

Возможность применения моноклональных антител к интерлейкину 23 в терапии тяжелого псориаза при ускользании эффекта генно-инженерных биологических препаратов

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева², <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

А.А.-Х.М. Аль-Хаватми¹, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@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

Резюме

Псориаз представляет собой заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующего хронического воспалительного процесса, вызванного различными иммунологическими путями, среди которых ключевую роль играет ось IL-23 – Th17. По этой причине в настоящее время активно изучается эффективность применения ингибиторов IL-23 p19. На сегодняшний день для лечения псориаза существует достаточно большое количество терапевтических опций среди генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), однако в реальной клинической практике пациенты могут терять эффективность или страдать от нежелательных явлений, что приводит к необходимости переключения на другие классы ГИБП. Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело типа IgG1 λ , которое селективно связывается с субъединицей p19 интерлейкина 23 (IL-23) с высокой специфичностью и аффинностью. Внедрение препарата в клиническую практику позволило повысить уровень эффективности, безопасности и выживаемости генно-инженерной биологической терапии псориаза. Задача практикующих клиницистов – найти оптимальные подходы к лечению псориаза, исходя из анализа данных клинических исследований и реальной практики. Однако актуальной проблемой является отсутствие достаточной информации о применении препарата гуселькумаб в реальной клинической практике в случае его инициации после применения других классов ГИБП – анти-ФНО- α , анти-IL-17 и (или) анти-IL-12/23. В статье приведен обзор существующих литературных данных, а также собственные клинические наблюдения небионаивных пациентов с успешным переключением терапии на ингибитор IL-23 гуселькумаб. Понимание основных аспектов терапии псориаза ГИБП позволит достичь успешного контроля над заболеванием и повысить качество жизни пациентов в целом.

Ключевые слова: псориаз, гуселькумаб, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы интерлейкина 23

Для цитирования: Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Возможность применения моноклональных антител к интерлейкину 23 в терапии тяжелого псориаза при ускользании эффекта генно-инженерных биологических препаратов. *Медицинский совет.* 2023;17(2):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-033>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The feasibility of the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 in the therapy of severe psoriasis with the eluding effect of genetically engineered biological drugs

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva², <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi¹, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@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

Abstract

Psoriatic disease is a condition characterised by the development of a progressive chronic inflammatory process caused by various immunological pathways, among which the IL-23/Th17 axis plays a key role. Therefore, the efficacy of IL-23 p19 inhibitors is currently being actively studied. To date, quite a large number of therapeutic options among genetically engineered biological drugs (GEBDs) exist for the treatment of psoriasis, but in real clinical practice patients may lose efficacy or suffer

from adverse events, resulting in the need to switch to other classes of GEBDs. Guselkumab is a fully human IgG1 λ monoclonal antibody that binds selectively to the p19 subunit of interleukin 23 (IL-23) with high specificity and affinity. The implementation of the drug into clinical practice has improved the efficacy, safety and survival rate of genetically engineered biological therapy for psoriasis. Finding optimal approaches to the treatment of psoriatic disease by analysing data from clinical trials and actual practice is the real challenge for practicing clinicians. However, a current problem is the lack of sufficient information on the use of guselkumab in real clinical practice when it is initiated subsequent to administration of other classes of GEBDs – anti-TNF- α , anti-IL-17 and/or anti-IL-12/23. This article provides a review of the existing literature, as well as our own clinical observations of non-bio-naïve patients with successful therapy switching to the IL-23 inhibitor guselkumab. Understanding the basic aspects of GEBD therapy for psoriasis will help to achieve successful control of the disease and improve the quality of life of patients in general.

