

# Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза

**А.А. Арсеньева** , <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

**О.В. Грибкова**, <https://orcid.org/0000-0003-2247-1754>, o.v.gribkova@samsmu.ru

**А.А. Ерещенко**, <https://orcid.org/0000-0002-4221-4440>, a.a.ereschenko@samsmu.ru

**А.В. Лямин**, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, a.v.lyamin@samsmu.ru

**Н.Б. Мигачева**, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, n.b.migacheva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

## Резюме

Псориаз является одним из наиболее распространенных системных хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Современные стратегии лечения псориаза направлены на облегчение симптомов, улучшение качества жизни и предотвращение прогрессирования заболевания. В случае отсутствия положительного эффекта от проводимой стартовой терапии рассматривается вопрос о применении различных биологических или низкомолекулярных препаратов, воздействующих на определенные иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания. Современные терапевтические стратегии направлены на разработку новых препаратов, которые бы блокировали передачу сигналов эффекторных цитокинов. К настоящему времени отсутствуют надежные предикторы, позволяющие предсказать, какой пациент положительно отреагирует на тот или иной вид системной терапии. Оказать помощь в ответах на эти вопросы способен поиск биомаркеров, участвующих в патогенезе заболевания и/или отражающих механизм действия лекарственных средств. В представленной статье будут рассмотрены предиктивные иммунологические биомаркеры эффективности лечения псориаза биологическими препаратами (ингибиторами TNF- $\alpha$ , ингибиторами IL-17, ингибиторами IL-23, ингибиторами фосфодиэстеразы 4-го типа), в качестве которых могут выступать цитокины, хемокины, адипокины, растворимые формы рецепторов клеточной поверхности, маркеры иммунной активации. В нашей статье мы не рассматриваем новые терапевтические стратегии при псориазе, направленные на малые молекулы, которые воздействуют на сигнальные пути JAK-STAT (ингибиторы янус-киназы, ингибиторы тирозинкиназы-2, ингибиторы ретиноидного орфанного ядерного рецептора- $\gamma$ t), предотвращающие передачу сигналов ниже IL-23 и IL-6. Учитывая то, что в патогенез развития псориаза вовлечено множество молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа, представляется перспективным поиск комбинаций данных маркеров и составление соответствующих моделей прогнозирования эффективного ответа на терапию на их основе.

**Ключевые слова:** псориаз, биологическая терапия, цитокины, ингибиторы TNF- $\alpha$ , ингибиторы IL-17, ингибиторы IL-23, ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа

**Для цитирования:** Арсеньева АА, Грибкова ОВ, Ерещенко АА, Лямин АВ, Мигачева НБ. Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза. *Медицинский совет.* 2025;19(14):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2025-362>.

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

## Immunologic biomarkers to predict efficacy of biological and systemic therapies for psoriasis

**Antonina A. Arsenyeva** , <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

**Olga V. Gribkova**, <https://orcid.org/0000-0003-2247-1754>, o.v.gribkova@samsmu.ru

**Alyona A. Ereshchenko**, <https://orcid.org/0000-0002-4221-4440>, a.a.ereschenko@samsmu.ru

**Artem V. Lyamin**, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, a.v.lyamin@samsmu.ru

**Natalia B. Migacheva**, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>, n.b.migacheva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

## Abstract

Psoriasis is one of the most common systemic chronic immune-mediated inflammatory diseases. Current treatment strategies for psoriasis focus on relieving symptoms, improving quality of life, and preventing disease progression. In the absence of a positive effect from the initial therapy, the issue of using various biological or low molecular weight drugs that affect certain immune mechanisms underlying the pathogenesis of the disease is considered. Current therapeutic strategies aim to develop new drugs that would block effector cytokine signaling. To date, there are no reliable predictors to predict which patient will respond positively to a particular type of systemic therapy. The search for biomarkers involved in the pathogenesis of the disease and/or reflecting the mechanism of action of drugs can help in answering these questions. The presented article will

consider predictive immunological biomarkers of the effectiveness of psoriasis treatment with biological drugs (TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, type 4 phosphodiesterase inhibitors), which can be cytokines, chemokines, adipokines, soluble forms of cell surface receptors, markers of immune activation. In our paper, we do not consider new therapeutic strategies in psoriasis targeting small molecules that target JAK-STAT signaling pathways (Janus kinase inhibitors, tyrosine kinase 2 inhibitors, retinoid orphan nuclear receptor  $\gamma$ ) preventing signaling downstream of IL-23 and IL-6. Given that many molecular cell mechanisms of the immune response are involved in the pathogenesis of psoriasis, it seems promising to search for combinations of these markers and draw up appropriate models for predicting an effective response to therapy based on them.

