

# Эволюция методов иммунотерапии псориаза и псориатического артрита: от тотальной иммуносупрессии к избирательному воздействию на терапевтические мишени



О. А. Притуло



А. А. Петров



А. В. Петров

**О. А. Притуло**, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог Минздрава Республики Крым

**А. А. Петров**, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

**А. В. Петров**, д.м.н., проф., проф. кафедры внутренней медицины № 2, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава Республики Крым

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

## *Evolution of immunotherapy methods for psoriasis and psoriatic arthritis: from total immunosuppression to selective treatment of therapeutic targets*

O. A. Pritulo, A. A. Petrov, A. V. Petrov

Medical academy n.a. S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

### Резюме

В литературном обзоре представлены данные о существующих методах лечения псориаза (П) и псориатического артрита (ПсА). Актуальность работы связана с трудностями выбора практическим врачом того или иного терапевтического средства в зависимости от особенностей течения кожного патологического процесса, поражения костно-мышечной системы, позвоночника и сопутствующих заболеваний. Синтетические и таргетные препараты описаны в историческом аспекте, в обзоре представлены накопленные сведения об их эффективности в отношении различных проявлений П и ПсА, рассмотрены вопросы безопасности их применения. В заключение обсуждены существующие рекомендации по дифференцированному применению различных средств на основании комплексной оценки клинической характеристики больных с учетом, в том числе, риска проявления побочных эффектов терапии.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, ингибиторы ИЛ-17, ингибиторы ИЛ-12/-23, апремиласт, тофацитиниб.

### Summary

The literature review presents data on existing treatments for psoriasis (P) and psoriatic arthritis (PsA). The relevance of the work is rationale with the difficulties of choosing a particular therapeutic agent by a specialist, depending on the peculiarities of the course of the skin pathological process, damage to the musculoskeletal system, spine and related diseases. Synthetic and targeted drugs are described in a chronological consequences, the review provides accumulated information about their effectiveness in relation to various manifestations of P and PsA, and the safety of their use. In conclusion, current recommendations on the differentiated use of various agents for target therapy based on a comprehensive assessment of the clinical characteristics of patients as well as mechanism of action and side effects of the drugs, are discussed.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, methotrexate, cyclosporine, leflunomide, tumor necrosis factor alpha inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/-23 inhibitors, Apremilast, tofacitinib.

Псориаз (П) – мультифакториальное аутоиммунное хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежат процессы гиперпролиферации эпидермальных клеток с нарушением их кератинизации, ингибиции апоптоза, аутоиммунного воспаления в дерме, что может сопровождаться патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Частота П среди населения достигает 3%. При этом у 25–30% больных П развивается воспалительное поражение опорно-

двигательной системы, которое классифицируется как псориатический артрит (ПсА).

Клиническое течение П и ПсА характеризуется значительной гетерогенностью: у большинства больных, наряду с поражением кожи и ее дериватов, развиваются различные проявления со стороны опорно-двигательного аппарата чаще в виде энтезитов, спондилоартрита, дактилитов, олиго- и полиартрита. Как известно, у больных П чаще, чем в общей популяции, наблюдаются такие аутоиммунные заболевания, как аксиальный

спондилоартрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), язвенный колит, болезнь Крона и аутоиммунный увеит, аутоиммунный тиреоидит и другие иммуноопосредованные заболевания. Очень важным также является факт ассоциации характерных для П иммунологических нарушений с метаболическим синдромом и связанными с ним патологическими состояниями – гиперхолестеринемией, гиперурикемией, нарушением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией. Во многих исследованиях показано увеличение кардиоваску-

лярного риска у больных П за счет ускоренного развития атеросклероза в условиях системного воспалительного процесса.

В связи с этим многие врачи приходят к заключению о целесообразности комплексной оценки эффективности тех или иных методов лечения П, при которой следует принимать во внимание не только способность препарата к редукции патологических изменений кожи, но и его влияние на экстрадермальные проявления, симптоматику возможных сопутствующих аутоиммунных процессов и динамику показателей, отражающих метаболические нарушения и изменения сердечно-сосудистой системы.

В качестве якорного базисного препарата, позитивно воздействующего на основные клинические проявления П, традиционно рассматривается метотрексат (МТ), история применения которого при П началась в 1958 году. В рекомендации по лечению П этот препарат вошел в 1972 году. Механизм действия МТ обычно связывают с его антифолатным действием, в результате которого происходит ингибция синтеза ДНК активированных иммунных клеток из-за истощения внутриклеточных запасов пуринов и тимидилата. Однако этот антипролиферативный механизм действия реализуется при применении больших дозировок МТ, в то время как в диапазоне доз 10–25 мг в неделю в большей степени проявляется противовоспалительный эффект этого препарата, связанный с индукцией образования в очагах воспаления аденозина. Его иммуносупрессивный эффект характеризуется воздействием на многие компоненты клеточного и гуморального иммунитета, среди которых патогенетически важными для лечения П являются: подавление активности иммунокомпетентных клеток с преимущественным воздействием на Т-лимфоциты; подавление синтеза провоспалительных цитокинов Th1-пути активации Т-хелперов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, -12, -8 и др.), хемокинов; повышение способности клеток к апоптозу; ингибирование металлопротеиназ, лизосомальных ферментов, синтеза циклооксигеназы и других провоспалительных факторов.