Keywords: psoriasis, guselkumab, genetically engineered biologic therapy, interleukin 23 inhibitors

For citation: Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Al-Hawatmi A.A.-H.M. The feasibility of the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 in the therapy of severe psoriasis with the eluding effect of genetically engineered biological drugs. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-033>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это заболевание кожи, ассоциирующееся с повышенным риском возникновения коморбидной патологии и существенным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. По различным данным, псориазом страдает от 2 до 4% мирового населения, распространенность в педиатрической популяции составляет 1,4%, средний возраст манифестации заболевания – от 30 до 39 и от 50 до 69 лет [1]. Ранее псориаз классически характеризовался нарушением кератинизации, однако при изучении патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, было выявлено, что скорее имеет место изменение механизмов взаимодействия между иммунными клетками и кератиноцитами [1]. По данным исследований, устранение системного воспаления приводит не только к клиническому улучшению дерматологических проявлений, но и к задержке появления сопутствующих воспалительных заболеваний [2].

Патогенез псориаза в целом обусловлен реализацией генетически детерминированного aberrантного иммунного ответа в коже, опосредованного цитокинами в ответ на действие различных триггерных факторов, таких как стресс, травматизация, инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов и др.

ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНОСТЬ

На сегодняшний день не вызывает сомнений высокая частота возникновения коморбидной патологии, связанной с псориазом едиными патогенетическими механизмами. Имуноопосредованные воспалительные реакции лежат в основе чаще всего встречающейся у пациентов с псориазом патологии опорно-двигательного аппарата – псориатического артрита (ПсА). Наиболее изученной является связь псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом (ожирением, гипертонической болезнью, нарушениями липидного профиля и сахарным диабетом), заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, тревожно-депрессивными расстройствами и онкологической патологией. Некоторые

исследования указывают на наличие связи псориаза с поражением почек. На сегодняшний день можно выделить три основных механизма, опосредующих почечную недостаточность при псориатической болезни: иммуноопосредованное повреждение; хроническое повреждение почек, обусловленное другими ассоциированными коморбидными заболеваниями; лекарственно-индуцированное поражение. Аутоиммунные воспалительные процессы, лежащие в основе патогенеза псориаза, могут вызывать повреждение клубочков и субклиническую/клиническую гломерулярную дисфункцию. Th17-лимфоциты также могут вызывать воспаление в почках, продуцируя медиаторы, поражающие эпителиальные тубулярные клетки, мезангиальные клетки и макрофаги. Кроме того, Th17-иммунный ответ, преобладающий при псориазе, также играет ведущую роль при поражении почек при волчаночном нефрите и гломерулонефрите, ассоциированном с антителами к базальной мембране клубочка. Помимо этого, почка является органом-мишенью для классических сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и метаболический синдром, частота которых значительно повышена у пациентов с псориазом. Поскольку эти факторы увеличивают риск развития атеросклероза, такие коморбидные пациенты оказываются предрасположенными к развитию хронической болезни почек и даже терминальной стадии почечной недостаточности. Другой причиной поражения почек могут являться некоторые нефротоксичные препараты для лечения псориаза, такие как метотрексат и циклоспорин. Их применение увеличивает вероятность возникновения патологии со стороны почек. В связи с вышеизложенным особую актуальность приобретают исследования, направленные на выявление общих патогенетических механизмов с целью разработки различных алгоритмов профилактики, диагностики и терапевтической коррекции псориаза с учетом влияния сопутствующих заболеваний.

Классическая терапия псориаза включает как местное, так и системное лечение. Выбор метода терапии обычно основывается на показателе PASI (Psoriasis Area and

Severity Index – индекс тяжести псориаза): легкие формы псориаза контролируются наружной терапией, среднетяжелые и тяжелые формы требуют системного лечения.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

За последнее десятилетие отмечен существенный прогресс в отношении терапии пациентов с псориазом: если ранее большинство пациентов с тяжелыми формами заболевания получали терапию преимущественно цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, такими как метотрексат и циклоспорин, которые имели ряд существенных ограничений в применении в случае наличия сопутствующих патологий, а значимым эффектом для врача и пациента считалось достижение PASI 50–75 баллов в среднем, то сегодня благодаря появлению и более широкому внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысилась эффективность и безопасность лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, помимо этого, поменялись взгляды на возможности достижения конечных целей лечения.