**Keywords:** psoriasis, biologic therapy, cytokines, TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors

**For citation:** Arsenyeva AA, Gribkova OV, Ereshchenko AA, Lyamin AV, Migacheva NB. Immunologic biomarkers to predict efficacy of biological and systemic therapies for psoriasis. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(14):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-362>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных системных хронических иммуопосредованных воспалительных заболеваний с частотой встречаемости среди взрослых от 0,51 до 11,43%, среди детей – от 0 до 1,37% во всем мире [1]. По данным официальной государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 г. составила 243,7 заболевания на 100 тыс. населения [2].

Современные стратегии лечения псориаза направлены на облегчение симптомов, улучшение качества жизни и предотвращение прогрессирования заболевания. Стартовая терапия включает в себя средства для наружной терапии, системные препараты (метотрексат, ретиноиды, иммунодепрессанты, аналоги витамина D), фототерапию. В случае наличия у пациента противопоказаний к перечисленным препаратам, развития нежелательных реакций, а также при отсутствии положительного эффекта от проводимой терапии рассматривается вопрос о применении различных биологических или низкомолекулярных препаратов, воздействующих на определенные иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания.

В патогенез псориаза вовлечены аутореактивные Т-клетки, дендритные клетки, кератиноциты и другие клетки кожи. Все они активно продуцируют провоспалительные медиаторы TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-23, участвующие в развитии и поддержании клинических проявлений псориаза [3]. Поэтому современные терапевтические стратегии направлены на разработку новых препаратов (моноклональных антител, низкомолекулярных соединений), которые бы блокировали передачу сигналов эффекторных цитокинов. В свою очередь, перед врачом встает проблема выбора наиболее оптимального препарата для конкретного пациента.

Наиболее частыми вопросами, возникающими в клинической практике в данной ситуации, являются: может ли пациент быть кандидатом на биологическую терапию, какой биологический препарат будет наиболее подходящим и нужно ли менять один препарат на другой при отсутствии быстрого эффекта? К сожалению, к настоящему времени отсутствуют надежные предикторы, позволяющие предсказать, какой пациент положительно отреагирует на тот или иной вид системной терапии. Оказать помощь

в ответах на эти вопросы способен поиск биомаркеров, участвующих в патогенезе заболевания и/или отражающих механизм действия лекарственных средств. Они считаются более информативными, надежными и специфичными по сравнению с биомаркерами, отражающими клинический результат [4]. В представленной статье будут рассмотрены предиктивные иммунологические биомаркеры эффективности лечения псориаза биологическими препаратами, в качестве которых могут выступать цитокины, хемокины, адипокины, растворимые формы рецепторов клеточной поверхности, маркеры иммунной активации. В нашей статье мы не рассматриваем новые терапевтические стратегии при псориазе, направленные на малые молекулы, которые воздействуют на сигнальные пути JAK-STAT. Это ингибиторы янус-киназы, ингибиторы тирозинкиназы-2 (ТК2), ингибиторы ROR- $\gamma$ t (ретиноидный орфанный ядерный рецептор-  $\gamma$ t), предотвращающие передачу сигналов ниже IL-23 и IL-6.

## ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ TNF- $\alpha$

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) считается ключевым эффекторным цитокином при хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, в т. ч. при псориазе [5]. В настоящее время для лечения псориаза применяют несколько ингибиторов TNF- $\alpha$ : этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб. При этом активно ведутся исследования по поиску иммунологических биомаркеров для прогнозирования наличия или отсутствия терапевтических эффектов от лечения ингибиторами TNF- $\alpha$ . В работе J. Lu et al. [6] был проведен поиск возможной связи между исходным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23 и TNF- $\alpha$ ) в крови и клиническим ответом на этанерцепт у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени. Оказалось, что исходный уровень IL-12 в сыворотке крови был значительно выше у ответивших на лечение пациентов, чем у неответивших. В то же время исходные концентрации IL-6, IL-17A, IL-23 и TNF- $\alpha$  никак не коррелировали с наличием или отсутствием положительной реакции на этанерцепт.