В многочисленных клинических исследованиях МТ продемонстрировал значимую клиническую эффективность в отношении кожных проявления П: частота ответа PASI75 составляет, по разным данным, от 35,5–65,0%, PASI90 – до 30,0–35,0% [1, 2]. Препарат также оказался эффективным при лечении ПсА, поражений ногтей и энтезитов. Несмотря на способность МТ повышать уровень гомоцистеина в кардиомиоцитах, при метаанализе результатов многих многоцентровых исследований и данных национальных регистров больных П и ПсА были получены сведения о снижении при длительном применении МТ показателей кардиоваскулярного риска (частоты инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и тромбозов периферических сосудов), что позволяет в целом считать этот препарат кардиопротективным.

Несмотря на то что МТ длительно рассматривался в качестве «золотого стандарта» базисной терапии П и ПсА, у значительной доли больных этот препарат не мог контролировать все проявления заболевания. У многих больных сохранялись проявления поражения кожи, которые, по данным разных авторов, могли усиливаться с увеличением длительности его приема, то есть проявлялся феномен «ускользания». Этот препарат не проявил активности в отношении псориатического спондилита (так называемых аксиальных проявлений), частоты обострения увеита, оказал слабое воздействие на энтезиты, поражение ногтей и проявления инверсного псориаза. Кроме этого, следует отметить низкую переносимость длительной терапии этим препаратом, что в основном было связано с развитием токсического гепатита, рецидивирующего стоматита, лейкопении, алопеции, токсикодермии, поражением кишечника. Таким образом, по разным данным, эффективная длительная монотерапия этим препаратом была возможна лишь у 23–30% больных, у остальных требовалась его замена или сочетание с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), лефлуномидом или сульфасалазином.

Дальнейший поиск эффективных средств лечения П был во многом связан со специфическим подавлением факторов иммунитета, в наибольшей степени вовлеченных в патогенез заболевания. В 1979 году впервые при П был применен циклоспорин А (ЦсА) – препарат с селективным воздействием на Т-хелперы. В отличие от МТ и таких цитостатиков, как циклофосфамид и азатиоприн, ЦсА не влияет на репликацию ДНК и не характеризуется цитотоксичностью. Многие исследователи при характеристике механизма его действия применяют термин «избирательная иммуносупрессия». В самом деле, ЦсА блокирует действие фосфатазы кальциневрина, снижая синтез некоторых цитокинов, преимущественно ИЛ-2. Он также подавляет процесс антигенной презентации, снижает синтез молекул адгезии, высвобождение гистамина из тучных клеток, секрецию многих цитокинов (ИЛ-2, -3, -4, -7, -8 и других цитокинов типа ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ).

Несмотря на имеющиеся клинические данные о возможности этого препарата преодолевать резистентность больных к МТ и другому лечению П, в целом показатели его эффективности в отношении редукции кожного патологического процесса и частоте достижения PASI75 и PASI90 не имеют достоверных различий с МТ в прямых сравнительных исследованиях. В то же время ЦсА отличается меньшей эффективностью в отношении суставных и аксиальных проявлений болезни, по сравнению с МТ, и не входит в рекомендации GRAPPA (2015) по лечению ПсА. Еще одним препятствием для назначения ЦсА в качестве базисной терапии П является артериальная гипертензия, усугубляющая риск развития нежелательных кардиоваскулярных событий при длительном лечении этим препаратом.

Начало новой эры в лечении П было связано с применением специфических антител, нейтрализующих медиаторы иммунного воспаления. Впервые исследователям оказалось под силу воздействие не на всю активированную клетку, а только на один патогенетический фактор – ФНО- $\alpha$ .

Первым предложенным препаратом этой группы был инфликсимаб, который представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие на 75 % из человеческого и на 25 % – из мышинового белка. Затем был предложен этанерцепт – димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого рецептора p75 ФНО- $\alpha$ , соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). Преимуществом этого препарата является то, что этанерцепт на 100 % состоит из человеческого белка. В дальнейшем были получены другие ФНО- $\alpha$ -ингибиторы, состоящие из человеческого иммуноглобулина: голимумаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол. В первом десятилетии XXI века были проведены многочисленные исследования, которые продемонстрировали эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  в лечении П средней тяжести и тяжелого течения, включая поражение суставов и позвоночника.

