

## Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза

**О.В. Жукова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, [klinderma@inbox.ru](mailto:klinderma@inbox.ru)

**С.И. Артемьева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, [sofya.chern@gmail.com](mailto:sofya.chern@gmail.com)

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

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

### Резюме

Псориаз – иммуноопосредованное заболевание кожи, ассоциирующееся с повышенным риском возникновения коморбидной патологии и существенным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза необходимо назначение системных методов терапии. Новейшая парадигма лечения стала возможной благодаря постоянному углублению знаний патофизиологии заболевания. В настоящее время известен четкий механизм, вплоть до молекулярного уровня, относительно того, какие цитокины вовлечены в патогенез псориазической болезни. Интерлейкин (ИЛ) 23 опосредованно активизирует путь Th17, что, согласно гипотезе, вносит основной вклад в воспаление, наблюдаемое при псориазе, что в том числе доказывается высокой эффективностью применения биологических агентов – ингибиторов ИЛ-23. Очевидно, что в области генно-инженерной биологической терапии псориаза достигнут большой прогресс как в плане безопасности, так и в плане эффективности. Однако остро стоит вопрос выбора биологического препарата индивидуально у каждого пациента, в том числе в случае инициации первого генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) у бionaивного больного. В статье приведен обзор ключевых моментов при выборе ГИБП в зависимости от коморбидного фона, а также описан клинический случай успешной терапии бionaивного пациента с сопутствующим депрессивным расстройством в анамнезе на фоне тяжелого течения псориаза. Успешное применение ингибитора ИЛ-23 (препарата гуселькумаб) позволило добиться стойкой ремиссии и улучшения качества жизни, что в свою очередь положительно повлияло и на коморбидный фон пациента. Данное наблюдение позволяет сделать вывод о том, что выбор в качестве первого биологического агента препарата гуселькумаб является достаточно эффективной, безопасной и перспективной опцией в лечении тяжелых форм псориаза.

**Ключевые слова:** псориаз, псориазический артрит, гуселькумаб, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы интерлейкина 23, Дерматологический индекс качества жизни

**Для цитирования:** Жукова ОВ, Артемьева СИ. Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет.* 2023;17(14):24–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis

**Olga V. Zhukova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, [klinderma@inbox.ru](mailto:klinderma@inbox.ru)

**Sofya I. Artemyeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, [sofya.chern@gmail.com](mailto:sofya.chern@gmail.com)

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

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

### Abstract

Psoriasis is an immune-mediated skin disease associated with an increased risk of comorbidities and a significant negative impact on the quality of life of patients. In moderate and severe forms of psoriasis it is necessary to assign systemic therapies. The newest paradigm of treatment has become possible as a result of constant deepening of knowledge of pathophysiology of the disease. A clear mechanism is finally known down to the molecular level as to which cytokines are involved in the pathogenesis of psoriatic disease. Interleukin (IL)-23 mediates the activation of the Th17 pathway, which is hypothesised to be a major contributor to the inflammation observed in psoriasis, as proven, among other things, by the high efficacy of IL-23 inhibitor biological agents. It is obvious that great progress has been made in the field of genetically engineered biological therapy for psoriasis, both in terms of safety and efficacy. However, the issue of selecting a biologic drug individually in each patient is pressing, including in the case of initiation of the first genetically engineered biological drug in bionaive patients. The article provides an overview of the key points in the process of biological drug selection depending on the present comorbidities, and also describes a clinical case of successful therapy of a bionaive patient with concomitant depressive disorder in the anamnesis against the backdrop of a severe course of psoriasis. Successful use of IL-23 inhibitor (Guselkumab) allowed to achieve persistent remission and improve the quality of life, which in turn had a positive effect on the patient's comorbid profile. This observation allows us to conclude that the use of guselkumab as the first biological agent is a rather effective, safe and promising option in the treatment of severe psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic arthritis, guselkumab, genetically engineered biologic therapy, interleukin 23 inhibitors, DLQI

**For citation:** Zhukova OV, Artemyeva SI. The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(14):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-280>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи с возможным вовлечением опорно-двигательного аппарата и возникновением различных коморбидных патологий.

На сегодняшний день патогенез псориаза рассматривается как чрезвычайно сложный иммунный каскад с участием врожденной и адаптивной иммунной системы. В частности, взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов, по-видимому, играет наиболее значимую роль: нарушение активности Т-клеток способствует гиперпролиферации и аномальной дифференцировке кератиноцитов, тогда как сами кератиноциты дополнительно поддерживают иммунные ответы, обеспечивающие рекрутирование дендритных клеток. Псориатический процесс обычно начинается с активации плазматоидных и миелоидных дендритных клеток, индуцируемых комплексами антимикробных пептидов (LL37), интерлейкина (ИЛ) -26, РНК и ДНК кератиноцитов. Впоследствии данные дендритные клетки высвобождают ИЛ-12 и 23, активируя Th1 и Th17, которые в свою очередь высвобождают цитокины ИЛ-17, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО) - $\alpha$  и ИЛ-22. В целом пролиферацию Th17-лимфоцитов и продукцию ими ИЛ-17 индуцирует ИЛ-23, который относится к семейству гетеродимерных цитокинов и состоит из 2 субъединиц – p19 и p40, преимущественно продуцирующихся макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Помимо ИЛ-23, субъединицу p40 также содержит ИЛ-12. Структурное отличие ИЛ-12 от ИЛ-23 состоит в том, что другой субъединицей ИЛ-12 является p35, а не p19. Механизм действия ИЛ-23 состоит в том, что он связывается с рецепторным комплексом на поверхности Т-лимфоцитов и миелоидных дендритных клеток, макрофагов и моноцитов, что приводит к активации внутриклеточных факторов транскрипции (STAT3-STAT4 и NF- $\kappa$ B), они перемещаются в ядро клетки и связываются с активатором гена ИЛ-17, в связи с чем Т-лимфоциты дифференцируются и превращаются в Th17 типа. Эффекторные Т-клетки затем мигрируют обратно в кожу, там они высвобождают цитокины и хемокины, что стимулирует пролиферацию кератиноцитов. Процесс также поддерживается кератиноцитами, они усиливают воспалительный ответ, продуцируя дополнительные цитокины и это приводит к цикличности воспаления. Медиаторы, высвобождаемые эффекторными Т-клетками, включают интерферон  $\gamma$ , ИЛ-21 и ФНО- $\alpha$  из клеток Th1 и ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22 из клеток Th17.