На сегодняшний день выбор метода терапии псориаза осуществляется с учетом степени тяжести, локализации псориатических высыпаний, особых форм заболевания, сопутствующих коморбидных состояний, неэффективности предыдущих методов лечения, а также комплаентности пациента. Врач и пациент ставят перед собой цель достижения практически чистой (PASI 90) и чистой кожи (PASI 100), отсутствия прогрессирования коморбидной патологии, особенно ПсА. В целом актуальным представляется предотвращение развития ПсА через назначение эффективной терапии у пациентов с предикторами возникновения суставной патологии. Соблюдение данной концепции приводит к полному контролю над заболеванием и, соответственно, повышению качества жизни пациентов.

В настоящее время в Российской Федерации для лечения псориаза зарегистрированы лекарственные средства из четырех классов ГИБП с различным механизмом действия:

- ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α);
- ингибиторы интерлейкина (IL) 17 (анти-IL-17);
- ингибитор IL-12/23 (анти-IL-12/23);
- ингибиторы IL-23 (анти-IL-23).

С учетом более активного внедрения ГИБП в клиническую практику остро встает вопрос о необходимости расширения понимания практикующих клиницистов о различных аспектах ведения пациентов, алгоритмах повышения эффективности применения биологических препаратов (с изменениями режима введения и дозы ГИБП, возможности применения комбинированных методик (присоединения наружной терапии, фототерапии, цитостатических препаратов, групп малых молекул)). В реальной клинической практике комбинированные методики достаточно часто могут не дать должного ответа, в данном случае на фоне развития эффекта ускользания или вторичной неэффективности ГИБП необходимо проведение переключения на другой биологический агент. Решение

проблемы вторичной неэффективности может быть достигнуто переключением на ГИБП с другим механизмом действия, либо также возможно внутривенное переключение.

АНТИ-IL-23 ПРЕПАРАТЫ

Среди различных участников патогенеза псориаза доминирующую роль играют клетки Th17, которые развиваются в коже пациентов с псориазом под влиянием цитокинов, вырабатываемых воспалительными дендритными клетками, таких как трансформирующий фактор роста β , IL-1, IL-6 и IL-23 [3]. IL-23 представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединицы p40, которая также характерна для IL-12, и субъединицы p19, характерной для IL-23 [4]. Учитывая ключевую роль в патогенезе заболевания, IL-23 стал мишенью для создания новых биологических препаратов, способных погасить иммунновоспалительный процесс. Фактически фармацевтический рынок предлагает несколько ГИБП, способных воздействовать на IL-23, один из которых – гуселькумаб. Препарат является полностью человеческим IgG1 λ моноклональным антителом, мишенью которого является субъединица p19 IL-23, способная сдерживать активность Th1 Т-лимфоцитов [5].

Гуселькумаб и другие анти-IL-23 моноклональные антитела, в отличие от анти-IL-17 моноклональных антител, имеют несколько более позднее начало ответа, однако отличаются более стойким эффектом и имеют удобный режим введений. Кроме того, анти-IL-23 моноклональные антитела также способны модулировать уровень IL-17A: как было показано, во время лечения препаратом гуселькумаб отмечалось снижение экспрессии генов псориаза и сывороточного уровня IL-17A (по результатам оценки после 12 нед. терапии) [6]. Гуселькумаб стал первым моноклональным антителом, ингибирующим IL-23, одобренным для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Различные исследования также оценивали эффективность и безопасность препарата для лечения генерализованного пустулезного псориаза, эритродермического псориаза, ПсА, ревматоидного артрита, болезни Крона и язвенного колита [7, 8].

Для лечения псориаза определен максимально эффективный режим дозирования: подкожное введение 100 мг препарата на 0-й и 4-й неделе в инициальном периоде, далее поддерживающая доза составляет 100 мг, которая вводится подкожно каждые 8 нед.