Группа ингибиторов ФНО- $\alpha$  имеет одну и ту же мишень. Однако из-за структурных различий молекулы лекарственного средства общий механизм действия препаратов отличается, что отражается в показателях эффективности и побочных эффектах. Ответы PASI75 на 10-й, 12-й или 16-й неделе, о которых сообщалось в вышеупомянутых исследованиях III фазы для группы ингибиторов ФНО- $\alpha$ , составляют от 47 % (этанерцепт) до 80 % (инфликсимаб), при этом результаты эффективности адалимумаба близки к инфликсимабу. Исследования, проведенные для сравнения трех ингибиторов ФНО- $\alpha$ , позволили получить больше данных, подтверждающих, что инфликсимаб является наиболее эффективным в купировании кожных проявлений из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Оригинальное исследование и метаанализ показали, что инфликсимаб превосходит этанерцепт по показателю PASI, а метаанализ классифицирует этанерцепт как наименее эффективный по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом [3, 4]. Результаты исследований III фазы показали, что этанерцепт по 50 мг дважды в неделю приводил к достижению

PASI75 на 12-й неделе у 47–49 % пациентов по сравнению с плацебо (3–5 %) [5, 6, 7]. Дальнейшее лечение этанерцептом по 50 мг два раза в неделю увеличивало частоту ответа PASI75; на 24-й неделе ответ PASI75 составил 59 % [6]. Аналогичные результаты были достигнуты при открытом исследовании фазы III до 96-й недели [8]. Подкожные инъекции адалимумаба показали высокую эффективность при показателе достижения PASI75 в ряде исследований II и III фазы. После 12 недель терапии плацебо, адалимумаба 40 мг каждые 2 недели и 40 мг в неделю PASI75 было достигнуто у 4, 53 и 80 % пациентов соответственно [9]. Два других исследования III фазы показали, что 71,0–79,6 % пациентов, получавших 40 мг каждую вторую неделю, достигли PASI75 по сравнению с 7,0–18,9 % пациентов, получавших плацебо, после 16 недель лечения [10]. В одном из исследований III фазы сравнивали лечение адалимумабом с метотрексатом. Через 16 недель показатель PASI75, достигнутый субъектами в группах лечения метотрексатом и адалимумабом, составил 35,5 и 79,6 % соответственно [1]. Поскольку метотрексат был применен по общепринятому алгоритму с небольших доз в дебюте с последующей эскалацией дозы до целевой (25–30 мг в неделю), 16-недельное наблюдение, возможно, было слишком коротким, чтобы надлежащим образом оценить его эффект. При анализе клинической эффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  очень важно учитывать эффективность этих препаратов в лечении поражений опорно-двигательного аппарата. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  в комбинации с метотрексатом сопровождалось снижением индекса DAS 28, числа болезненных и припухших суставов, повышением показателей достижения терапевтического ответа по ACR 50 и ACR 70 соответственно до 73 и 45 %. Во многих исследованиях продемонстрирована возможность при применении адалимумаба, голимумаба и инфликсимаба добиваться регресса проявлений остеоита (отека костного мозга) в области тел по-

звонков и крестцово-подвздошных сочленений, что сопровождается достоверным снижением индекса BASDAI. В ряде исследований показана эффективность адалимумаба, цертолизумаба пэгола и инфликсимаба в купировании воспалительного процесса в энтезисах. Что касается адалимумаба, то этот препарат продемонстрировал клиническую эффективность в снижении частоты рецидивов увеитов, которые часто сопровождают течение П.

Особенностью воздействия ингибиторов ФНО- $\alpha$  на П и ассоциированные с ним клинические синдромы является избирательное действие препаратов на определенные составляющие воспалительного процесса. Вместе с тем при лечении этими препаратами может наблюдаться парадоксальное обострение воспалительного процесса. Так, описаны случаи манифестации воспалительных заболеваний кишечника при лечении цертолизумаба пэголом больных П и анкилозирующим спондилитом, а также обострение кожного псориазического процесса и даже возникновение П *de novo* при лечении больных анкилозирующим спондилитом инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом. Важным аспектом длительного применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  является и феномен «ускользания» эффекта даже при рациональной терапии. В различных исследованиях было показано, что у пациентов с достижением удовлетворительного клинического ответа на инфликсимаб ремиссия в течение 2 лет сохраняется только у 46 %, у остальных П обостряется и требует замены терапии. Этот феномен может быть обусловлен выработкой нейтрализующих антител к препарату. Было показано, что антитела образуются к этанерцепту, цертолизумабу пэголу и адалимумабу образуются реже и в меньшем титре, чем к инфликсимабу, что, по-видимому, связано с большей гомологичностью антител. Как известно, ингибиторы ФНО- $\alpha$  могут избирательно подавлять ключевые звенья иммунитета, в частности противомикробный и противоопухолевый иммунный ответ, что также следует учитывать при