В настоящее время известно, что сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в этом воспалительном каскаде [1]. Помимо вышеизложенного, важным аспектом являются обсуждаемые на сегодняшний день системные проявления псориатической болезни. Псориаз ассоции-

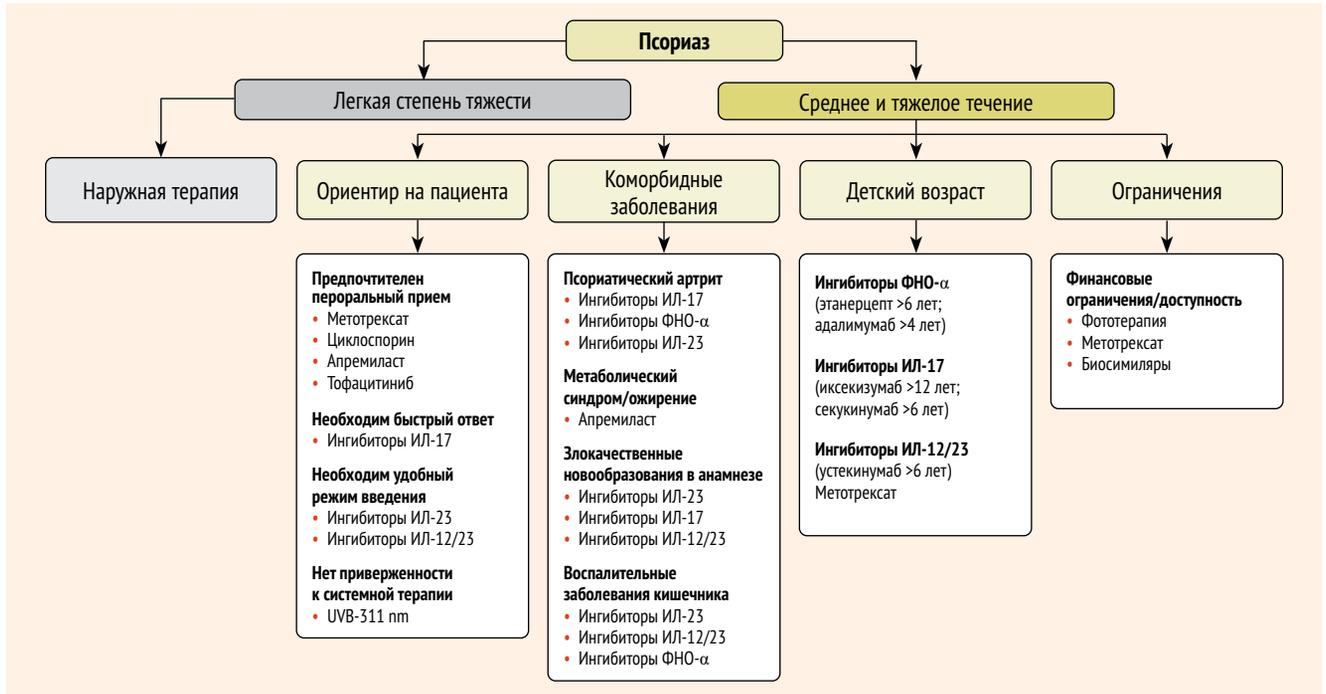
рован с коморбидными состояниями, такими как псориатический артрит (ПСА), сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), психические расстройства, рассеянный склероз (РС) и злокачественные опухоли. Общие иммунологические и генетические особенности могут отчасти помочь объяснить эпидемиологическую ассоциацию между псориазом и сопутствующими заболеваниями, связанными с псориазом [2]. При выборе метода лечения одним из важных показателей является оценка коморбидного фона пациента, т. к. большинство препаратов системной терапии имеют свои ограничения и противопоказания, тогда как, напротив, определенные терапевтические опции (в первую очередь генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) могут положительно повлиять на сопутствующую патологию [3]. Действительно, биологическая терапия, направленная на провоспалительные цитокины в патогенезе псориаза, может не только улучшить кожные симптомы, но и изменить системное воспаление, тем самым влияя на долгосрочные исходы сопутствующих заболеваний при псориазе.

Согласно современным клиническим рекомендациям выбор метода лечения псориаза в первую очередь зависит от тяжести течения дерматоза. В то время как топические средства рекомендованы при легких формах заболевания, они недостаточно эффективны и непрактичны при среднетяжелом / тяжелом течении, где предпочтительнее использование системной терапии или фототерапии. При выборе метода лечения тяжелых форм псориаза необходимо учитывать множество факторов, включая эффективность и безопасность препарата, предпочтения пациента, сопутствующие заболевания и в том числе финансовые затраты (*рис. 1*). Однако ни один препарат не доминирует по всем параметрам, таким образом, не существует единого конкретного алгоритма терапии псориаза, при выборе лечения необходим строго индивидуализированный подход.

Тот факт, что биологические агенты целенаправленно взаимодействуют с конкретным цитокином (таким как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17 или ИЛ-23), революционизировал возможности лечения псориаза по сравнению с эпохой более общей иммуносупрессии, отраженной в традиционных препаратах. ГИБТ представляет собой усовершенствованную схему лечения, в которой целенаправленная иммуномодуляция привела к значительному повышению безопасности и эффективности биологических препаратов.

Показаниями к назначению ГИБТ при псориазе являются такие параметры, как средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (правило «Десяток»: BSA > 10 или PASI > 10 и DLQI > 10) при отсутствии клинического эффекта системных базисных противовоспалительных препаратов (БВП) и методов фототерапии в адекватной

● **Рисунок 1.** Терапевтические подходы при псориазе  
 ● **Figure 1.** Therapeutic approaches to the treatments of psoriasis



терапевтической дозе в течение 3 мес., либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению, а также при развитии рецидива псориаза в течение 3 мес. после отмены БВП или ПУВА-терапии, и сопутствующий активный прогрессирующий псориатический артрит. Помимо этого учитывается наличие «проблемных» локализаций, резистентных к терапии псориатических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы). Возможно рассмотреть инициацию ГИБТ в случае тяжелой степени псориатической ониходистрофии.

В клинической практике для лечения псориаза используются различные биологические препараты. К ним относятся ингибиторы ФНО-а: этанерцепт (гибридная молекула, соединенная с Fc фрагментом Ig1 человека), инфликсимаб (химерное мышино-человеческое Ig<sub>G</sub><sub>1</sub> моноклональное антитело (мАТ)), адалимумаб (полностью человеческое IgG<sub>1к</sub> мАТ), цертолизумаба пэгол (ПЭГилированный ФАБ-фрагмент гуманизированного IgG<sub>1</sub>); ингибиторы ИЛ-17: секукинумаб (полностью гуманизированное анти-ИЛ-17А IgG1к мАТ), иксекизумаб (гуманизированное анти-ИЛ-17А IgG4 мАТ), нетакимаб (гуманизированное IgG1 мАТ); устекинумаб (гуманизированное анти-ИЛ-12/23 р40 субъединица IgG1к мАТ); ингибиторы ИЛ-23: гуселькумаб (полностью гуманизированное анти-ИЛ-23 р19 субъединица IgG1 мАТ) и ризанкизумаб (полностью гуманизированное анти-ИЛ-23 р19 субъединица IgG1λ мАТ).