В настоящее время существует четыре биологических препарата, направленных на блокирование выработки IL-23. Среди них устекинумаб – ингибитор субъединицы p40, общей как для IL-23, так и для IL-12, а три других препарата (гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб) направлены против субъединицы p19 IL-23 и представляют собой селективные ингибиторы только IL-23. Согласно имеющейся информации, данные препараты показали свою безопасность и эффективность без существенных различий между ними даже у пожилых пациентов. Тилдракизумаб – это моноклональное гуманизированное

антитело IgG1k, а рисанкизумаб – гуманизированное антитело IgG1, эффективность и безопасность которого оценивались в различных испытаниях III фазы.

Эффективность препарата гуселькумаб в лечении псориаза прежде всего была оценена в двух исследованиях I фазы, которые показали клиническое улучшение при хорошем профиле безопасности уже после одной подкожной инъекции. Эффективность гуселькумаба далее была изучена в одном исследовании II фазы (X-PLORE) [9] и нескольких многонациональных рандомизированных исследованиях III фазы, таких как VOYAGE 1 [10], VOYAGE 2 [11], NAVIGATE [5] и ECLIPSE [12]. В дальнейшем в литературе были опубликованы исследования препарата гуселькумаб и в реальной клинической практике [13, 14].

Анализ исследования III фазы показал, что в VOYAGE 1 превосходство гуселькумаба над адалимумабом было отмечено в отношении достижения IGA 0/1 (Investigator's Global Assessment – общая оценка заболевания исследователем) и PASI 90 уже на 16-й неделе [10].

Несколько исследований показали, что более высокий индекс массы тела увеличивает как распространенность, так и тяжесть псориаза [15]. Кроме того, ожирение коррелирует со снижением терапевтического ответа на ингибиторы ФНО- α , ингибиторы IL-17 [16].

По данным исследования A. Michelucci et al. [1] также отмечено, что терапевтический ответ на гуселькумаб ниже у пациентов с более высоким индексом массы тела как по количеству пациентов, достигших PASI 75, 90 и 100, так и по времени достижения данного показателя. Эти результаты подтверждают важность вмешательства в образ жизни с целью контроля массы тела пациентов, междисциплинарного взаимодействия с врачами – эндокринологами и диетологами.

Согласно литературным данным, описан еще один важный клинический результат – эффективность гуселькумаба в лечении псориаза сложных локализаций, который также был оценен в двух исследованиях VOYAGE [17].

Важными вопросами, требующими проведения дальнейших исследований, являются первичная неэффективность ГИБП – первичные неотвечки и ускользание эффекта биологических препаратов – вторичные неотвечки. Первичная неэффективность предположительно связана со сложностью иммунопатогенеза псориаза, с различными генотипами заболевания. С внедрением новых классов ГИБП (с более прицельным таргетным механизмом) удалось снизить долю первичных неотвечков. Однако эффект ускользания и развитие различных нежелательных явлений все еще являются основной проблемой при ведении пациентов на ГИБП.

Нежелательные иммунные реакции могут возникать при выработке лекарственных антител. Считается, что лекарственные антитела образуются под воздействием множества факторов. К ним относятся генетическая предрасположенность, механизм заболевания, молекулярная структура препарата и схема лечения [18]. Антитела к биологическим препаратам могут быть обнаружены в крови небольшого числа пациентов, однако их клиническое значение до конца не изучено. Влияние иммуногенности

препарата может варьировать от отсутствия клинического эффекта до снижения клинического ответа. Лекарственные антитела также связаны с серьезными побочными явлениями, такими как инфузионные реакции, анафилаксия и др. [18, 19]. Некоторые ГИБП, такие как инфликсимаб и адалимумаб, показывают снижение эффективности при образовании антител к лекарству [20], в то время как при использовании секукинумаба снижения эффективности не отмечается [21].

Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Согласно данным анализа восьми основных исследований, посвященных частоте выявления лекарственных антител у пациентов, получающих терапию препаратом гуселькумаб, образование антител составило от 4,1 до 14,7% с медианой 8,6% [22]. В другом анализе K.B. Gordon et al. [23] сообщили, что выработка антител была несколько ниже в группе поддерживающей терапии гуселькумабом. Частота образования нейтрализующих антител варьировала от 0 до 0,6%. В двух исследованиях не было выявлено ни одного пациента с нейтрализующими антителами [24, 25]. Титры антител были низкими, варьировали от 1 : 10 до 1 : 320 и менее. Y. Zhu et al. [26] определили, что концентрация препарата гуселькумаб в сыворотке крови была одинаковой у пациентов с антителами и без них. Однако у пациентов с положительным результатом на нейтрализующие антитела концентрация гуселькумаба в сыворотке крови на 100-й неделе была ниже, чем в общей популяции. Важно отметить, что в пяти исследованиях изучалась взаимосвязь между положительной реакцией на антитела к препарату и эффективностью терапии. Во всех исследованиях последовательно не было выявлено связи между наличием антител и снижением клинической эффективности.

Эффект ускользания и развитие побочных реакций требуют отмены препарата и переключения на другой ГИБП. В отношении возможности смены терапии на препарат гуселькумаб в качестве дополнительных данных исследование VOYAGE 2 [11] продемонстрировало, что непрерывная терапия наиболее эффективна и может играть стратегическую роль у пациентов с неэффективностью адалимумаба. Более того, данное исследование показало, что у пациентов, получавших устекинумаб, переключение терапии на гуселькумаб может привести к значительному клиническому эффекту.

Также необходимо отметить исследование A. Michelucci et al. [1], где было выявлено более быстрое достижение клинических результатов у бионаивных пациентов по сравнению с пациентами, имеющими опыт применения ГИБП. Однако авторы отмечают важность проведения дальнейших исследований для выявления факторов риска выживаемости без перехода на другой препарат и составления рекомендаций для оптимального и персонализированного выбора терапии. Еще одно исследование, которое следует упомянуть, – это первое исследование III фазы ECLIPSE [12], в котором сравнивалась эффективность гуселькумаба с секукинумабом. Оно показало, что 84% пациентов, получавших гуселькумаб, смогли достичь показателя PASI 90 на 48-й неделе по сравнению

с 70% пациентов, получавших секукинумаб. Кроме того, данные других исследований также показывают, что гуселькумаб может быть эффективным вариантом лечения пациентов с ускользанием эффекта терапии препаратами устекинумаб и секукинумаб [27, 28].

По результатам крупного ретроспективного многоцентрового обсервационного исследования реальной клинической практики была оценена эффективность препарата гуселькумаб среди пациентов, ранее получавших терапию анти-ФНО- α , анти-IL-17 и анти-IL-12/23. На исходном уровне наблюдались значительные различия между группами анти-ФНО- α , анти-IL-17 и анти-IL-12/23 в отношении дислипидемии, количества предыдущих биологических препаратов и баллов индексов PASI, BSA (Body Surface Area – площадь поражения тела), VAS (Visual Analog Scale – визуальная аналоговая шкала) и DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни). Выявлено, что эффективность гуселькумаба в отношении PASI, BSA, зуда (шкала VAS) и DLQI не зависела от предыдущих биологических агентов. По результатам исследования авторы делают вывод о том, что на среднесрочную эффективность, безопасность и выживаемость гуселькумаба не оказывает влияния предшествующая биологическая терапия анти-ФНО- α , анти-IL-17 и (или) анти-IL-12/23 [29].

Таким образом, данные клинических исследований и клинической практики при эффекте ускользания или недостаточной эффективности ГИБП других классов позволяют рекомендовать в качестве препарата выбора ингибитор IL-23 гуселькумаб.

