

# Опыт применения Нетакимаба и агониста ГПП-1 у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом

Л. С. Круглова<sup>1</sup>, А. С. Бридан-Ростовская<sup>1</sup>, Е. А. Шатохина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Понимание патогенетической взаимосвязи псориаза и ожирения имеет ключевое значение, поскольку избыточный вес может снижать эффективность препаратов, что подчёркивает его клиническую значимость не только в контексте тяжести заболевания, но и в отношении терапевтических исходов, в том числе при применении генно-инженерной биологической терапии. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) представляют собой класс препаратов, воздействующих на пути инкретиновых гормонов, нормализующих метаболические нарушения. На сегодняшний день опубликованы клинические исследования, посвященные применению агонистов ГПП-1 у пациентов с псориазом. В этом аспекте актуальным является изучение комплексного применения генно-инженерных препаратов и агонистов ГПП-1 у пациентов с псориазом и ассоциированным метаболическим синдромом.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 12 пациентов с псориазом и метаболическим синдромом. Всем пациентам был назначен нетакимаб 120 мг и тирзепатид в соответствии с инструкцией.

**Результаты.** При оценке индекса PASI в динамике до лечения и на 26 неделе отмечались статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ): достижение PASI 90 и 100 у всех пациентов, что свидетельствует о выраженном клиническом ответе на проводимую терапию. В исследуемой группе медиана снижения массы тела составила 14 кг (95% ДИ: 12,00–15,00), при этом минимальное снижение составило 10 кг, максимальное 15 кг. В процентном отношении среднее снижение массы тела составило  $13,02 \pm 1,23$ .

**Выводы.** Комплексный подход к терапии пациентов с тяжелым псориазом и ассоциированным метаболическим синдромом с выраженным избытком массы тела является наиболее целесообразной стратегией, так как данная категория пациентов находится в зоне риска недостаточного ответа на генно-инженерные препараты. В данном наблюдательном исследовании была показана высокая эффективность и безопасность применения генно-инженерного препарата из группы блокаторов ИЛ-17А (нетакимаб) и тирзепатида.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** псориаз, метаболический синдром, ожирение, нетакимаб, агонисты глюкагоноподобного пептида, тирзепатид

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации. Авторы заявляют, что при создании данной рукописи не использовался генеративный искусственный интеллект.

## Experience with Netakimab and a GLP-1 agonist in patients with psoriasis and metabolic syndrome

L. S. Kruglova<sup>1</sup>, A. S. Bridan-Rostovskaya<sup>1</sup>, E. A. Shatokhina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Scientific and Educational Institute of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## SUMMARY

Understanding the pathogenetic relationship between psoriasis and obesity is crucial, as excess weight can reduce the effectiveness of medications, highlighting its clinical significance not only in the context of disease severity but also in relation to therapeutic outcomes, including with the use of genetically engineered biological therapies. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are a class of drugs that act on incretin hormone pathways, normalizing metabolic disorders. Clinical trials have been published on the use of GLP-1 agonists in patients with psoriasis. In this context, studying the combined use of genetically engineered drugs and GLP-1 agonists in patients with psoriasis and associated metabolic syndrome is relevant.

**Material and methods.** Twelve patients with psoriasis and metabolic syndrome were observed. All patients were prescribed netakimab 120 mg and tirzepatide according to the package insert.

**Results.** The PASI index (PASI) scores were statistically significant ( $p < 0.001$ ) from pre-treatment to week 26, reaching PASI 90 and 100 in all patients, indicating a significant clinical response to therapy. In the study group, the median weight loss was 14 kg (95% CI: 12.00–15.00), with a minimum weight loss of 10 kg and a maximum of 15 kg. The average percentage weight loss was  $13.02 \pm 1.23$ .

**Conclusions.** A comprehensive approach to treating patients with severe psoriasis and associated metabolic syndrome with significant excess body weight is the most appropriate strategy, as this category of patients is at risk of an insufficient response to genetically engineered drugs. This observational study demonstrated the high efficacy and safety of a genetically engineered IL-17A blocker (netakimab) and tirzepatide.

**KEYWORDS:** psoriasis, metabolic syndrome, obesity, netakimab, glucagon-like peptide agonists, tirzepatide

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the creation of this manuscript.

## Введение (обзор литературы)

Рост заболеваемости псориазом и ожирением является актуальной проблемой общественного здравоохранения и представляет собой серьёзный вызов для врачей-дерматологов. Пациенты с индексом массы тела (ИМТ)  $35 \text{ кг/м}^2$  и более демонстрируют повышенный риск развития псориаза по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [1], так при значении индекса от  $25,0$  до  $29,9 \text{ кг/м}^2$  относительный риск псориаза составляет  $1,21$ , при  $30,0$ – $34,9 \text{ кг/м}^2$  –  $1,63$ , а при  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$  –  $2,03$  [2]. При этом, поддержание нормальной массы тела или же ее снижение может способствовать уменьшению риска развития псориаза [3].