Группа ученых [7] для разработки метода прогнозирования эффективности инфликсимаба изучала в сыворотке

крови и биоптатах кожи пациентов, получавших терапию ингибитором TNF- $\alpha$ , содержание TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10. В результате изучения уровня выбранных для исследования цитокинов было установлено, что единственным значимым критерием, позволяющим прогнозировать эффективность терапии больших псориазом инфликсимабом, является исходно высокий уровень IL-10 (>2,7 пг/мл) в сыворотке крови. Низкие значения IL-10 (<1,0 пг/мл) позволяют прогнозировать низкую эффективность лечения данным препаратом. Было обнаружено, что концентрация только этого цитокина в крови пациентов существенно и положительно коррелирует с изменением индекса PASI после терапии инфликсимабом.

Выявление факторов, связанных с успехом или неудачей терапии разными ингибиторами TNF- $\alpha$ , проводилось и в работе A. Karamova et al. [8]. Пациенты с псориазом были разделены на 3 группы, которые получали монотерапию этанерцептом, адалимумабом и инфликсимабом. Сравнение определяемых исходных уровней цитокинов в зависимости от эффективности лечения выявило только один показатель – IL-20, концентрация которого в группе с положительным эффектом была в 2,61 раза выше, чем в группе без эффекта. В рамках исследования при распределении пациентов по подгруппам в зависимости от ответа на терапию при применении этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба не было выявлено ни одного цитокина, который мог бы достоверно предсказать эффективность лечения конкретным препаратом. На основании построения соответствующего дерева решений была показана важность исходных уровней VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), sCD40L (растворимые формы лиганда CD40) и ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) у всех пациентов, включенных в модель. Полученные результаты позволили выдвинуть предположение о том, что исходные уровни цитокинов VEGF, sCD40L, ICAM-1 и IL-20 могут быть потенциальными предикторами эффективности лечения при использовании ингибиторов TNF- $\alpha$  у пациентов с псориазом.

C.S.B. Andersen et al. [9] изучили информативность нескольких иммунологических показателей воспаления в качестве биомаркеров, помогающих персонализировать лечение псориаза различными биологическими препаратами. У большинства пациентов уровни IL-17A, IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  не превышали нижний предел детекции при их количественном определении. У пациентов, ответивших на лечение адалимумабом, исходные значения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и IL-6 были ниже, чем у пациентов, не ответивших на лечение. В группах, получавших ингибиторы IL-23/IL-12/23 или IL-17/IL-17R, не было различий в NLR, системном иммунном индексе и соотношении «тромбоциты – лимфоциты» на исходном уровне между лицами, ответившими и не ответившими на лечение.

Лимфотоксин- $\alpha$  (ЛТ $\alpha$ ) – цитокин из семейства TNF, существующий в секретируемой растворимой и трансмембранных формах, являющийся наиболее близким гомологом TNF- $\alpha$ . Данный цитокин экспрессируется лимфоидными клетками, такими как активированные

T- и B-лимфоциты и естественные клетки-киллеры [10]. В контексте рассмотрения механизмов действия существующих препаратов-ингибиторов TNF- $\alpha$  ЛТ $\alpha$  имеет особое значение. Существующие на данный момент препараты относятся к классу моноклональных антител, за исключением этанерцепта, представляющего собой рекомбинантную белковую молекулу, состоящую из рецептора к TNF (идентичного к человеческому), соединенного с Fc-фрагментом Ig1 человека. Подобное строение обуславливает способность этанерцепта, в отличие от других моноклональных препаратов, блокировать не только TNF- $\alpha$ , но и ЛТ $\alpha$  [11]. При изучении клинического ответа при лечении псориатического артрита у пациентов, получающих ингибиторы TNF- $\alpha$ , которым была проведена замена препарата из-за недостаточной эффективности или побочных эффектов, в 75% случаев была отмечена положительная динамика при переходе с инфликсимаба на этанерцепт [12]. Полученные данные позволили предположить, что разница в эффективности лечения может зависеть от связывания с ЛТ $\alpha$ . Таким образом, ЛТ $\alpha$  может быть рассмотрен в качестве надежного биомаркера для прогнозирования ответа пациента на конкретные ингибиторы TNF- $\alpha$  и обеспечить персонализированный подход для подбора подходящего препарата [13].