С целью подтверждения литературных данных приводим собственный клинический опыт успешного применения препарата гуселькумаб у пациентов с ускользанием эффекта других классов ГИБП.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

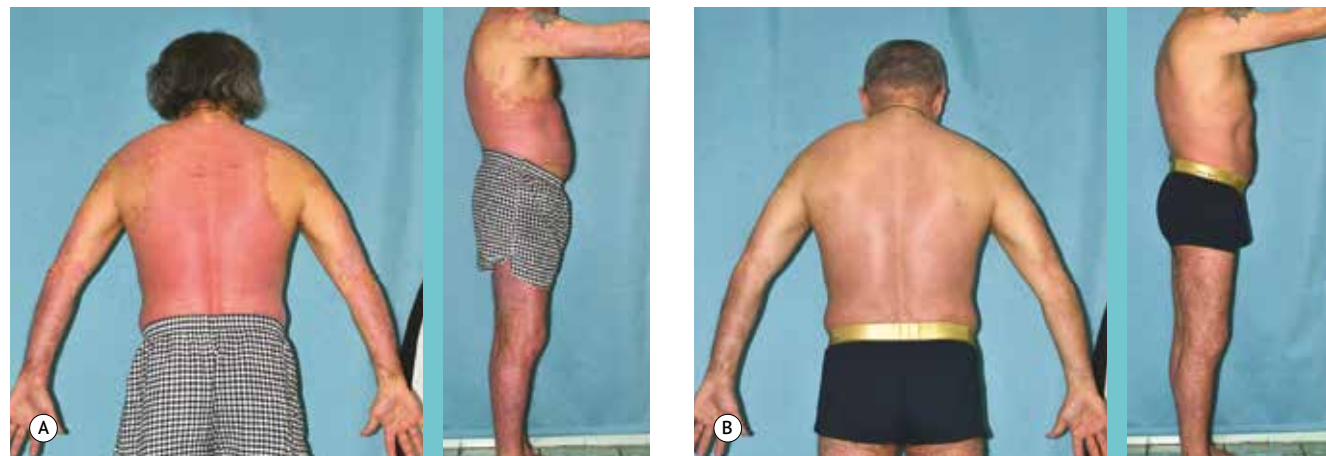
Пациент А., 47 лет (рис. 1), находится под наблюдением с диагнозом «псориаз артропатический» (L40.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II ст., 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 2; сахарный диабет 2-го типа; мочекаменная болезнь; псориатический спондилоартрит, активная фаза 0–1, II ст., нарушение функций сустава I ст. Показатели тяжести псориатического процесса до инициации препарата гуселькумаб: PASI – 43, BSA – 54, DLQI – 27.

Согласно данным анамнеза заболевания, пациент считает себя больным в течение 24 лет. В дебюте заболевания обратился к дерматовенерологу по месту жительства, которым был диагностирован псориаз, рекомендована наружная терапия с временным улучшением. В дальнейшем кожный процесс принял хронический рецидивирующий характер с периодами обострений и кратковременных ремиссий. В течение 4 лет в связи с присоединением суставной симптоматики ревматологом диагностирован ПсА. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно, получал стандартную терапию, курсы физиотерапевтических процедур (ультрафиолет В 311 нм, ПУВА-терапия (псоралены + ультрафиолет)), курс плазмафереза, цитостатический препарат – раствор метотрексата подкожно в дозе до 25 мг в неделю, ввиду эпизода эритродермии получал системные глюкокортикоиды (преднизолон), в течение 11 мес. получал терапию циклоспорином в инициальной дозе из расчета 5 мг/кг с дальнейшим титрованием до полной отмены, однако эффект от проводимой терапии был кратковременным. В течение 7 мес. пациент получал терапию препаратом апремиласт по схеме под контролем лабораторных и инструментальных показателей, однако на фоне терапии не отмечено стойкого положительного эффекта, и препарат был отменен. С учетом тяжести течения псориатического процесса пациенту иницирована терапия ГИБП. Первым биологическим препаратом иницирован ингибитор IL-12/23 устекинумаб в дозе 45 мг подкожно 1 раз в 12 нед. с проведением инициального курса на базе Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, однако ввиду недостаточной эффективности терапии спустя 4 введения доза препарата увеличена до 90 мг,

● **Рисунок 1.** Пациент А., 47 лет, до терапии препаратом гуселькумаб и через 16 недель (динамика кожного процесса на фоне терапии)

● **Figure 1.** A 47-year-old patient A. before and 16 weeks after Guselkumab therapy (changes in the skin process during therapy)



А – до начала терапии, PASI 43 балла; В – 16-я неделя терапии, PASI 0 баллов.

