Zhou H., Pendley C.E., Brodmerkel C.M. et al. Therapeutic Targeting of the IL-12/23 Pathways: Generation and Characterization of Ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011;29(7):615–624. doi: 10.1038/nbt.1903.
- Zhu Y., Hu C., Lu M., Liao S., Marini J.C., Yohrling J. et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Ustekinumab, A Human Monoclonal Antibody Targeting IL-12/23p40, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(2):162–75. doi: 10.1177/0091270008329556.
- Torres T., Puig L. Treatment Goals for Psoriasis: Should PASI 90 Become the Standard of Care? *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(3):155–157. doi: 10.1016/j.ad.2014.10.001.
- Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.
- Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W., Gottlieb A., Langley R.G., Lebwohl M.G. et al. Management of Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):383–394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
- Tyring S.K., Spelman L., Igarashi A., Ohtsuki M., Ciichanowitz N., La Rosa C. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 1. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4 Suppl. 1):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.026.
- Gooderham M., Papp K.A., Blauvelt A., Thaçi D., Ciichanowitz N., Li Q. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Tildrakizumab for Plaque Psoriasis: 3-Year Results from reSURFACE 2. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):AB431. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.027.
- Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M., Augustin M., Blauvelt A., Poulin Y. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650–661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6.
- Reich K., Gooderham M., Thaçi D., Crowley J.J., Ryan C., Krueger J.G. et al. Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMvent): A Randomised, Double-Blind, Active-Comparator-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*. 2019;394(10198):576–586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3.
- Blauvelt A., Leonardi C.L., Gooderham M., Papp K.A., Philipp S., Wu J.J. et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):1–11. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0723.

43. Strober B., Menter A., Leonardi C., Gordon K., Lambert J., Puig L. et al. Efficacy of Risankizumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis by basEline Demographics, Disease Characteristics and Prior Biologic Therapy: An Integrated Analysis of the Phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2830–2838. doi: 10.1111/jdv.16521.
44. Warren R.B., Blauvelt A., Poulton Y., Beeck S., Kelly M., Wu T. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab vs. Secukinumab in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis (IMMerge): Results from a Phase III, Randomized, Open-Label, Efficacy-Assessor-Blinded Clinical Trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):50–59. doi: 10.1111/bjd.19341.
45. Leonardi C., Lebwohl M., Bachelez H., Gordon K., Longcore M., Papp K.A. 13883 Maintenance of Response through 136 Weeks of Long-Term Continuous Risankizumab Treatment: An Analysis of Patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2. *JAAD.* 2020;83(6):AB14. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.143.
46. Papp K., Lebwohl M., Ohtshuki M., Puig L., Zeng J., Rubant S. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results From the Open-Label Extension LIMMitless Trial. *28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain.* Available at: https://www.abbviepro.com/content/dam/abbvie-pro/se/open/dermatologi/skyrizi/dokument/Papp_44771-EADV-2019-Continuous-RZB_H-v2.pdf.
47. Blair H.A. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs.* 2020;80(12):1235–1245. doi: 10.1007/s40265-020-01357-1.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@mail.ru