В ряде других исследований оценивали потенциал иных, нецитокиновых иммунологических биомаркеров и маркеров воспаления. M.S. Chimenti et al. [14] оценивали информативность таких параметров, как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и компоненты С3 и С4 системы комплемента в качестве инструмента прогнозирования ответа и мониторинга лечения ингибиторами TNF- $\alpha$  (этанерцепт и адалимумаб) у пациентов с псориатическим артритом. Пациенты с повышенным исходным уровнем С3 (>135 мг/дл) не достигали положительного ответа через 22 нед. терапии значительно чаще, чем пациенты с нормальным или низким исходным уровнем С3. Исходные показатели скорости оседания эритроцитов и содержания компонента С4 системы комплемента не имели прогностической ценности, а исходный уровень С-реактивного белка имел лишь тенденцию к связи с клиническим ответом. Помимо этого, в исследовании по оценке эффективности применения голимумаба при псориатическом артрите также были получены данные о потенциальной возможности применения высокочувствительного С-реактивного белка как прогностического маркера достижения минимальной активности болезни спустя 6 мес. от начала лечения [15].

Ряд работ был посвящен поиску предиктивных иммунологических биомаркеров ответа на лечение псориаза ингибиторами TNF- $\alpha$  среди маркеров иммунной активации. Так, R. Andres-Ejarque et al. [16] провели углубленный иммунологический мониторинг клеток крови у пациентов с псориазом до и во время терапии препаратом адалимумаб. Повышенное фосфорилирование NF- $\kappa$ Bp65 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65), вызванное липополисахаридами *in vitro* в дендритных клетках 2-го типа перед терапией, значительно коррелирует с отсутствием клинического ответа после 12 нед.

лечения. Кроме того, в пораженной коже пациентов, не ответивших на лечение, содержится больше дермальных дендритных клеток, экспрессирующих маркер созревания CD83 и вырабатывающих IL-23, а также больше Т-клеток, продуцирующих IL-17.

Y. Yu et al. [17] изучили иммунофенотип подгрупп Т-клеток, которые связаны с патогенезом псориаза, и экспрессию молекул иммунных контрольных точек у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени до и после лечения инфликсимабом. Было обнаружено, что количество циркулирующих Тreg-клеток и уровень экспрессии TIGIT (Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, также называемый WUCAM, VSIG9 и Vstm3) на CD4<sup>+</sup> Т-клетках до начала лечения отрицательно коррелировали с эффективностью терапии инфликсимабом в отношении снижения баллов по шкале PASI. Исследователи предлагают исходную долю Тreg и уровень экспрессии TIGIT на циркулирующих CD4<sup>+</sup> Т-клетках в качестве предиктивных маркеров эффекта лечения инфликсимабом.

Известно, что биологические препараты, нацеленные на TNF- $\alpha$ , оказывают множественное влияние на течение воспалительного процесса, в т. ч. снижают активацию тромбоцитов [18]. Активация тромбоцитов связана с образованием тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов [19]. M.T. Sanz-Martínez et al. [4] обнаружили увеличение количества данных комплексов у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, они изучили различия в анализируемых параметрах между пациентами, ответившими на лечение адалимумабом, и пациентами, не ответившими на лечение, чтобы выявить биомаркер, предсказывающий ответ на терапию ингибитором TNF- $\alpha$ . Наличие тромбоцитов, связанных с поверхностью лимфоцитов, определяли по экспрессии CD41a. Оказалось, что у пациентов, отреагировавших на лечение, исходное количество тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов (CD4 + CD41a + популяция клеток) и ТregCD41a<sup>+</sup> клеток больше, чем у тех, у кого не было положительного эффекта. Статистически значимое снижение количества комплексов «тромбоцит – Т-хелперные лимфоциты» в ответ на лечение препаратом адалимумаб наблюдалось только у пациентов, ответивших на лечение. На основании полученных результатов исследователи предположили, что исходный уровень тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов может послужить прогностическим биомаркером эффективности терапии против TNF- $\alpha$ .

Таким образом, несмотря на то, что среди потенциальных биомаркеров – предикторов эффективности лечения псориаза ингибиторами TNF- $\alpha$  – были рассмотрены и цитокины, и маркеры воспаления, изучены особенности изменения клеточного звена иммунитета при данной патологии, при этом сформировать единого мнения в данном направлении пока не представляется возможным. Данные о предиктивных иммунологических биомаркерах ответа на терапию содержат значительные противоречия, несмотря на достаточно узкий перечень изучаемых препаратов. Имеющиеся ограничения в результатах проведенных работ требуют продолжения и углубления исследования данного научного направления.

## ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ IL-17

В последние годы продолжают появляться новые данные о роли IL-17 в патогенезе псориаза. Псориазические поражения возникают в результате гиперпролиферации и нарушения дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, что провоцируется иммунными медиаторами IL-23 и IL-17. IL-23 секретируется макрофагами и дендритными клетками, а IL-17 – Т-клетками [20, 21].