С учетом селективности воздействия на сегодняшний день наиболее высокие показатели по профилю безопасности и эффективности демонстрируют группы ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23. В то время как препараты ингибиторы ИЛ-17 демонстрируют более быстрый клинический ответ, ингибиторы ИЛ-23 позволяют достичь стойкого эффекта и имеют лучшие показатели выживаемости терапии.

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело типа IgG1λ, которое селективно связывается с субъединицей р19 интерлейкина 23 (ИЛ23) с высокой специфичностью и аффинностью. В результате действия гуселькумаба блокируется сигнальный путь ИЛ-23/Th17 и уменьшается выраженность воспалительных эффектов ИЛ-23. Ингибирование ИЛ-23 снижает уровень циркулирующего ИЛ-17А за счет уменьшения числа и активности Th-17, однако блок секреции ИЛ-23 не ведет к полному прекращению образования ИЛ-17, таким образом, сохраняется физиологическая роль ИЛ-17, что необходимо для реализации противогрибковой защиты и обеспечения функционирования и целостности кишечного эпителия [4].

### ОБСУЖДЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ФАКТОРОВ ВЫБОРА ПЕРВОГО ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

#### Пациенты с псориатическим артритом

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое классифицируется как клиническая форма спондилоартритов, представляет собой прогрессирующее деструктивное воспалительное поражение суставов, которое встречается примерно у 30% пациентов с псориазом и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии.

Большинство биологических препаратов для лечения псориаза эффективны и одобрены для лечения ПсА. Однако существует некоторая разница в эффективности различных ГИБП при определенных проявлениях артрита. При выборе первого препарата у таких пациентов необходимо тесное междисциплинарное взаимодействие врача-дерматовенеролога и ревматолога. С учетом

различных доменов ПсА при периферическом артрите могут быть рекомендованы к применению ингибиторы ФНО-а, ИЛ-12/23, ИЛ-17 и ИЛ-23; при аксиальном ПсА – ингибиторы ФНО-а и ИЛ-17, при энтезитах/дактилитах – ингибиторы ФНО-а, ИЛ-12/23, ИЛ-17 и ИЛ-23.

Терапевтический эффект ингибиторов ФНО-а при ПсА был продемонстрирован в многочисленных клинических исследованиях. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у пациентов с псориазом и ПсА, получавших этанерцепт, наблюдалось значительное клиническое улучшение по всем основным показателям артрита. Аналогичным образом, другие анти-ФНО-а (адалимумаб, инфликсимаб и цертолизумаб) также продемонстрировали значительное влияние на признаки и симптомы у пациентов с ПсА [5]. В сетевом метаанализе 46 РКИ, сравнивающих эффективность различных системных методов лечения активного ПсА, анти-ФНО-терапия заняла первое место по показателю ответа ACR [6]. Таким образом, ингибиторы ФНО-а могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии у пациентов с ПсА.

#### *Ингибиторы ИЛ-17*

В РКИ III фазы секукиномаба сообщалось, что препарат значительно улучшил признаки и симптомы аксиального ПсА по сравнению с плацебо [7]. Кроме того, ингибиторы ИЛ-17 продемонстрировали устойчивое торможение рентгенографического прогрессирования у пациентов с ПсА [8]. В РКИ III фазы сравнивали препарат секукиномаб с адалимумабом у пациентов с псориазом с сопутствующим ПсА, сообщалось, что секукиномаб показал более высокий ответ по PASI 100, ответы по ACR20 были сходными [9]. В РКИ III фазы для оценки безопасности и эффективности иксекизумаба у пациентов с активным ПсА препарат привел к значительному снижению активности заболевания [10]. Другое РКИ III фазы препарата иксекизумаб продемонстрировало улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и трудоспособности через 52 нед. лечения. При сравнении препаратов иксекизумаб и адалимумаб у пациентов с псориазом и сопутствующим ПсА в течение 24 нед. по показателям ACR50 и PASI 100, результаты показали, что иксекизумаб превосходил по PASI 100, но не превосходил по ACR50, при этом профиль безопасности оказался выше у пациентов, получающих ингибитор ИЛ-17 [11]. Таким образом, ингибиторы ИЛ-17 также могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии для пациентов с ПсА, имея лучший профиль безопасности терапии.

#### *Ингибиторы ИЛ-23*

Согласно результатам ключевых клинических исследований III фазы препарат гуселькумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении признаков и симптомов ПсА [12, 13]. К. Sweet et al. выявили, что уровень сывороточных белков эффекторных цитокинов Th17 (ИЛ-17А и ИЛ-17F) у пациентов с активным ПсА снизился на фоне лечения препаратом гуселькумаб и устекинумаб, однако снижение в группе гуселькумаба было больше, чем у пациентов, получавших устекинумаб [14]. Таким образом, препарат гуселькумаб также может быть рекомендован в качестве ГИБП первой линии у пациентов с ПсА.

#### *Ингибиторы ИЛ-12/23*

По результатам исследований препарата устекинумаб выявлена большая эффективность в отношении кожных симптомов, чем на суставные воспалительные проявления. S. Siebert et al. выявили, что уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, но не уровень ИЛ-17А или ИЛ-17F, значительно снизился после лечения устекинумабом у пациентов с ПсА [15]. Однако в серии случаев у ряда пациентов с псориазом наблюдался манифест или обострение ПсА после перехода с ингибиторов ФНО-а на устекинумаб. При этом С. Vonifat et al. сообщили, что у 5 пациентов, прекративших прием устекинумаба, после возобновления лечения ингибиторами ФНО-а наступила ремиссия суставных проявлений, что свидетельствует о более высокой эффективности ингибиторов ФНО-а по сравнению с устекинумабом [16]. Поскольку устекинумаб недостаточно эффективен в отношении суставных проявлений, он считается препаратом третьей линии терапии у пациентов с ПсА.

Таким образом, у пациентов с псориазом и сопутствующим ПсА предпочтительнее назначение ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23, при этом антиИЛ-23 препараты рекомендованы при рисках развития воспалительных заболеваний кишечника.

#### **Пациенты с метаболическим синдромом**

У пациентов с псориазом отмечается более высокая распространенность ожирения по сравнению с общей популяцией. Помимо этого ожирение коррелирует с тяжестью заболевания. Кроме того, влияние увеличения веса связано с повышением частоты развития псориаза. В крупном исследовании, включавшем более 30 тыс человек, вероятность развития псориаза у людей с ожирением в 1,87 раза выше по сравнению с популяцией с нормальным весом [17]. Пациенты с более высоким индексом массы тела (ИМТ) имеют менее оптимальный ответ на фиксированные дозы биологических препаратов по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ.