терапии. В связи с этим обязателен мониторинг на латентную инфекцию, прежде всего туберкулезную, перед инициацией терапии и в последующем на фоне биологической терапии с интервалом 6 месяцев. Особому вниманию также подлежат пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых под влиянием ингибиторов ФНО- $\alpha$  зафиксированы случаи манифестации скрытой хронической сердечной недостаточности и усугубления имеющейся клинической симптоматики сердечной недостаточности. Как известно, эти препараты противопоказаны при хронической сердечной недостаточности III и IV функциональных классов. У части пациентов при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$  могут наблюдаться развитие демиелинизирующих заболеваний и повышение образования антинуклеарных антител.

Следующим этапом развития таргетной терапии Пс и ПсА стало появление нового класса биологических препаратов, способных предотвращать действие IL-12 и IL-23 путем связывания с их общей субъединицей p40. Первым препаратом этого класса стал устекинумаб, показавший высокую эффективность в достижении PASI75. Псориаз был первым иммуновоспалительным заболеванием, для которого устекинумаб был одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA), в отличие от ингибиторов ФНО- $\alpha$ , которые на тот момент уже были одобрены для лечения целого ряда ревматических заболеваний (включая ПсА), болезни Крона и П. Биологический эффект устекинумаба принципиально отличается от действия других биологических агентов, зарегистрированных для лечения псориаза. Особенностью этого препарата является то, что он специфически ингибирует активность ключевых цитокинов IL-12 / Th1 и IL-23 / Th17, играющих важную роль в патогенезе П. Два исследования III фазы на пациентах с псориазом показали, что лечение устекинумабом в дозе 90 мг с 0-й и 4-й недели привело к ответу PASI75 на 12-й неделе в 66,4 и 75,7% случаев

соответственно по сравнению с 3,1 и 3,7% случаев в группе плацебо [11, 12]. При непрерывном лечении в дозе 90 мг каждые 12 недель аналогичные ответы PASI75 были достигнуты в двух исследованиях: соответственно у 78,5 и 78,6% пациентов на 28-й неделе. Более низкий ответ PASI75 показали пациенты, принимавшие устекинумаб в дозе 45 мг. В трех исследованиях III фазы в Азии, включая пациентов из Тайваня, Кореи, Китая и Японии соответственно, 45 мг устекинумаба давали ответы PASI75 в диапазоне 59,4–82,5% по сравнению с 5,0–11,1% в группе плацебо [13, 14, 15]. Отдельное исследование, в котором сравнивалось влияние устекинумаба и этанерцепта, показало, что на 12-й неделе эффективность устекинумаба в дозе 45 или 90 мг превосходила этанерцепт [16]. Устекинумаб также продемонстрировал устойчивый клинический эффект в отношении купирования воспаления в суставах и энтезисах у пациентов с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$ . В отличие от инфликсимаба, терапевтический эффект устекинумаба характеризовался стойкостью и практически отсутствием феномена «ускользания». При анализе субклассов больных в исследованиях PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 было доказано позитивное влияние этого препарата при лечении больных с дактилитами и поражением ногтевых пластин. В частности, наблюдалось более чем двукратное снижение количества больных с наличием активных дактилитом и значимое 70–80% уменьшение числа больных с поражением ногтей к 12 месяцам терапии. Также следует отметить удовлетворительную переносимость этого препарата, отсутствие данных о повышении частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и клинически значимых инфекций в сравнении с МТ.

После успешного применения в клинической практике устекинумаба исследователей все больше стала привлекать возможность воздействия на активированную при П и других заболеваниях, ассоциирующихся с повышенной частотой