Важным аспектом является то, что ИМТ коррелирует со степенью тяжести псориаза: наличие ожирения ассоциируется с более тяжёлым течением, а сопутствующая избыточному весу дисфункция жировой ткани способствует усугублению сердечно-сосудистых и метаболических осложнений [4, 5, 6]. Жировая ткань является важным эндокринным органом, продуцирующим провоспалительные цитокины, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17, а также адипокины, гормоны жировой ткани. Отмечается повышение провоспалительных – лептина и резистина, и снижается синтез противовоспалительного адипонектина, что приводит к усилению как локального, так и системного воспаления [7, 8]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые события имеют общие иммунопатогенетические механизмы, связанные с системным воспалением, и требуют комплексного подхода к терапии пациента [9, 10].

Понимание патогенетической взаимосвязи имеет ключевое значение, поскольку избыточный вес может снижать эффективность препаратов, что подчёркивает его клиническую значимость не только в контексте тяжести заболевания, но и в отношении терапевтических исходов [8]. В мета-анализе Hjort G и др., который включил результаты 40 исследований с общим числом пациентов 21438, оценивалась связь между исходными клиническими характеристиками и эффективностью генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) псориаза. Была выявлена отрицательная корреляция между ИМТ и ответом на лечение: каждое увеличение ИМТ на 1 единицу снижало вероятность достижения ответа PASI 90 через 6 месяцев (отношение шансов составило  $0,96$  (95% ДИ:  $0,94$ – $0,99$ )), а вероятность достижения ответа PASI 90 через 3 месяца у пациентов с ожирением была существенно ниже, отношение шансов составило  $0,57$  (95% ДИ:  $0,48$ – $0,66$ ) [11]. Снижение вероятности достижения клинически значимого ответа наблюдается при использовании различных классов биологических препаратов. Шанс достичь PASI 75 снижается на 33%, PASI 90 на 43%, IGA 0/1 на 47% при терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ , тогда как при применении ингибиторов ИЛ-17, шанс достичь PASI 75 снижается на 34%, PASI 90 на 37%. Для ингибиторов IL-23 и IL-12/23 частота достижения IGA 0/1 была ниже на 30%. [12]. Результаты исследования Armstrong AW и соавт. демонстрируют, что пациенты с ожирением или избыточной массой тела, PASI 90 и IGA0/1 достигают реже, чем пациенты с более низким ИМТ. При оценке эффективности терапии гуселькумабом через 9–12 месяцев достижение IGA 0/1 отмечалось у 57% пациентов

с ожирением, 58% пациентов с избыточной массой тела и 72% пациентов с нормальной и пониженной массой тела, значение IGA 0 было достигнуто у 33%, 35% и 48% пациентов соответственно, а улучшение PASI на 90% наблюдалось у 46% пациентов с ожирением, 46% с избыточной массой тела и 56% с нормальной и пониженной массой тела [13]. Классические представления об иммунопатогенезе псориаза фокусируются на адаптивном иммунитете и связанных с ним цитокинов, на которые направлены используемые ГИБТ, однако при сочетании псориаза с ожирением происходит сдвиг в сторону врожденного иммунитета, где кератиноцит под воздействием липотоксического стресса и эпигенетического перепрограммирования выступает как автономный усилитель воспаления, независимо от участия лимфоцитов [14].