Исследование C. Aguilar-Flores et al. [22] было посвящено оценке фенотипа Th17-клеток у пациентов с псориазом в пораженной коже и крови. В пораженных участках кожи обнаружена высокая концентрация Th17-клеток с патологическим фенотипом (CD4<sup>+</sup>ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>-</sup>) и выявлена корреляция между их содержанием и тяжестью заболевания (индексом площади и тяжестью псориаза – PASI). В периферической крови также наблюдали популяцию Th17-лимфоцитов, способных приобретать патогенные свойства. Кроме того, исследователи выделили три группы пациентов, в зависимости от уровня продукции провоспалительных цитокинов IL-17 и IFN- $\gamma$ , Th17-лимфоцитами после стимуляции Т-клеточных рецепторов. В процессе последующего лечения пациентов секукинумабом (ингибитором IL-17) и адалимумабом (ингибитором TNF- $\alpha$ ) были получены важные результаты. Наличие CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>-</sup> клеток и CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> клеток в крови пациента связано с положительным ответом на лечение секукинумабом, а наличие CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>-</sup> клеток, CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> клеток и CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> клеток связано с ответом на лечение адалимумабом. Присутствие CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> и IL-17<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> клеток потребовало комбинированного лечения двумя препаратами. Помимо этого, было обнаружено, что более высокий уровень внутриклеточного фосфорилирования в Th17-клетках у пациентов сопряжен с менее эффективным ответом на лечение секукинумабом [23]. Авторы работ предлагают использовать стратификацию на основе иммунного профиля Th17-лимфоцитов в качестве анализа для персонализированного подхода к лечению пациентов с псориазом.

Целью исследования D. Ziolkowska-Banasik et al. [24] было выявление клинических и лабораторных маркеров для прогнозирования раннего ответа на терапию секукинумабом у пациентов с бляшечным псориазом. После 6 мес. лечения пациенты были разделены на группу со значительным снижением индекса площади и тяжести псориаза и группу с менее выраженным снижением данного показателя. При многофакторном анализе было установлено, что более низкий исходный уровень моноцитов в крови с пороговым значением менее  $0,69 \times 10^9/\text{л}$  является независимым фактором достижения величины индекса площади и тяжести псориаза 2 или менее через шесть месяцев после начала терапии секукинумабом.

S.H. Morariu et al. [25] проверили надежность различных гематологических маркеров воспаления для оценки реакции на биологические препараты (ингибиторы TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23) и низкомолекулярные ингибиторы

(апремиласт) при бляшечном псориазе. Они проанализировали не только часто используемые простые показатели, но и комплексные, такие как системный иммунный индекс (SII), индекс системного иммунного ответа (SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (AISl). Среди пациентов были суперреспондеры, которые достигли показателя PASI 100 (полностью исчезли проявления заболевания) через шесть месяцев. Большинство из них получало терапию иксекизумабом (ингибитор IL-17A). Более высокие исходные значения производного соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (d-NLR) и SIRI были независимыми предикторами сверхреакции в данном исследовании.

Таким образом, учитывая патогенетическую роль IL-17 в развитии псориаза, исследования по оценке эффективности его ингибиторов были в основном сосредоточены на изучении изменений в клеточном звене (популяции лимфоцитов, моноцитов и др.). Однако стоит отметить, что необходимы более масштабные исследования, чтобы проверить, насколько надежно и точно выявленные иммунологические биомаркеры предсказывают потенциальную реакцию пациента на конкретный биологический препарат. Кроме того, наблюдения в основном были сосредоточены на бляшечном псориазе, исключая другие формы заболевания.

### ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ IL-23

Многочисленные исследования патогенеза псориаза позволили открыть новые классы препаратов, которые изменили подход к лечению псориаза и псориатического артрита. По мере того как роль оси IL-23/Th17 становилась все более очевидной, таргетная терапия против IL-23 быстро вышла на первый план. За последние годы на рынке появились гуселькумаб, тилдракизумаб и ризанкизумаб, продемонстрировавшие более высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с существующими препаратами [26]. Хотя большинство пациентов реагируют на лечение, у некоторых наблюдается лишь частичный ответ на терапию [27]. Поиск биомаркеров, позволяющих предсказать, у кого из пациентов лечение с помощью терапии, направленной против IL-23, будет наиболее оптимальным, лишь начинается.