#### *Ингибиторы TNF-α*

Препарат инфликсимаб дозируется в зависимости от веса (5 мг/кг). А. Petridis et al. оценили влияние ИМТ на ответ на лечение и улучшение качества жизни у пациентов с псориазом, получавших инфликсимаб. Через 1 год терапии показатели эффективности были сохранены независимо от исходного индекса массы тела [18]. Согласно еще одному исследованию на животной модели с ожирением инфликсимаб привел к снижению уровня глюкозы и инсулина в крови [19]. Доза этанерцепта, адалимумаба и цертолизумаба пегол в терапии псориаза фиксирована и их эффективность, а также безопасность снижаются при ожирении. В ретроспективном исследовании изучалось влияние ожирения на долгосрочную эффективность этанерцепта при псориазе. Данные показали, что ожирение (ИМТ  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup>) приводило к снижению эффективности этанерцепта. Согласно данным исследования APHRODITE, значительно большая доля пациентов с псориазом на фоне лечения адалимумабом достигла ответа PASI 50 и 75 в группах пациентов без

ожирения. В объединенном анализе 33 клинических исследований изучалась роль ИМТ на риск развития нежелательных явлений терапии препаратом цертолизумаба пэгол. Серьезные инфекции чаще наблюдались у людей с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с нормальным весом [20]. Следует также отметить, что некоторые исследования показали, что терапия ФНО-а была значительно связана с увеличением веса [21]. Таким образом, ингибиторы фактора некроза опухоли-а считаются препаратами третьей линии у пациентов с повышенным ИМТ из-за потенциального риска увеличения веса при использовании данного класса препаратов.

#### *Ингибиторы ИЛ-12/23*

В отличие от анти-ФНО-а препаратов, у пациентов с псориазом, получающих препарат устекинумаб, не наблюдалось увеличения ИМТ [22]. В частности, устекинумаб при лечении псориаза также дозируется по весу. Пациентам с массой тела <100 кг назначается доза 45 мг, а пациентам с массой тела >100 кг – доза 90 мг [23]. В целом, поскольку доза устекинумаба корректируется по весу, препарат может быть рекомендован в качестве терапии первой линии.

#### *Ингибиторы ИЛ-17*

Доза ингибиторов ИЛ-17 не зависит от массы тела пациента. В сводном анализе трех РКИ, оценивающих влияние массы тела на эффективность лечения иксекизумабом, препарат показал схожую степень эффективности в различных весовых группах [22]. Однако в исследовании II фазы с изменением дозы у пациентов с псориазом весом <90 кг сохранялась более высокая частота ответов PASI 75, чем у пациентов весом ≥90 кг [24]. По данным объединенного анализа 3 исследований III фазы (FIXTURE, ERASURE и SCULPTURE), лечение секукинумабом привело к тенденции снижения массы тела при наблюдении в течение 52 недель [25]. Ингибиторы ИЛ-17 могут быть рекомендованы в качестве первой линии лечения пациентов с повышенным ИМТ.

#### *Ингибиторы ИЛ-23*

Данные об эффективных анти-ИЛ-23 препаратов у пациентов с ожирением показывают многообещающие результаты. В анализе 2 клинических исследований оценивалась эффективность гуселькумаба у пациентов с псориазом, сгруппированных по разной массе тела. Гуселькумаб оказался высокоэффективным при псориазе независимо от веса пациента [26]. В исследовании реальной клинической практики на фоне лечения препаратом гуселькумаб уровень баллов по шкале PASI у пациентов с псориазом с сопутствующим ожирением и без снизился в одинаковой степени, хотя исходный балл по шкале PASI у пациентов с ожирением был выше, чем у пациентов без ожирения [27]. Таким образом, ингибиторы ИЛ-23 также строго рекомендованы в качестве терапии первой линии при ожирении.

#### **Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника**

ВЗК и псориаз являются хроническими воспалительными заболеваниями, отмечена значительная ассоциация между ВЗК и псориазом. Распространенность псориаза у пациентов с болезнью Крона (БК) составляет 9,6%,

в то время как в общей популяции этот показатель равен 2,2%. Аналогичные тенденции наблюдаются при язвенном колите (ЯК). С учетом общих иммунологических и генетических особенностей в терапии псориаза и ВЗК могут быть использованы общие препараты.

#### *Ингибиторы TNF-α*

Адалimumаб, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол одобрены для пациентов с ВЗК. Исследования доказывают низкую частоту рецидива ВЗК у пациентов с псориазом при применении данных препаратов [28]. При этом адалimumаб и инфликсимаб показывают схожую степень эффективности лечения при БК и ЯК, тогда как цертолизумаба пэгол менее эффективен у пациентов с ЯК. Поэтому адалimumаб и инфликсимаб могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с БК или ЯК, а цертолизумаба пэгол – в качестве препарата второй линии при БК.

#### *Ингибиторы ИЛ-12/23*

Устекинумаб был одобрен для лечения пациентов с БК и ЯК после того, как РКИ III фазы продемонстрировали эффективный клинический ответ и ремиссию ВЗК [29]. В сетевом метаанализе, сравнивающем эффективность различных препаратов первой линии для пациентов с активным ЯК, инфликсимаб показал превосходство над устекинумабом в индукции клинической ремиссии и эндоскопическом улучшении [30]. В целом устекинумаб следует рекомендовать в качестве препарата второй линии при сопутствующем псориазе и ВЗК.

#### *Ингибиторы ИЛ-17*

В РКИ фазы IIA изучались эффективность и безопасность секукинумаба у пациентов с активными ВЗК. У пациентов с ВЗК отмечалась более высокая частота благоприятных исходов [31]. На основании данных по безопасности 10 клинических исследований II/III фазы объединенный анализ сообщил о случаях манифеста или обострения ВЗК у пациентов с псориазом, принимавших секукинумаб [32]. В 2 РКИ III фазы (UNCOVER-2 и UNCOVER-3) иксекизумаба было зарегистрировано 11 случаев ВЗК [33]. Связь между ингибиторами ИЛ-17 и потенциальным риском обострения ВЗК также была зафиксирована в нескольких других исследованиях. Таким образом, пациентам с псориазом и ВЗК следует избегать применения анти-ИЛ-17 препаратов.

#### *Ингибиторы ИЛ-23*

Предварительные исследования, в которых изучались анти-ИЛ-23 агенты для терапии БК, продемонстрировали обнадеживающие данные. В РКИ II фазы гуселькумаб привел к значительному улучшению клинического и эндоскопического ответа у пациентов с ВЗК [34]. В 2 сообщениях о случаях псориаза и сопутствующей БК пациенты успешно лечились гуселькумабом после того, как не ответили на терапию инфликсимабом или иксекинумабом [35, 36]. Таким образом, ингибиторы ИЛ-23 считаются препаратами второго ряда для лечения БК. Опубликованных исследований ингибиторов ИЛ-23 для лечения ЯК на сегодняшний день не представлено, однако препарат представляет особый интерес в отношении изучения влияния на ВЗК.

### Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Появляется все больше данных, подтверждающих связь между наличием псориаза и повышенной частотой основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), включающих инфаркт миокарда, инсульт и смертность от ССЗ. В популяционном когортном исследовании риск МАСЕ был выше у пациентов с тяжелыми формами псориаза по сравнению с контрольной группой, не подверженной риску.

В ряде исследований было показано, что лечение псориаза ингибиторами ФНО-а может снизить риск сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. J.J. Wu et al. оценили риск МАСЕ у пациентов с псориазом, получавших ингибиторы ФНО-а (n = 9148) по сравнению с метотрексатом (n = 8581), и сообщили, что у пациентов, принимавших ингибиторы ФНО-а, частота сердечно-сосудистых осложнений снизилась по сравнению с метотрексатом. Более того, лечение ингибиторами ФНО-а приводило к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 11% на каждые 6 мес. кумулятивного воздействия [37]. Поскольку ингибиторы ФНО-а оказывают кардиопротекторное действие, данные препараты считаются системными средствами первой линии у пациентов с псориазом и факторами сердечно-сосудистого риска.

#### *Ингибиторы ИЛ-12/23*

Проведенные исследования среди пациентов с псориазом и высоким сердечно-сосудистым риском, выявили значительно повышенный риск МАСЕ при использовании устекинумаба [38]. Следует отметить, что крупное 5-летнее постмаркетинговое исследование по псориазу показало, что лечение устекинумабом не повышает риск МАСЕ [39]. Аналогичным образом несколько долгосрочных исследований подтверждают безопасность устекинумаба в отношении риска МАСЕ [40]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения того, может ли устекинумаб оказывать благоприятное или неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания у пациентов с псориазом. В целом препарат устекинумаб может быть отнесен к препаратам третьей линии терапии у данных пациентов.

#### *Ингибиторы ИЛ-17*

ИЛ-17 может играть как проатерогенную, так и антиатерогенную роль. Несмотря на противоречивые результаты, современные клинические данные свидетельствуют о том, что ингибиторы ИЛ-17 не повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний [41]. Согласно исследованиям, учитывая низкий риск МАСЕ, связанный с применением ингибиторов ИЛ-17, данная группа ГИБП рекомендована в качестве терапии второй линии.

#### *Ингибиторы ИЛ-23*

Исходя из опубликованных в настоящее время данных РКИ, в отношении МАСЕ при использовании ингибиторов ИЛ-23 у пациентов с псориазом нет повышенного риска [42]. J.J. Crowley et al. проанализировали данные по безопасности ингибиторов ИЛ-23 (тидракизумаб, гуселькумаб и рисанкизумаб), полученные в РКИ III фазы у пациентов с псориазом, и сообщили об отсутствии значительного увеличения частоты МАСЕ [43]. Пятилетний объединенный анализ 2 РКИ

III фазы препарата гуселькумаб (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) показал низкую частоту МАСЕ [44]. В целом необходимы дополнительные данные долгосрочного наблюдения. На сегодняшний день группа ингибиторов ИЛ-23 рассматривается в качестве терапии второй линии у пациентов с псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Пациенты с онкологическими процессами

Все больше данных свидетельствует о том, что у пациентов с псориазом может быть повышен риск развития злокачественных опухолей, особенно немеланомного рака кожи и лимфомы, по сравнению с пациентами без псориаза. Когортное исследование, проведенное D. Margolis et al., показало, что у пациентов с псориазом отмечен повышенный риск развития злокачественных новообразований в целом [45]. Хотя причины такого повышенного риска до сих пор неясны, представляется очевидным, что хроническое воспаление и иммуносупрессивная терапия играют важную роль в патогенезе онкологического процесса.

#### *Ингибиторы ФНО-а*

Учитывая роль ФНО в опосредовании роста опухолей, сохраняются опасения относительно риска развития злокачественных новообразований при терапии анти-ФНО. В метаанализе, оценивающем краткосрочный риск развития немеланомного рака кожи у пациентов, получающих ингибиторы ФНО (включая ревматоидный артрит, псориаз, ПсА, анкилозирующий спондилит), относительный риск, связанный с ингибиторами ФНО, составил 2,02 [46]. Другое исследование подтвердило аналогичные результаты: у пациентов с псориазом, принимающих ингибиторы ФНО, наблюдалась повышенная заболеваемость немеланомным раком кожи. В объединенном анализе 71 исследования было обнаружено увеличение частоты развития всех видов рака у пациентов с псориазом, получающих лечение адалимумабом и инфликсимабом, по сравнению с общей популяцией [47]. В целом предпочтительнее избегать применения препаратов этого класса у пациентов с псориазом и сопутствующей злокачественной опухолью.

#### *Ингибиторы ИЛ-17*

A. Gottlieb et al. обобщили данные о частоте возникновения злокачественных опухолей у пациентов с псориазом, получавших лечение ингибитором ИЛ-17 (n = 4019), на основании данных одного исследования II фазы и 3 РКИ III фазы, сообщив о 2 случаях лимфом и 3 случаях немеланомного рака кожи. В частности, у пациентов, получавших бродалумаб, по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб, была выявлена значительно более низкая частота злокачественных новообразований на 52-й нед. лечения [48]. В анализе 10 клинических исследований (n = 3430) было зарегистрировано 3 случая немеланомного рака кожи у пациентов с псориазом во время лечения секукинумабом, что позволяет предположить, что секукинумаб не приводит к повышению риска развития злокачественных опухолей. Аналогичным образом данные по безопасности 7 клинических исследований иксекизумаба у пациентов с псориазом (n = 4209) свидетельствуют о низкой частоте возникновения злокачественных опухолей при длительном применении иксекизумаба [49].

### *Ингибиторы ИЛ-23*

В 2 РКИ, оценивающих безопасность гуселькумаба при псориазе (n = 825), сообщалось о 3 случаях немеланомного рака кожи, не зафиксировано ни одного случая лимфомы.

Поскольку анти-ИЛ-17 и анти-ИЛ-23 терапия имеют низкую частоту развития злокачественных опухолей, они считаются препаратами первой линии у пациентов с псориазом и онкологическими рисками.

### *Ингибиторы ИЛ-12/23*

К.А. Rapp et al. оценили долгосрочную безопасность устекинумаба у пациентов с псориазом (n = 3117) в течение 5 лет и сообщили о 47 случаях немеланомного рака кожи и 54 случаях других злокачественных новообразований, частота которых была сопоставима с частотой, ожидаемой в общей популяции [50]. Влияние лечения устекинумабом на риск развития злокачественных новообразований также оценивалось в другом исследовании, где не продемонстрировано очевидного повышения риска развития злокачественных новообразований. Аналогичным образом данные по безопасности объединенных РКИ II и III фаз устекинумаба у пациентов с псориазом (n = 3117) не выявили повышения частоты злокачественных новообразований при применении устекинумаба [51]. Однако в исследованиях на животных длительное лечение устекинумабом было связано с повышенным риском развития опухолей. В целом устекинумаб можно рассматривать как препарат второй линии.