Так как ожирение является независимым фактором риска развития псориаза и ассоциируется со снижением эффективности ГИБТ, необходим персонализированный подход к лечению с учётом индивидуальных характеристик, включая контроль массы тела как важный компонент ведения пациента для оптимизации терапии псориаза [8, 15]. Данные об эффективности бариатрических операций для снижения веса противоречивы [16, 17], однако фармакологические методы снижения массы тела могут рассматриваться как эффективная терапевтическая опция [15].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) представляют собой класс препаратов, действующих на пути инкретиновых гормонов. Рецептор ГПП-1 широко экспрессируется в различных тканях, включая нервную систему, островки поджелудочной железы, сердце, лёгкие, кожу и другие органы, что обуславливает их плеiotропный эффект [18]. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) является инкретиновым гормоном, вырабатываемым энтероэндокринными L-клетками, локализованными в двенадцатиперстной кишке. L-клетки стимулируются нутриентами после приёма пищи, что приводит к быстрому повышению его плазменной концентрации [19]. Это приводит к секреции инсулина после еды и снижению секреции глюкагона [19]. Кроме того, ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, тем самым снижая скорость всасывания глюкозы и воздействуя на центральную нервную систему подавляет аппетит [20]. Нативный ГПП-1 быстро подвергается деградации под действием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и в целях преодоления данного ограничения были разработаны агонисты рецептора ГПП-1, устойчивые к расщеплению, опосредованному ДПП-4 [21]. Эта группа препаратов, изначально разработанная для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, продемонстрировала эффективность в снижении массы тела как в доклинических, так и в клинических исследованиях, что привело к расширению показаний для их применения [18, 22]. Среди агонистов рецептора ГПП-1 лираглутид, семаглутид и тирзепатид одобрены для терапии ожирения. Тирзепатид является двойным агонистом рецепторов к глюкагоноподобному пептиду 1 и к глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду. Сетевой мета-анализ, включивший 27 РКИ с общим числом пациентов 15584, оценил эффективность и безопасность семи агонистов рецептора ГПП-1 и полиагонистов для контроля массы тела у лиц с избыточной массой тела или ожирением. Значимое снижение массы тела наблюдалось у пациентов с исходно

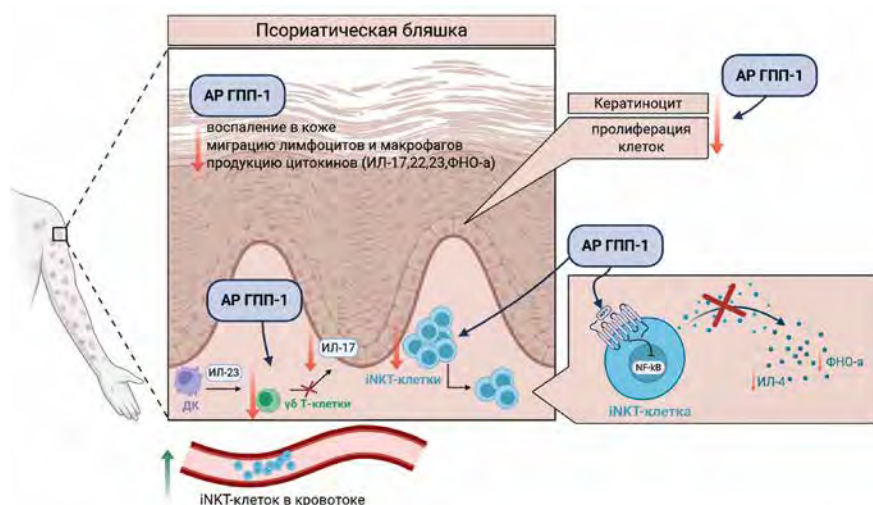


Рисунок 1. Потенциальное влияние агонистов ГПП-1 на иммунные механизмы, вовлеченные в патогенез псориаза

более высоким ИМТ и при большей продолжительности лечения, а двойные (тирзепатид) и тройные агонисты рецепторов демонстрировали более выраженные эффекты по снижению массы тела по сравнению с другими представителями класса [23]. Помимо регуляции углеводного обмена и снижения массы тела, лечение данной группой препаратов уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности [24]

Рецепторы ГПП-1 экспрессируются на различных типах клеток, вовлечённых в патогенез псориаза, включая макрофаги, моноциты, Т-лимфоциты, кератиноциты и полученные данные свидетельствуют о наличии у АР ГПП-1 иммунорегулирующих эффектов (рис. 1) и способности снижать системное воспаление [25]. Препараты могут улучшать течение псориаза за счёт воздействия на инвариантные натуральные киллеры (iNKT-клетки). iNKT-клетки представляют собой подгруппу Т-лимфоцитов, которые обладают признаками как натуральных киллеров (НК-клеток), так и Т-клеток [26]. Они выполняют множественные иммунорегуляторные функции, среди которых уникальной особенностью является их способность быстро продуцировать широкий спектр цитокинов, как провоспалительного, так и противовоспалительного профиля, в связи с чем их участие в иммунных реакциях может носить как защитный, так и патогенный характер в зависимости от микросреды [27, 28]. Исследования показали, что iNKT-клетки экспрессируют рецепторы к ГПП-1, сопряжённые с G-белком [28], при стимуляции рецептора активируется аденилатциклаза и повышается уровень цАМФ, это приводит к активации протеинкиназы А что в итоге вызывает фосфорилирование транскрипционного фактора CREB, который ингибирует активацию NF-κB и, соответственно, последующую транскрипцию провоспалительных цитокинов [29]. При псориазе наблюдается нарушение распределения этих клеток, в псориазных бляшках количество увеличено, в то время как в циркулирующей крови отмечается относительный дефицит. Терапия АР-ГПП-1 приводит к уменьшению инфильтрации псориазных бляшек iNKT-клетками, одновременно повышая их уровень в циркулирующей крови [30], а стимуляция этих клеток нативным ГПП-1, либо лираглутидом, приводит к существенному снижению синтеза ИЛ-4 и IFN-γ в условиях *in vitro* [28]. При псориазе повышенная