носительства антигена гистосовместимости HLA-B 27, цитокиновую ось ИЛ-12, -23 и ИЛ-17. Новым терапевтическим решением, избирательно нацеленным на эти патогенетические механизмы, является ингибция ИЛ-17. В настоящее время три агента, блокирующие IL-17, обоснованно вошли международную клиническую практику. Наибольший опыт применения при П накоплен в отношении секукинумаба. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело иммуноглобулин G1 (IgG1), таргетно воздействующее на провоспалительный интерлейкин-17A (ИЛ-17A) и снижающее степень его взаимодействия с клетками-мишенями, экспрессирующими рецепторы ИЛ-17, – кератиноцитами, фибробластами, синовиоцитами, эпителиальными клетками. В исследованиях III фазы доля пациентов, которые достигли PASI75 на 12-й неделе, составляла 75,9–86,7% у принимавших секукинумаб в дозе 300 мг (препарат вводили раз в неделю в течение 4 недель, начиная с 0-й недели, затем каждые 4 недели) и 0,0–4,9% – с плацебо [17, 18, 19]. Исследования с прямыми сравнениями показали, что эффективность секукинумаба превосходила этанерцепт и устекинумаб [17, 20, 21]. При этом разница в ответе PASI75 при сравнении секукинумаба с устекинумабом была незначительна, однако различия стали более выраженными при измерении доли пациентов, достигших ответа  $\geq$  PASI90 [19, 20]. После 52 недель лечения доля пациентов (секукинумаб против устекинумаба) с ответом PASI90 составила 76% против 61%, а доля пациентов с ответом PASI100 составила 46% против 36% [20]. Уже на 1-й неделе частота ответа PASI75 была значительно выше для секукинумаба по сравнению с устекинумабом, а на 4-й неделе доля пациентов, достигших PASI75 в группе секукинумаба, составляла 50,0% по сравнению с 20,6% при использовании устекинумаба [20, 21]. Таким образом, секукинумаб обладает более быстрым действием на кожный процесс по сравнению с препаратами первого поколения. Препарат является высокоэффективным,

и по сравнению с устекинумабом секукинумаб имеет более высокие показатели ответа PASI90 и PASI100. Секукинумаб также показал высокую эффективность в терапии энтезитов. В рандомизированном контролируемом исследовании FUTURE 2 к двум годам терапии у 77% больных клинические проявления энтезитов полностью разрешились. Важным аспектом терапевтического эффекта секукинумаба является также воздействие на аксиальные проявления заболевания и возможность замедлить структурную прогрессию спондилоартрита. В исследованиях, проведенных на больных анкилозирующим спондилитом, у 84,3% пациентов на протяжении 2 лет лечения не фиксировалось образования новых синдесмофитов в позвоночнике.

Еще один представитель этого класса, иксекизумаб, является гуманизированным моноклональным антителом IgG4 против IL-17A, которое, подобно секукинумабу, нейтрализует IL-17A. FDA одобрило иксекизумаб для лечения псориаза в 2016 году [22]. Два независимых исследования III фазы при псориазе сообщили о схожих результатах: ответы PASI75 при лечении иксекизумабом в иницирующей дозе 160 мг с последующим переходом на курсовую терапию в дозе 80 мг каждые 2 недели через 3 месяца составили 87,3 и 89,7% соответственно. При этом у некоторых пациентов эффект наблюдался уже на 1-й неделе, исследованные показатели оказались значительно выше в группе иксекизумаба по сравнению с группой плацебо, в которой ответ был достигнут у 7,3 и 2,4% пациентов. Кроме того, они превосходили результаты лечения этанерцептом: ответы по индексу PASI75 при лечении этанерцептом были достигнуты в 53,4 и 41,6% случаев соответственно [23, 24]. Как следует из сравнительных испытаний, число ответчиков на лечение по индексам PASI90 и PASI100 в группе иксекизумаба также было значительно выше по сравнению с плацебо и этанерцептом: PASI90 – иксекизумаб – 68,1 и 70,7%; плацебо – 3,1 и 0,6%; этанерцепт – 25,7 и 18,7%; PASI100 – иксекизумаб – 37,1 и 40,5%; плацебо – 0,0 и 0,6%; этанерцепт – 7,3 и 5,3% [25].

В последние годы эволюция методов терапии П шла не только по пути увеличения избирательности воздействия на иммунную систему с блокадой отдельных цитокинов, но и была направлена на поиск принципиально новых путей терапевтического влияния. В качестве новых мишеней такого воздействия в последние годы стали рассматриваться сигнальные молекулы, которые обеспечивают внутриклеточную передачу сигнала с поверхности клеток для синтеза провоспалительных молекул и цитокинов. Одной из таких сигнальных молекул, имеющих важное значение в патогенезе П, является фосфодиэстераза четвертого типа (ФДЭ4). ФДЭ4 – это одна из основных фосфодиэстераз, экспрессируемых в лейкоцитах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах. Ингибирование ФДЭ4 вызывает накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к снижению транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис и адгезия к эндотелиальным клеткам. Целевая ингибция ФДЭ4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и ИЛ-23, и повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ-10, что, в свою очередь, приводит к уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [26, 27, 28].