В исследовании COSMOS 3b-фазы гуселькумаб (нацеленный на субъединицу p19 IL-23) продемонстрировал эффективность при лечении пациентов с активным псориатическим артритом и недостаточным ответом на ингибиторы TNF- $\alpha$ . На 24-й нед. у участников, получавших гуселькумаб, отмечалось значительное снижение уровня эффекторных цитокинов, связанных с сигнальным путем IL-23/IL-17, в т. ч. связанных с активностью артрита и кожных поражений. Клинический ответ достигли не все пациенты. У участников, проходивших терапию гуселькумабом и давших ответ, исходные уровни IL-22 и IFN $\gamma$  в сыворотке крови были выше, чем у неотреагировавших участников [28].

В следующем исследовании [29] был проведен поиск взаимосвязи между исходными уровнями биомаркеров в крови и клиническим ответом на 24-й нед. пациентов,

получавших лечение гуселькумабом. У ответивших участников, получавших ингибитор IL-23 и не получавших ранее биологические препараты, исходные уровни IL-17F и бета-дефензина-2 (BD-2) были значительно выше, чем у не ответивших участников. Среди пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы TNF- $\alpha$ , получавших гуселькумаб, исходные уровни IL-22 и BD-2 были значительно выше у ответивших на лечение по критерию PASI 90 на 24-й нед., чем у не ответивших на лечение.

В ретроспективном исследовании L. Marcelli et al. [30] охарактеризовали профиль хорошей реактивности у пациентов с хроническим бляшечным псориазом, получающих лечение гуселькумабом. Пациенты были разделены на две группы: суперответчики – это те, у кого в течение первых 20 нед. лечения была достигнута полная ремиссия (PASI = 0), а остальные пациенты – как не-суперответчики. Высокие шансы попасть в группу суперответчиков у тех пациентов, у которых на момент начала лечения наблюдался сопутствующий псориатический артрит, и кто не получал биологическую терапию или не принимал ингибитор IL-17 в качестве предшествующей биологической терапии.

### ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА ИНГИБИТОРАМИ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4-ГО ТИПА (ФДЭ-4)

Перспективным подходом к терапии псориаза является воздействие на цитокиновые сети путем ингибирования фосфодиэстеразы 4-го типа. Апремиласт – это низкомолекулярное лекарственное средство, которое было одобрено в 2014 г. для лечения псориаза средней и тяжелой степени, а также активного псориатического артрита. Оно ингибирует ФДЭ-4 и, таким образом, снижает экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-23 [31, 32].

Группами ученых проводился поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии апремиластом, в качестве которых проанализированы цитокины в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [33, 34]. Исходы лечения ингибитором ФДЭ-4 были сопоставлены со спектром цитокинов в биоптатах кожи из очагов поражения. В подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии были выявлены изначально более высокие уровни IL-1 $\beta$  и IL-6, а в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии – более высокий уровень IL-10. Полученные результаты исследователи расценивают как один из шагов на пути построения многопараметрической предиктивной модели для оптимизации использования апремиласта и для персонализированного подхода к лечению пациентов с псориазом.

Несмотря на то что биологические препараты и низкомолекулярные ингибиторы являются основными методами лечения псориаза средней и тяжелой степени, в настоящее время нет единого мнения о том, какой препарат следует использовать для конкретного типа пациентов. Безусловно, обнаруженные предиктивные иммунологические биомаркеры и взаимосвязи требуют подтверждения и продолжения изучения с участием более широкой

группы пациентов. Поскольку системные биологические препараты обладают преимуществами в виде долгосрочной эффективности, целесообразно также увеличить длительность наблюдений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор оптимального препарата на стадии инициации биологической терапии для каждого пациента представляет собой важнейшую задачу для врача в реальной клинической практике, поскольку конкретное лечение принесет пользу только тем пациентам, в патогенез заболевания которых вовлечен механизм, являющийся мишенью действия выбранного препарата. Следовательно, результаты поиска биомаркеров, способных предположить эффективность различных вариантов биологической терапии до ее начала, предоставляют важную информацию для клинического применения и позволяют персонализировать подход

к ведению пациентов с псориазом. Появляется возможность выделять группы больных, которые с наибольшей вероятностью положительно отреагируют на конкретное лечение, и тех, кому оно не поможет, что предотвратит назначение неподходящего препарата и снизит затраты на лечение. Помимо экономии средств, такие биомаркеры также сократили бы время, необходимое для достижения минимальной активности заболевания или ремиссии, что помогло бы значительно быстрее улучшить качество жизни пациентов. Учитывая то, что в патогенез развития псориаза вовлечено множество молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа, представляется перспективным поиск комбинаций данных маркеров и составление соответствующих моделей прогнозирования эффективного ответа на терапию на их основе.