продукция ИЛ-23 вследствие активации дендритных клеток и макрофагов приводит к усиленной секреции ИЛ-17 гамма-дельта (γδ) Т-клетками [31], а лечение данной группой препаратов ассоциируется со снижением количества γδ Т-клеток в дерме и уменьшением экспрессии мРНК ИЛ-17 в поражённой коже, при этом степень снижения клеток коррелирует с уменьшением индекса PASI [30, 32]. В модели псориазоподобного поражения кожи, индуцированной имиквимодом у мышей с ожирением и сахарным диабетом, терапия лираглутидом приводила к снижению индексов тяжести псориаза и подавлению экспрессии мРНК основных провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и ФНО-α в коже [33].

В рандомизированном контролируемом исследовании через 12 недель лечения, в группе лираглутида отмечено снижение экспрессии ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО-α в псориазных очагах, эти изменения сочетались с клиническим улучшением, проявлявшимся снижением PASI и DLQI по сравнению с контрольной группой [34]. Тем не менее, количества релевантных исследований, посвящённых влиянию АР ГПП-1 на ось ИЛ-23/ИЛ-17, которую играет ключевую роль в патогенезе псориаза недостаточно [35]. Также рассматриваются противовоспалительные эффекты, реализуемые через активацию пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК). Лираглутид ингибирует секрецию ФНО-α и ИЛ-6 в кератиноцитах за счёт фосфорилирования и последующей активации сигнального пути АМФК, а также снижает пролиферацию кератиноцитов и ингибирует миграцию макрофагов к кератиноцитам [36]. АР ГПП-1 снижают уровень стромального клеточного фактора-1 и как следствие, уменьшают миграцию лимфоцитов CD4+ [37]. Эти данные подчёркивают потенциал агонистов ГПП-1 в трансформации терапевтической парадигмы [38].

Сокращения: АР ГПП-1 – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ДК-дендритная клетка, ИЛ-интерлейкин, ФНО- фактор некроза опухоли, iNKT-клетки-инвариантные натуральные киллеры

На сегодняшний день опубликованы клинические исследования, посвященные применению агонистов ГПП-1 у пациентов с псориазом. В проспективном когортном исследовании Nicolau и соавт. было показано, что лираглутид является безопасным и эффективным препаратом как для снижения массы тела, так и для уменьшения высыпаний у когорты из 20 пациентов с псориазом и ожирением. Псориазный артрит был выявлен у 30% пациентов, однако активность суставного процесса не оценивалась. Отмечены значимые снижения ИМТ, уровня С-реактивного белка, гомоцистеина, ферритина и плазменного кортизола, наряду с достоверным улучшением показателей PASI ( $10 \pm 8,4$  против  $5,1 \pm 6$ ;  $p < 0,0001$ ) и DLQI, ( $12,7 \pm 7$  против  $6,4 \pm 5,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Примечательно, что снижение массы тела не коррелировало с уровнями воспалительных маркеров или значениями PASI, что позволяет предположить, что улучшение кожного процесса происходило