В 2014 году был зарегистрирован первый специфический ингибитор ФДЭ4 апремиласт (АП). В исследованиях, проведенных *in vitro*, АП продемонстрировал способность значительно уменьшать экспрессию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-7 и матриксных металлопротеиназ -1, -3, -13 и -14 в синовиоцитах больных РА [27, 28]. У больных тяжелым бляшечным псориазом АП снижал инфильтрацию миелоидными дендритными клетками поверхностного слоя кожи и эпидермиса, в результате чего толщина эпидермиса была уменьшена приблизительно на 20% в течение 29 дней [3]. Последующие исследования при псориазе показали,

что АП уменьшает эпидермальный и дермальный инфильтрат, состоящий из миелоидных дендритных клеток, Т-клеток и естественных киллеров, и подавляет в псориазических бляшках экспрессию генов Th1-, Th17- и Th22-патогенетических путей, в результате чего снижается выработка ИЛ-12/-23p40, ИЛ-23p19, ИЛ-17A и ИЛ-22. В рандомизированном контролируемом исследовании ESTEEM 1 АП привел к уменьшению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом через 16 недель. При назначении АП по 30 мг дважды в день PASI75 достигалось значительно чаще (в 33% случаев), чем у больных, получавших плацебо (в 5% случаев;  $p = 0,0001$ ) [29]. В рандомизированных клинических исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 были получены данные о снижении частоты поражения псориазом волосистой части головы и ногтей. На 16-й неделе лечения отмечалось значительно более выраженное улучшение состояния пораженных псориазом ногтей, которое оценивалось с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Среднее значение NAPSI в основной группе снизилось на 22,5%, а в группе плацебо увеличилось на 6,5%, по данным исследования ESTEEM 1 ( $p < 0,0001$ ), а в исследовании ESTEEM 2 наблюдалось уменьшение индекса NAPSI на 29,0 и 7,1% соответственно ( $p < 0,0052$ ). Оценка псориаза волосистой части головы, по мнению врача (ScPGA, Scalp Physician Global Assessment), на момент включения в обеих группах была  $\geq 3$ . Через 16 недель значение ScPGA, равное 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные проявления псориаза), у больных, принимавших АП, наблюдалось значительно чаще, чем в группе плацебо (46,5 и 17,5% ESTEEM 1, 40,9 и 17,2% ESTEEM 2 соответственно;  $p < 0,0001$  для обоих РКИ) [29]. В исследовании LIBERATE сопоставлялись эффективность и безопасность терапии АП в дозе 30 мг дважды в день этанерцептом (ЭТЦ), в дозе 50 мг подкожно еженедельно и плацебо [30]. Через 16 недель достижение PASI75 у больных, получавших ЭТЦ и АП, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе плацебо: соответ-

ственно в 48,2% ( $p < 0,01$ ), 39,8% ( $p < 0,01$ ) и 11,9% случаев. Через 32 недели у больных, продолжавших лечение ЭТЦ и АП, достижение индекса PASI75 отмечалось соответственно в 61,4 и 53,0%, а после замены плацебо на АП – в 45,2% случаев. Различия в группах АП и ЭТЦ были незначительными ( $p = 0,26$ ).

Эффективность АП была изучена в нескольких исследованиях у больных Пс А. В исследовании II фазы АП в дозе 20 и 40 мг дважды в день продемонстрировал значительно более выраженный эффект по сравнению с плацебо. На 12-й неделе лечения 20%-ное улучшение, по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20), достигнуто соответственно у 43,5, 35,8 и 11,8% больных [31]. Недавно были опубликованы результаты четырех клинических исследований III фазы, названных PALACE (Psoriatic Arthritis Longterm Assessment of Clinical Efficacy) -1, -2, -3 и -4. PALACE 1 проводилось с участием 83 исследовательских центров в 13 странах [31]. Оно включало пациентов с активным ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), имевших не менее трех болезненных и трех припухших суставов, принимавших прежде различные БПВП ( $MT \leq 25$  мг в неделю, или лефлуномид  $\leq 20$  мг в сутки, или сульфасалазин  $\leq 2$  г в сутки) и (или) не более одного ГИБП. В исследование не включались больные, у которых наблюдалась неэффективность более трех БПВП или более одного ингибитора ФНО- $\alpha$ . Согласно дизайну этого РКИ, 504 больных с активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу плацебо и группы терапии АП по 20 и 30 мг дважды в день. Стартовая доза АП составляла 10 мг в день, эскалация дозы проводилась ежедневно по 10 мг до достижения целевого уровня. Если через 16 недель не наблюдалось уменьшения числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) на 20% и более, больные из группы плацебо рандомизировались в соотношении 1:1 в подгруппы, которым назначался АП по 20 либо 30 мг дважды в день. На 16-й неделе у больных, принимавших АП, улучшение ACR 20