Поступила / Received 17.06.2025

Поступила после рецензирования / Received 15.08.2025

Принята в печать / Accepted 16.08.2025

## Список литературы / References

- Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>.
- Кубанов АА, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2).
- Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(5):267–276. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.14>
- Sanz-Martínez MT, Moga E, Sánchez Martínez MA, Zamora Atenza C, Vidal S, Juárez C et al. High Levels of Platelet-Lymphocyte Complexes in Patients with Psoriasis Are Associated with a Better Response to Anti-TNF- $\alpha$  Therapy. *J Invest Dermatol.* 2020;140(6):1176–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.457>.
- Знаменская ЛФ, Егорова ЮЮ, Зитнер СВ. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;87(2):13–17. <https://doi.org/10.25208/vdv974>.
- Znamenskaya LF, Yegorova YuYu, Zitner SV. Mechanism of the biological effect of the tumor necrosis factor-alpha at psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011;87(2):13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv974>.
- Lu J, Tang S, Xie S, Yi X, Yu N, Gao Y et al. The potential of IL-12 in predicting clinical response to etanercept treatment in patients with psoriasis. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9:23519–23524.
- Кубанова АА, Лесная ИН, Фриго НВ, Каганова НЛ, Знаменская ЛФ, Кубанов АА. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010;86(1):57–66. <https://doi.org/10.25208/vdv801>.
- Kubanova AA, Proshutinskaya DV, Tekucheva LV, Avdiyenko IN. Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2010;86(1):57–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv801>.
- Karamova A, Znamenskaya L, Vorontsova A, Obratsova O, Nikonorov A, Nikonorova E et al. Plasma cytokines for the prediction of the effectiveness of TNF $\alpha$  inhibitors etanercept, infliximab, and adalimumab in the treatment of psoriasis. *J Clin Med.* 2024;13(3):3895. <https://doi.org/10.3390/jcm13133895>.
- Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M, Enevold C, Hansen PR, Kaur-Knudsen D et al. Blood cell biomarkers of inflammation and cytokine levels as predictors of response to biologics in patients with psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6111. <https://doi.org/10.3390/ijms24076111>.
- Borelli A, Irla M. Lymphotoxin: from the physiology to the regeneration of the thymic function. *Cell Death Differ.* 2021;28(8):2305–2314. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00834-8>.
- Гарашченко НЕ, Семинский ИЖ. Лимфотоксин альфа: биологическое и клиническое значение. *Забайкальский медицинский вестник.* 2022;(1):44–55. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_1\\_44](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_44).
- Garashchenko NE, Seminskiy IZH. Lymphotoxin alpha: biological and clinical significance. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2022;(1):44–55. (In Russ.) [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_1\\_44](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_44).
- Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1393–1397. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.073569>.
- Makos A, Kuiper JH, Kehoe O, Amarasena R. Psoriatic arthritis: review of potential biomarkers predicting response to TNF inhibitors. *Inflammopharmacology.* 2023;31(1):77–87. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01092-x>.
- Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, Di Muzio G, Ballanti E, Guarino MD et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1):23–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260811>.
- Scriver R, Giardino AM, Salvarani C, Foti R, Afeltra A, Viapiana O et al. Predicting MDA in PsA Study Group. An observational prospective study on predictors of clinical response at six months in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):107–114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31287400>.
- Andres-Ejarque R, Ale HB, Grys K, Tosi I, Solanky S, Ainali C et al. Enhanced NF- $\kappa$ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat Commun.* 2021;12(1):4741. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25066-9>.
- Yu Y, Chen Z, Wang Y, Li Y, Lu J, Cui L et al. Infliximab modifies regulatory T cells and co-inhibitory receptor expression on circulating T cells in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107722. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107722>.
- Kwiek B, Narbutt J, Sysa-Jędrzejowska A, Langner A, Lesiak A. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with biological drugs can control platelet activation: targeting the bridge between inflammation and atherothrombosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(2):131–137. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.67077>.
- Jiang Z, Jiang X, Chen A, He W. Platelet activation: a promoter for psoriasis and its comorbidity, cardiovascular disease. *Front Immunol.* 2023;14:1238647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238647>.
- Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7488. <https://doi.org/10.3390/ijms21207488>.
- Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10275):754–766. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00184-7).
- Aguiar-Flores C, Castro-Escamilla O, Ortega-Rocha EM, Maldonado-García C, Jurado-Santa Cruz F, Pérez-Montesinos G et al. Association of pathogenic Th17 cells with the disease severity and its potential implication for biological treatment selection in psoriasis patients. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8065147. <https://doi.org/10.1155/2020/8065147>.
- Solberg SM, Aarebrot AK, Sarkar I, Petrovic A, Sandvik LF, Bergum B et al. Mass cytometry analysis of blood immune cells from psoriasis patients on biological therapy. *Eur J Immunol.* 2021;51(3):694–702. <https://doi.org/10.1002/eji.202048857>.
- Ziolkowska-Banasik D, Hadas E, Pastuszczak M. Blood monocyte count can predict early response to secukinumab therapy in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2024;23(2):74–77. <https://doi.org/10.36849/JDD.7525>.
- Morariu SH, Cotoi OS, Tiucă OM, Baican A, Gheucă-Solovăstru L, Deccean H et al. Blood-count-derived inflammatory markers as predictors of response to biologics and small-molecule inhibitors in psoriasis: a multicenter study. *J Clin Med.* 2024;13(14):3992. <https://doi.org/10.3390/jcm13143992>.

26. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–192. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00578-0>.
27. Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, Ritchlin CT, Abreu MT, Elloso MM et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1331217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024>.
28. Schett G, Chen W, Gao S, Chakravarty SD, Shawi M, Lavie F et al. Effect of guselkumab on serum biomarkers in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the COSMOS phase 3b study. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):150. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03125-4>.
29. Siebert S, Coates LC, Schett G, Raychaudhuri SP, Chen W, Gao S et al. Modulation of Interleukin-23 signaling with guselkumab in biologic-naïve patients versus tumor necrosis factor inhibitor-inadequate responders with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(6):894–904. <https://doi.org/10.1002/art.42803>.
30. Marcelli L, Belcastro A, Talamonti M, Paganini C, Fico A, Savastano L et al. Characterization of super-responder profile in chronic plaque psoriatic patients under guselkumab treatment: a long-term real-life experience. *J Clin Med*. 2024;13(17):5175. <https://doi.org/10.3390/jcm13175175>.
31. Новиков ПИ, Моисеев СВ. Эффективность и безопасность апремиласта в лечении псориаза и псориатического артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):66–70. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/effektivnost-i-bezopasnost-apremilasta-v-lechenii-psoriaza-i-psoriaticheskogo-artrita>.
32. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00032. <https://doi.org/10.2340/00015555-3386>.
33. Кубанов АА, Артамонова ОГ, Карамова АЭ, Васильева ЕЛ, Дерябин ДГ. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиластом). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(5):500–507. <https://doi.org/10.15690/vramn1361>.
34. Артамонова ОГ, Карамова АЭ, Никоноров АА, Вербенко ДА, Васильева ЕЛ, Кубанов АА. Влияние селективных блокаторов янус-киназы и фосфодиэстеразы 4-го типа на концентрацию цитокинов в коже и крови больных псориазом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(2):170–174. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-170-174>.
35. Артамонова ОГ, Карамова АЭ, Никоноров АА, Вербенко ДА, Васильева ЕЛ, Кубанов АА. The effect of Janus kinase inhibitors and phosphodiesterase 4 inhibitors on skin and plasma cytokine levels in patients with psoriasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-170-174>.

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

**Арсеньева Антонина Александровна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.a.arseneva@samsmu.ru

**Грибкова Ольга Витальевна**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.gribkova@samsmu.ru

**Ерещенко Алена Анатольевна**, к.м.н., заведующая лабораторией иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.a.ereschenko@samsmu.ru

**Лямин Артем Викторович**, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.v.lyamin@samsmu.ru

**Мигачева Наталья Бегиевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.b.migacheva@samsmu.ru

#### Information about authors:

**Antonina A. Arsenyeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology at the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.arseneva@samsmu.ru

**Olga V. Gribkova**, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate of Laboratory of Immunological Research Methods of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.gribkova@samsmu.ru

**Alyona A. Ereshchenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Immunological Research Methods of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostic, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.ereschenko@samsmu.ru

**Artem V. Lyamin**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.v.lyamin@samsmu.ru

**Natalia B. Migacheva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.b.migacheva@samsmu.ru