### **Пациенты с депрессией**

Согласно данным многочисленных исследований, доказан повышенный риск развития тревожно-депрессивных расстройств и суицидальной настроенности у пациентов с псориазом. Распространенность депрессии среди пациентов с псориазом составляет от 32 до 60%, что выше, чем в общей популяции и среди других дерматологических пациентов. Хотя психологическое бремя псориаза может быть источником депрессии, тесная связь между псориазом и депрессией возможна из-за совпадения воспалительных цитокинов и общих физиологических механизмов.

### *Ингибиторы ФНО-α*

По результатам РКИ III фазы оценивалось влияние этанерцепта на симптомы депрессии у пациентов с псориазом, отмечено значительное улучшение показателей по шкале Гамильтона для оценки депрессии и опроснику депрессии Бека по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Согласно данным исследований реальной клинической практики, терапия адалимумабом ассоциирована со снижением риска развития депрессии по сравнению с традиционными системными препаратами [52]. Более того, лечение адалимумабом привело к значительному улучшению симптомов депрессии у пациентов с псориазом.

### *Ингибиторы ИЛ-12/23*

В РКИ III фазы у пациентов с псориазом, получавших устекинумаб, наблюдалось значительное улучшение показателей по шкале депрессии HADS [53].

### *Ингибиторы ИЛ-17*

В объединенном анализе 3 РКИ III фазы препарата иксекизумаб около 40% пациентов продемонстрировали

ремиссию депрессии, в то время как только у 17,8% пациентов, получавших плацебо, отмечена ремиссия депрессии. В объединенном анализе 10 клинических исследований у пациентов с псориазом отмечено, что лечение секукинумабом не повышает риск депрессии, тревоги или суицидальных мыслей [54]. Однако описаны клинические случаи обострения депрессии у пациентов с ПСА, получающих терапию препаратом секукинумаб. Безопасность бродалумаба в отношении депрессии остается спорной из-за повышенного числа случаев суицидальных мыслей и поведения, наблюдавшихся у пациентов, получавших данный препарат [55].

### *Ингибиторы ИЛ-23*

В РКИ II фазы (VOYAGE2; n = 992) продемонстрированы лучшие показатели в отношении регресса симптомов депрессии и тревоги у пациентов, получавших препарат гуселькумаб по сравнению с пациентами на терапии препаратом адалимумаб [56]. К. Reich et al. также проанализировали данные VOYAGE2 и сообщили, что терапия гуселькумабом была связана с существенным увеличением трудоспособности по сравнению с адалимумабом [57].

Ингибиторы ИЛ-23 являются препаратами первого выбора, поскольку они, по-видимому, наиболее эффективны в отношении купирования симптомов тревоги и депрессии, чем ингибиторы ФНО и устекинумаб. Ингибиторы ИЛ-17 (кроме препарата бродалумаб) и устекинумаб являются препаратами второй линии. Класс ингибиторов ФНО-α следует рассматривать в качестве третьей линии терапии для пациентов с псориазом и депрессией.

Псориаз оказывает негативное влияние, превосходящее многие другие хронические соматические и инвалидизирующие заболевания, включая и онкологическую патологию. Ввиду актуальности проблемы негативного воздействия псориаза на усиление симптомов тревоги и депрессии, у всех пациентов с псориазом необходимо проводить оценку тяжести влияния заболевания на качество жизни пациента. Одним из наиболее простых и широко используемых инструментов для оценки качества жизни является Дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ, или DLQI. Показатель оценивает субъективные симптомы/ощущения пациента, представление пациентов о влиянии их заболевания на работу/обучение, повседневную деятельность, а также, что немаловажно, дискомфорт, связанный с терапией. У пациентов с DLQI > 10 псориаз расценивается как тяжелой степени, вне зависимости от их индексов BSA/PASI.

Достижение полного очищения кожи приводит к улучшению качества жизни и удовлетворенности лечением. Согласно данным, полученным у пациентов с псориазом, проходящим терапию препаратом гуселькумаб в течение 5 лет, отмечено стойкое улучшение качества жизни в зависимости от ответа PASI. Согласно исследованиям, среди пациентов, получающих терапию препаратом гуселькумаб, доля пациентов с достижением общего значения DLQI 0/1 была выше среди достигших PASI100, по сравнению с достижением ответа PASI от 90 до < 100. Полученные ответы сохраняются на неделях до 252. Исследование PERSIST – проспективное многоцентровое исследование

у взрослых пациентов с псориазом средней и тяжелой степени в условиях реальной клинической практики по оценке эффективности и безопасности гуселькумаба и его влияния на качество жизни, показало, что среднее значение DLQI снижалось после перехода с традиционной системной терапии на ГИБП, при этом переход сопровождался увеличением работоспособности пациентов. Средний балл DLQI снизился с 13,7 на исходном уровне до 2,8 к 28-й нед. лечения и далее снизился до 2,4 к 52-й нед., где 64,6% пациентов достигли балла DLQI  $\leq 1$ . Были оценены предпочтения пациентов и улучшение удовлетворенности пациентов и врачей за 2 года применения терапии с помощью STAQ – опросника, который оценивает скорость ответа на терапию, контроль над псориазом, переносимость, соответствие ожиданиям от терапии, доверие к терапии и план продолжения лечения. По результатам исследования более 98% пациентов предпочли ГИБП по сравнению с последней традиционной системной терапией, как врачи, так и пациенты сообщили о более высоком уровне удовлетворенности терапией. Препарат гуселькумаб уменьшил общее снижение работоспособности и активности, а также количество пропущенного рабочего времени по сравнению с последней предшествующей терапией. Целью еще одного исследования было оценить эффективность 9–12 месяцев постоянной терапии гуселькумабом среди пациентов с псориазом и исходным баллом IGA  $\geq 2$ , которые начали лечение в регистре псориаза Corrona. У больных, получавших лечение гуселькумабом, наблюдалось уменьшение тяжести заболевания, кроме того, все средние изменения активности псориаза и показателей, о которых сообщали пациенты, показали улучшение. Выявлено, что 52% пациентов достигли оценки DLQI 0/1. Применение терапии гуселькумабом при псориазе в условиях реальной клинической практики во Франции и Бельгии выявило высокую эффективность лечения у пациентов, как ранее не получавших ГИБТ, так и небинарных. Наблюдаемая эффективность в отношении достижения PASI 100 на 16-й нед. сопоставима с таковой в исследованиях III фазы (VOYAGE 1, VOYAGE 2). Однако она ниже, чем наблюдаемая эффективность достижения PASI 90. Наблюдавшиеся нежелательные явления были сопоставимы с таковыми в исследованиях III фазы. Среди пациентов, ранее не получавших биологическую терапию, на 52-й нед. 100% достигли результатов PASI 75, 90 и 100, в то время как среди пациентов с предшествующей биологической терапией тех же результатов достигли 80, 73,3 и 53,3% пациентов соответственно.