отмечалось достоверно чаще, чем в группе плацебо: в 30,4% случаев на дозе 40 мг в сутки ( $p = 0,0166$ ), в 38,1% – на дозе 60 мг в сутки ( $p = 0,0001$ ), в 19% случаев в группе плацебо. Больные, не получавшие ранее ГИБП, чаще достигали ACR 20, чем те, кто имел опыт такого лечения. АП в дозе 30 мг дважды в день несколько чаще обеспечивал ответ по критериям ACR 20, чем в дозе 20 мг дважды в день, но это различие не было статистически значимым. Через 24 недели АП в дозах соответственно 30 и 20 мг два раза в день существенно превосходил по эффективности плацебо: ACR 20 было достигнуто у 36,6, 26,4 и 13,3% больных соответственно. Наблюдалось уменьшение выраженности энтезитов и дактилитов, а также снижение индекса PASI. В исследовании PALACE 1 [31] после 52 недель лечения наблюдалось нарастание положительного эффекта АП в плане существенного уменьшения проявлений Пс А. Ответ на лечение по критерию ACR 20 был получен у 63,0 и 54,6% пациентов, получавших АП в дозах 40 и 60 мг в сутки соответственно.

Еще одним представителем таргетной терапии является ингибитор янускиназы (JAK) тофацитиниб (ТОФА), также представляющий собой малую молекулу. Янус-киназы функционально тесно связаны с цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Цитокин, связываясь со своим рецептором, активирует JAK, которые являются местом стыковки с сигнальным трансдуктором и активатором транскрипции (STAT-белками). После фосфорилирования STAT-белки способны проходить в ядро клетки и регулировать транскрипцию гена. Доклинические исследования показали, что тофацитиниб подавляет JAK1- и JAK3-опосредованные сигналы интерлейкина-2 (ИЛ-2), -4, -6, -7, -15 и -21, а также интерферона- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответа. Таким образом, ингибция янус-киназ прерывает сигнал, поступающий от активированного определенным цитокином рецептора, и тем самым препятствует последующей репликации ДНК, а сле-

довательно, блокирует стимулирующий иммунокомпетентную клетку эффект того или иного медиатора. В 2019 году был опубликован масштабный метаанализ, посвященный изучению эффективности тофацитиниба при бляшечном псориазе. В его основу были положены результаты семи исследований, показавших схожие результаты по достижению PASI75 на 16-й неделе терапии: частота ответа на лечение достигала 62,8–78,7% [32–37]. Наряду с этим тофацитиниб продемонстрировал высокую эффективность в лечении ПсА в серии исследований OPAL. Возможность одновременного воздействия на кожные и суставные проявления заболевания делают этот препарат весьма перспективным и востребованным специалистами разного профиля.

**В заключение** следует отметить следующее. Общие подходы к терапии П с учетом особенностей клинических форм и проявлений заболевания, степени тяжести процесса и коморбидной патологии представлены в отечественных и международных клинических рекомендациях, в руководствах по лечению псориаза европейских стран и Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology) [38]. В 2015 году экспертами группы по научным исследованиям и оценке псориаза и псориатического артрита (Group of Research and Assessment of Psoriasis Arthritis, GRAPPA) был опубликован обзор всех представленных в литературе подходов к терапии псориатического артрита, включающих применение базисных препаратов (сульфасалазина, метотрексата, лефлуномида, циклоспорина), нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, ингибиторов фосфодиэстеразы и ГИБП, в зависимости от сопутствующих поражений.

Согласно рекомендациям GRAPPA при П, протекающем с аксиальным спондилоартритом, при отсутствии или недостаточном ответе на лечение НПВП, физиотерапию и локальные инъекции глюкокортикоидов, следует инициировать терапию ФНО- $\alpha$ , возможно также применение секукиумаба и устекинумаба в качестве

биологических агентов первой линии. При лечении энтезитов рекомендуется использовать ингибиторы ФНО- $\alpha$  и секукинумаб, поскольку эти ГИБП продемонстрировали более высокую эффективность в купировании периартикулярных поражений при П. При дактилитах и поражении ногтей предпочтительны ингибиторы ФНО- $\alpha$  и устекинумаб.

Таким образом, по мере накопления данных о клинической эффективности различных таргетных агентов в отношении отдельных клинических проявлений П и ПсА появится возможность создания универсального алгоритма пошагового использования этих препаратов в лечении каждого конкретного больного псориазом.