получил еще 3 введения устекинумаба с улучшением и достижением PASI 75. С учетом тенденции к повышению уровня печеночных трансаминаз присоединение к ГИБТ препарата метотрексат не представлялось возможным. В связи с недостаточной эффективностью лечения в дальнейшем пациенту была проведена смена ГИБП на препарат ингибитор IL-17 нетакимаб в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед. с проведением инициального курса, на фоне терапии отмечено купирование суставного синдрома, однако положительный эффект на кожный процесс отмечен лишь в течение 14 нед. лечения. В связи с ускользанием эффекта проведено переключение терапии на ингибитор IL-23 гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно на 0-й и 4-й неделе, далее поддерживающая терапия 100 мг каждые 8 нед. На 12-й неделе от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию – PASI 90. На 16-й неделе PASI 0 баллов, BSA – 0, DLQI – 0. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Г., 53 года (рис. 2), находится под наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии с диагнозом «псориаз обыкновенный» (L40.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Показатели тяжести псориатического процесса до инициации препарата гуселькумаб: PASI – 49 баллов, BSA – 49, DLQI – 23. Считает себя больной в течение 9 лет, когда без видимых провоцирующих факторов впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы, изменение ногтевых пластин кистей и стоп. При обращении к дерматовенерологу по месту жительства был диагностирован псориаз, назначено лечение наружными средствами без эффекта. Постепенно кожный процесс принял тяжелый рецидивирующий характер, распространился на кожу туловища и конечностей. Неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно, получала курсы комбинированной терапии, физиотерапевтическое лечение, препарат ацитретин в дозе до 25 мг в сутки внутрь в течение 1 года, препарат метотрексат в дозе 15 мг в неделю в течение 4 мес. без эффекта. В течение 14 мес. получала терапию ингибитором IL-17 секукинумаб в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. с проведением инициального курса, спустя 2,5 мес. терапии с учетом появления новых высыпаний к монотерапии ГИБП присоединен

● **Рисунок 2.** Пациентка Г., 53 года, до терапии препаратом гуселькумаб и через 16 недель (динамика кожного процесса на фоне терапии)

● **Figure 2.** A 53-year-old patient G. before and 16 weeks after Guselkumab therapy (changes in the skin process during therapy)



А – до начала терапии, PASI 49 баллов; В – 12-я неделя терапии, PASI 0 баллов.

препарат метотрексат в дозе 15 мг в неделю подкожно с временным улучшением. В связи с ускользанием эффекта проведена смена терапии на препарат гуселькумаб в стандартном режиме подкожно. На 16-й неделе терапии после переключения с ингибитора IL-17 на ингибитор IL-23 достигнуто состояние медикаментозной ремиссии и существенное улучшение качества жизни.

Обращает на себя внимание высокая эффективность и достаточно быстрая положительная динамика на фоне терапии. Также следует отметить, что за весь период наблюдения у представленных пациентов не отмечалось побочных реакций и развития нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор существующих литературных данных, посвященных клиническим исследованиям, реальной практике, а также собственные наблюдения небионаивных пациентов с успешным переключением терапии позволяют рекомендовать препарат ингибитор IL-23 гуселькумаб в качестве эффективной альтернативы в случае развития ускользания или недостаточного ответа на ГИБП других классов.