Перспективным показателем, влияющим на выбор метода лечения, на сегодняшний день является достижение «суперответа». Была проведена оценка достижения пациентами результата PASI 100 на 20-й и 28-й нед. при лечении гуселькумабом. По имеющимся результатам пациенты с «суперответом» с большей вероятностью имеют меньшую массу тела; исходно менее тяжелый характер течения заболевания; ранее меньше применяли системную терапию небинарическими препаратами; раньше достигали выраженного клинического ответа. По результатам клинических исследований VOYAGE 1 и 2

по достижению PASI 90 и 100 пациенты с «суперответом» имели характерные демографические показатели и особенности течения заболевания на исходном уровне и достигали более раннего клинического ответа.

С целью подтверждения литературных данных приводим собственный клинический случай успешного лечения пациента с тяжелым псориазом и сопутствующей депрессией с помощью препарата ингибитора ИЛ-23 гуселькумаб.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р., 37 лет. По профессии учитель начальных классов. Находится под динамическим наблюдением на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом «псориаз обыкновенный L40.0».

Сопутствующие заболевания: тревожно-депрессивное расстройство; дислипидемия.

Анамнез заболевания: пациент считает себя больным с 14-летнего возраста. Кожный патологический процесс всегда носил распространенный характер с вовлечением кожи волосистой части головы, лица, гениталий. В течение 5 лет отмечает непрерывно рецидивирующее течение, присоединение изменений ногтевых пластин. Выраженные обострения связывает с психоэмоциональным стрессом. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно, получал курсы стандартной противовоспалительной терапии, физиотерапевтических процедур (UVB 311 нм), цитостатическую терапию препаратом раствор метотрексат подкожно в дозе до 20 мг в нед., ввиду отсутствия эффекта от проводимого лечения в течение 6 мес. получал терапию циклоспорином в инициальной дозе из расчета 5 мг/кг с дальнейшим титрованием до полной отмены, однако эффект от проводимой терапии был кратковременный. При обращении в отдел оказания специализированной медицинской помощи ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» кожный процесс носил распространенный островоспалительный характер, с локализацией на коже волосистой части головы, лица, туловища и конечностей. Отмечены проявления выраженной псориазической ониходистрофии с наличием «наперстковидных» вдавлений, онихолизиса, «масляных» пятен, гиперкератоза. PASI 48; NAPSI 62. (рис. 2 А, В, С, D).

С учетом тяжести течения псориазического процесса, анамнестических данных, недостаточной эффективности ранее проводимой терапии, существенного влияния на качество жизни (DLQI 27) пациенту инициирована терапия ГИБП. Первым биологическим препаратом инициирован ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг на 0 и 4 нед., далее каждые 8 нед., подкожно. На 16-й нед. от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию PASI90. На 52-й нед. отмечено сохранение показателей PASI < 2; NAPSI 4. (рис. 2 E, F, G, H). Очищение кожи сопровождалось положительной динамикой в отношении показателя влияния болезни на качество жизни – достижение DLQI – 0. Эпизодов усиления депрессивного расстройства не наблюдалось. Пациент продолжает получать лечение с сохранением стойкой ремиссии.

● **Рисунок 2.** Пациент Р. с диагнозом «псориаз обыкновенный L40.0». Динамика кожного патологического процесса: до начала (А, В); псориазная ониходистрофия кистей (С, D) и через 52 недели терапии (Е, F, G, H)  
 ● **Figure 2.** Patient R. diagnosed with L40.0 psoriasis vulgaris. Changes in the skin pathological process: prior to initiating therapy (A, B); psoriatic onychodystrophy of the hands (C, D) and after 52 weeks of therapy (E, F, G, H)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в области генно-инженерной биологической терапии псориаза достигнут большой прогресс как в плане безопасности, так и в плане эффективности. Однако остро стоит вопрос выбора биологического препарата индивидуально у каждого пациента,

в том числе в случае инициации первого ГИБП у бионаивного больного. Сопутствующие заболевания чаще всего осложняют и ограничивают выбор эффективной терапевтической опции, поэтому важно учитывать сильные и слабые стороны каждого биологического агента при составлении индивидуального плана лечения для пациента с псориазом. Согласно опубликованным данным

наиболее безопасными и эффективными ГИБП для лечения псориазической болезни являются различные представители классов ингибиторов ИЛ-17 и ингибиторов ИЛ-23. Нами приведен клинический случай успешной терапии бионаивного пациента с сопутствующим депрессивным расстройством в анамнезе на фоне тяжелого течения псориаза. Успешное применение ингибитора ИЛ-23 (препарата гуселькумаб) позволило добиться стойкой ремиссии и улучшения качества жизни, что

в свою очередь положительно повлияло и на коморбидный фон пациента. Данное наблюдение позволяет сделать вывод о том, что выбор в качестве первого ГИБП препарата гуселькумаб является достаточно эффективной, безопасной и перспективной опцией в лечении тяжелых форм псориаза.



Поступила / Received 26.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2023