#### Список литературы

- Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P., Unnebrink K., Kaul M., Cazes A., Investigators C.S. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (champion) // *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 558–566.
- Warren R.B., Mrowietz U., von Kiedrowski R., Niesmann J., Wilsman-Theis D., Ghoreschi K., Zschocke I., Falk T.M., Blodorn-Schlicht N., Reich K. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (metop): A 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2017; 389: 528–537.
- De Vries A.C., Thio H.B., de Kort W.J., Opmeer B.C., van der Stok H.M., de Jong E.M., Horvath B., Busschbach J.J., Nijsten T.E., Spuls P.I. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: The psoriasis infliximab vs. Etanercept comparison evaluation (piece) study // *Br. J. Dermatol.* 2017; 176: 624–633.
- Schmitt J., Zhang Z., Wozel G., Meurer M., Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials // *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 513–526.
- Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A., Lalla D., Woolley M., Jahreis A., Zitnik R., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial // *Lancet.* 2006; 367: 29–35.
- Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A., Gottlieb A.B., Etanercept Psoriasis Study Group Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2014–2022.
- Papp K.A., Tyring S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C.E.M., Nakanishi A.M., Zitnik R., van de Kerkhof P.C.M., Grp E.P.S. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction // *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 1304–1312.
- Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y., Langley R.G., Gottlieb A.B., Dunn M., Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis // *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 719–726.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study // *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 598–606.
- Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106–115.
- Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y.H., Li S., Dooley L.T., Gordon K.B., Investigators P.S. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 1) // *Lancet.* 2008; 371: 1665–1674.
- Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N., Guzzo C., Hsu M.C., Wang Y.H., Li S., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 2) // *Lancet.* 2008; 371: 1675–1684.
- Garashi A., Kato T., Kato M., Song M., Nakagawa H., Grp J.U.S. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J. Dermatol.* 2012; 39: 242–252.
- Tsai T.F., Ho J.C., Song M., Szapary P., Guzzo C., Shen Y.K., Li S., Kim K.J., Kim T.Y., Choi J.H., et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL) // *J. Dermatol. Sci.* 2011; 63: 154–163.
- Zhu X., Zheng M., Song M., Shen Y.K., Chan D., Szapary P.O., Wang B., Investigators L. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS) // *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12: 166–174.
- Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P., Ho V., Fidelus-Gort R., Yeilding N., Guzzo C., Xia Y., Zhou B., Li S., et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 118–128.
- Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K., Puig L., Nakagawa H., Spelman L., Sigurgeirsson B., et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials // *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 326–338.
- Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B., Kingo K., Sofen H., Ruer-Mulard M., Singh V., Pathan R., Papavassilis C., Cooper S., et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE) // *Br. J. Dermatol.* 2015; 172: 484–493.
- Paul C., Lacour J.P., Tedremets L., Kreutzer K., Jazayeri S., Adams S., Guindon C., You R., Papavassilis C., Grp J.S. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE) // *J. Eur. Acad. Dermatol.* 2015; 29: 1082–1090.
- Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Tyring S., Vanacloucha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Vender R., Hugot S., et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the clear study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76: 60–69.
- Thaci D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Vanacloucha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Hugot S., You R.Q., et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Clear, a randomized controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73: 400–409.
- U.S. Food and Drug Administration Fda Approves New Psoriasis Drug Taltz [accessed on 16 June 2017].
- Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., Okada M., Cuchacovich R.S., Shuler C.L., Lin C.Y., Braun D.K., Lee C.H., Gladman D.D., et al. Ixekizumab, an interleukin-17a specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial spirit-p1 // *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 79–87.
- Nash P., Kirkham B., Okada M., Rahman P., Combe B., Burmester G.R., Adams D.H., Kerr L., Lee C., Shuler C.L., et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the spirit-p2 phase 3 trial // *Lancet.* 2017.
- Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A., Cameron G.S., Erickson J., Zhang L., Secrest R.J., et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (uncover-2 and uncover-3): Results from two phase 3 randomised trials // *Lancet.* 2015; 386: 541–551.
- Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H., Sharp J.T., Ory P.A., Perdok R.J., Weinberg M.A., et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheumatol.* 2005; 52: 3279–3289.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) // *Br J Dermatol.* 2008; 158: 558–66.
- Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial // *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106–115.
- Papp K., Reich K., Leonardi C.L., Kircik L., et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM) // *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul; 73 (1): 37–49.
- Reich K., Gooderham M., Green L., Bewley A., et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar; 31 (3): 507–517.
- Qu X., Zhang S., Tao L., Song Y. A meta-analysis of apremilast on psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy (PALACE) // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016 Jun; 9 (6): 799–805.
- Zhang JZ, Tsai TF, Lee MG, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 36–45.
- Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, phase 3 study. *J Dermatol* 2016; 43: 869–880.
- Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol* 2015; 173: 949–961.
- Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1395–1406.
- Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 552–561.
- Papp KA, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 668–677.
- Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., Laura Acosta-Felquer M., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2016 May; 68 (5): 1060–71.

**Для цитирования:** Притоло О.А., Петров А.А., Петров А.В. Эволюция методов иммунотерапии псориаза и псориатического артрита: от тотальной иммуносупрессии к избирательно воздействию на терапевтические мишени. Медицинский алфавит. 2020; (15): 15–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-15-21>

**For citation:** Pritulo O.A., Petrov A.A., Petrov A.V. Evolution of immunotherapy methods for psoriasis and psoriatic arthritis: from total immunosuppression to selective treatment of therapeutic targets. Medical alphabet. 2020; (15): 15–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-15-21>