Поступила / Received 11.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2023

Принята в печать / Accepted 10.02.2023

Список литературы / References

1. Michelucci A., Manzo Margiotta F., Panduri S., Tonini A., Romanelli M., Morganti R. et al. A real-life experience as a proof of Guselkumab effectiveness and safety in patients with moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;35(4):e15339. <https://doi.org/10.1111/dth.15339>.
2. Gisondi P., Talamonti M., Chiricozzi A., Piaserico S., Amerio P., Balato A. et al. Treat-to-Target Approach for the Management of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Consensus Recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):235–252. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00475-8>.
3. Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
4. 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(5):715–725. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)00070-4](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)00070-4).
5. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., Song M., Randazzo B., Wasfi Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):114–123. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
6. Sofen H., Smith S., Matheson R.T., Leonardi C.L., Calderon C., Brodmerkel C. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and

- molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.025>.
7. Markham A. Guselkumab: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(13):1487–1492. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0800-7>.
 8. Nogueira M., Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:212594. <https://doi.org/10.7573/dic.212594>.
 9. Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., Prinz J.C., Wasfi Y., Li S. et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(2):136–144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501646>.
 10. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
 11. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–431. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
 12. Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B., Li S. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8).
 13. Benhadou F., Ghislain P.D., Guiof F., Willaert F., Del Marmol V., Lambert J. et al. Real-life effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis: a Belgian retrospective multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):e837–e839. <https://doi.org/10.1111/jdv.16715>.
 14. Zhuang J.Y., Li J.S., Zhong Y.Q., Zhang F.F., Li X.Z., Su H. et al. Evaluation of short-term (16-week) effectiveness and safety of guselkumab in patients with psoriasis: A prospective real-life study on the Chinese population. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15054. <https://doi.org/10.1111/dth.15054>.
 15. Budu-Aggrey A., Brumpton B., Tyrrell J., Watkins S., Modalsli E.H., Celis-Morales C. et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002739. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002739>.
 16. Paroutoglou K., Papadavid E., Christodoulatos G.S., Dalamaga M. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):165–178. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00380-3>.
 17. Foley P., Gordon K., Griffiths C.E.M., Wasfi Y., Randazzo B., Song M. et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):676–683. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0793>.
 18. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720–1740. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)80075-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)80075-3).
 19. Mayer L., Young Y. Infusion reactions and their management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35(4):857–866. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2006.09.006>.
 20. Hsu L., Armstrong A.W. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(10):949–958. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.836060>.
 21. Thomas L.W., Lee E.B., Wu J.J. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(2):110–116. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473552>.
 22. Norden A., Moon J.Y., Javadi S.S., Munawar L., Maul J.T., Wu J.J. Anti-drug antibodies of IL-23 inhibitors for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1171–1177. <https://doi.org/10.1111/jdv.18042>.
 23. Gordon K.B., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Shen Y.K., Li S. et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(12):2437–2446.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016>.
 24. Ferris L.K., Ott E., Jiang J., Hong H.C., Li S., Han C., Baran W. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(2):152–159. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1587145>.
 25. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H., Goto R., Zheng R., Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol.* 2018;45(9):1053–1062. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.
 26. Zhu Y., Marini J.C., Song M., Randazzo B., Shen Y.K., Li S., Zhou H. Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1830–1834.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.018>.
 27. Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., Megna M. Guselkumab and risankizumab for psoriasis: a 44-week indirect real-life comparison. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):1028–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.025>.
 28. Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., Megna M. Efficacy and safety of guselkumab in psoriasis patients who failed ustekinumab and/or anti-interleukin-17 treatment: A real-life 52-week retrospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14673. <https://doi.org/10.1111/dth.14673>.
 29. Ruiz-Villaverde R., Rodríguez-Fernández-Freire L., Armario-Hita J.C., Pérez-Gil A., Chinchay F.V., Galán-Gutiérrez M. Guselkumab as a switching strategy after anti-TNF α , anti-IL17, or anti-IL12/23 therapies in moderate-to-severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022;35(10):e15760. <https://doi.org/10.1111/dth.15760>.

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

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд, аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmad-hawatma@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, Medicine Institute, 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

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ahmad-hawatma@mail.ru