Принята в печать / Accepted 20.07.2023

## Список литературы / References

- Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Grys K, McClanahan TK et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2010;185(10):5688–5691. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001538>.
- Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>.
- Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the association between psoriasis and obesity: current evidence and treatment considerations. *Curr Obesity Rep*. 2020;9(3):165–178. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00380-3>.
- Hjuler KF, Gormsen LC, Vendelbo MH, Egeberg A, Nielsen J, Iversen L. Increased global arterial and subcutaneous adipose tissue inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):732–740. <https://doi.org/10.1111/bjd.15149>.
- Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt M, Khraishi M, Kielar D et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheumatic Dis*. 2014;73(1):48–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203696>.
- Syversen SW, Jorgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger O, Bjorlykke KH et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during maintenance infliximab therapy on disease control in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(23):2375–2384. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21316>.
- McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, LeReun C, Sabry-Grant C, Helliwell PS. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open*. 2022;8(1):e002074. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002074>.
- Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582–590. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218808>.
- Mease PJ, Landewe R, Rahman P, Tahir H, Singhal A, Boettcher E et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the FUTURE 5 study. *RMD Open*. 2021;7(2):e001600. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001600>.
- Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1124–1134. <https://doi.org/10.1111/bjd.20413>.
- Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaci D, Birt J et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology*. 2018;57(10):1777–1788. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key161>.
- Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kolmeier A, Hsia EC, Subramanian RA et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF alpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115–1125. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30265-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30265-8).
- Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126–1136. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30263-4).
- Sweet K, Song Q, Loza MJ, McInnes IB, Ma K, Leander K et al. Guselkumab induces robust reduction in acute phase proteins and type 17 effector cytokines in active psoriatic arthritis: results from phase 3 trials. *RMD Open*. 2021;7(2):e001679. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001679>.
- Stefan S, Loza MJ, Song Q, McInnes I, Sweet K. "THU0052 ustekinumab and guselkumab treatment results in differences in serum IL17A, IL17F and CRP levels in psoriatic arthritis patients: a comparison from ustekinumab ph3 and guselkumab ph2 programs." *BMJ*. 2019;78(2):293. Available at: [https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/Suppl\\_2/293.1.full.pdf](https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/Suppl_2/293.1.full.pdf).
- Bonifati C, Graceffa D. How effective is ustekinumab in controlling psoriatic arthritis? *Dermatol Ther*. 2016;3(3):155–159. <https://doi.org/10.1111/dth.12322>.
- Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, Saunes M. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2484–2490. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.822>.
- Petridis A, Panagakis P, Moustou E, Vergou T, Kallidis P, Mandekou-Lefaki I et al. A multicenter, prospective, observational study examining the impact of risk factors, such as BMI and waist circumference, on quality of life improvement and clinical response in moderate-to-severe plaque-type psoriasis patients treated with infliximab in routine care settings of Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):768–775. <https://doi.org/10.1111/jdv.14802>.
- Araujo EP, De Souza CT, Ueno M, Cintra DE, Bertolo MB, Carvalho JB et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2007;148(12):5991–5997. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0132>.
- Bykerk VP, Blauvelt A, Curtis JR, Gaujoux-Viala C, Kvien TK, Winthrop K et al. Associations between safety of certolizumab pegol, disease activity, and patient characteristics, including corticosteroid use and body mass index. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(8):501–511. <https://doi.org/10.1002/acr2.11259>.
- Mahe E, Reguiaz Z, Barthelemy H, Quiles-Tsamaratos, Chaby S, Esteve E et al. Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(2):151–159. <https://doi.org/10.1111/jdv.12066>.
- Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1124–1127. <https://doi.org/10.1111/bjd.12235>.
- Dalal RS, Allegretti JR. Ustekinumab dose optimization in Crohn disease: one size does not fit all. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):e70. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab019>.
- Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):412–421. <https://doi.org/10.1111/bjd.12110>.
- Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(3):533–541. <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>.
- Papp K, Crowley J, Rubel D, Landells I, Song M, Wasfi Y et al. Consistency of response by weight across subgroups of patients with psoriasis treated with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and 2 Trials. *Acta Dermatol Venereol*. 2018;79(3):20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.378>.
- Galluzzo M, Tofani L, Lombardo P, Petruzzellis A, Silvaggio D, Egan CG et al. Use of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a 1 year real-life study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2170. <https://doi.org/10.3390/jcm9072170>.
- Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1494–502.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.035>.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.
- Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179–2191. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroeck M, Reinisch W, Higgins PDR et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–1700. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301668>.
- van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai T-F et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):83–98. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.024>.
- Gordon KB, Colombel J-F, Hardin DS. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis reply. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1610828>.

34. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panes J, Chan D, Gonzalez S et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: induction results from the phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1650–1664. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.047>.
35. Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatol Treat*. 2021;32(2):261–265. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654067>.
36. Grossberg LB. A case report of successful treatment of Crohn's disease and psoriasis with guselkumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):E84–E. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz033>.
37. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):81–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.042>.
38. Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici M-D et al. Association between early severe cardiovascular events and the initiation of treatment with the anti-interleukin 12/23p40 antibody ustekinumab. *JAMA Dermatol*. 2020;156(11):1208–1215. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2977>.
39. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1535–1545. <https://doi.org/10.1111/jdv.12046>.
40. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Parisier D, Ho V, Goyal K et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):58–66. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=39.%09Papp+K%2C+Gottlieb+AB%2C+Naldi+L+et+al.+Safety+surveillance+for+ustekinumab+and+other+psoriasis+treatments+from+the+Psoriasis+Longitudinal+Assessment+and+Registry+%28PSO+LAR%29.+J+Drugs+Dermatology.+2015%3B14%3A5>.
41. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):345–352. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.040>.
42. de Brito M, Yiu ZN. Cardiovascular Safety of biologics targeting interleukin (IL)-12 and/or IL-23: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):587–601. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00612-9>.
43. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1676–1684. <https://doi.org/10.1111/jdv.15653>.
44. Blauvelt A, Tsai T-F, Langley RG, Miller M, Shen Y-K, You Y et al. Consistent safety profile with up to 5 years of continuous treatment with guselkumab: pooled analyses from the phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):827–834. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.004>.
45. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778–783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=44.%09Margolis+D%2C+Bilker+W%2C+Hennessy+S%2C+Vittorio+C%2C+Santanna+J%2C+Strom+BL.+The+risk+of+malignancy+associated+with+psoriasis.+Arch+Dermatol.+2001%3B137%3A778%E2%80%93783>.
46. Asklung J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2011;20(2):119–130. <https://doi.org/10.1002/pds.2046>.
47. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies—systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275–2285. <https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
48. Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C. Malignancy Rates in Brodalumab Clinical Studies for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):421–430. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00512-4>.
49. Strober B, Leonardi C, Papp KA, Mrowietz U, Ohtsuki M, Bissonnette R et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.026>.
50. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary Po, Wasfi Y et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *B J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. <https://doi.org/10.1111/bjd.12214>.
51. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):742–751. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.041>.
52. Strober B, Gooderham M, de Jong EMGJ, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.051>.
53. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu M-C et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):457–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.014>.
54. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis of three phase 3 clinical studies. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):260–267. <https://doi.org/10.1159/000479163>.
55. Strober BE, Langley RGB, Menter A, Magid M, Porter B, Fox T et al. No elevated risk for depression, anxiety or suicidality with secukinumab in a pooled analysis of data from 10 clinical studies in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):E105–107. <https://doi.org/10.1111/bjd.16051>.
56. Komori T, Otsuka A, Honda Y, Kanameishi S, Honda T, Kabashima K. Exacerbation of depression in a psoriatic arthritis patient possibly induced by secukinumab. *Eur J Dermatol*. 2016;26(5):506–507. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2832>.
57. Reich K, Gordon B, Strober BE, Armstrong AW, Miller M, Shen YK. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *British Journal of Dermatol*. 2021;185(6):1146–1159. <https://doi.org/10.1111/bjd.20568>.

**Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.

**Обмен исследовательскими данными:** данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем

**Research data sharing:** derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

### 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](mailto:klinderma@inbox.ru)  
**Артемьева Софья Иосифовна**, 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](mailto:sofya.chern@gmail.com)

### 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](mailto:klinderma@inbox.ru)  
**Sofya I. Artemyeva**, Researcher and Dermatovenereologist Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; [sofya.chern@gmail.com](mailto:sofya.chern@gmail.com)