независимо от уменьшения массы тела [39]. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 25 пациентов с псориазом и СД 2 типа, лечение лираглутидом в течение 12 недель приводило к выраженному снижению индекса PASI [34]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в контрольную и терапевтическую группы. В группе контроля пациенты получали ацитретин в дозе 30–50 мг/сут, а также использовали мазь с кальципотриолом, в исследуемой группе пациенты получали ежедневные подкожные инъекции лираглутида в область живота перед завтраком с титрацией дозы на 0,6 мг в неделю до максимальной дозы 1,8 мг/сут. Через 12 недель средний индекс PASI в контрольной группе снизился с  $13,57 \pm 5,0$  до  $7,42 \pm 3,91$  ( $p < 0,05$ ). В группе лираглутида средний PASI уменьшился с  $14,02 \pm 10,67$  до  $2,40 \pm 2,71$  ( $p < 0,05$ ); у 10 пациентов снижение PASI составило более 50%, а у 8 пациентов – более 75%, а к 12-й неделе уменьшение PASI было достоверно более выраженным в группе лечения по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В другом рандомизированном исследовании Petković-Dabić J. и соавт. 31 пациент с псориазом и СД 2 типа обоих полов в возрасте 18–70 лет, были распределены на две группы. В исследуемой группе к стандартной терапии метформин был добавлен семаглутид ( $n=15$ ), тогда как пациенты контрольной группы получали только метформин ( $n=16$ ). Семаглутид назначался в соответствии со стандартными рекомендациями для пациентов с СД2, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> и уровнем гликированного гемоглобина  $> 7\%$  на 12 недель. Медианное исходное значение индекса PASI у пациентов, получавших семаглутид, составляло 21 (IQR 19,8) и снизилось до 10 (IQR 6) через 12 недель терапии ( $p=0,002$ ). Через 12 недель лечения семаглутидом отмечалось значимое снижение PASI на 52,4% у пациентов с СД2, псориазом и ожирением по сравнению со снижением на 22,8% в контрольной группе. За период наблюдения трое пациентов прекратили участие в исследовании: двое, вследствие желудочно-кишечных нежелательных явлений (тошнота и рвота), один из-за обострения псориаза [40].

Результаты мета-анализа Chang G. И др. свидетельствуют о том, что применение агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида, ассоциируется со статистически значимыми различиями в клинических проявлениях псориаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при сравнении показателей до и после терапии, выявлено статистически значимое различие стандартизированной разности средних между значениями у пациентов до и после вмешательства лираглутидом (4,332; 95% ДИ: от  $-7,611$  до  $-1,053$ ;  $p=0,01$ ). Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, также включённом в мета-анализ, значимых различий в снижении PASI между группами лечения и плацебо получено не было, что подчёркивает, что эффект плацебо в клинических исследованиях должен приниматься во внимание при интерпретации результатов [41]. При этом значимых различий по ИМТ, индексу качества жизни дерматологических пациентов (DLQI) и уровню гликированного гемоглобина между показателями до и после терапии лираглутидом выявлено не было, тогда как уровень глюкозы плазмы натощак продемонстрировал статистически значимое изменение [42]. Согласно мета-анализу, включавшему четыре проспективных когортных исследования и два РКИ (всего 63 пациента с псориазом), применение агонистов рецептора ГПП-1 ассоциируется

со значимым снижением тяжести заболевания независимо от наличия сахарного диабета [43]. В обзор Paredes-Barbeito A. и др. включили 10 публикаций, среди которых описания клинических случаев, проспективные когортные исследования и одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, для оценки влияния агонистов рецепторов ГПП-1 на показатели PASI и DLQI. Была продемонстрирована потенциальная адъювантная роль препаратов в снижении тяжести псориаза и улучшении качества жизни пациентов, преимущественно с СД 2 типа. Наиболее часто применяемым препаратом был лираглутид, в большинстве исследований и после терапии отмечалось выраженное улучшение тяжести псориаза и показателей DLQI, среднее снижение PASI составило 7,75 баллов, а показатель DLQI улучшился на 12,98 [44].

На данный момент отсутствуют результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований, основная часть представлена клиническими наблюдениями, небольшими обсервационными исследованиями и мета-анализами с ограниченным числом пациентов и выраженной гетерогенностью. Кроме того, получаемые данные нередко противоречивы, что затрудняет формирование чётких ассоциаций и клинических рекомендаций [45]. Остается открытым вопрос, реализуются ли клинические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 преимущественно за счет иммуномодуляции, уменьшения воспаления или опосредованы улучшением метаболического статуса пациента, включая снижение массы тела, а также восстановления гликемического контроля, либо же, синергизма этих эффектов, что требует проведения дальнейших исследований [35, 46].

В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования, которые направлены на выяснение того, могут ли АР-ГПП-1 оказывать иммунометаболические эффекты, имеющие значение для патогенеза и лечения псориазической болезни. В исследовании фазы 3b TOGETHER-PsA (NCT06588296) оценивается применение иксекизумаба и тирзепатида у пациентов с псориазическим артритом (ПсА) и сопутствующим избыточным весом или ожирением. В исследовании TOGETHER AMPLIFY-PsA (NCT06864026) изучает эффективность добавления тирзепатида к терапии иксекизумабом в условиях реальной клинической практики у пациентов с умеренно-тяжелым и тяжелым ПсА. Параллельно в рандомизированном контролируемом исследовании 4 фазы (NCT07111494) проводится сравнение агонистов рецептора ГПП-1 с диетологическим консультированием у пациентов с ПсА, ожирением и СД 2 типа. В исследовании TOGETHER-PsO, фазы 3b (NCT06588283), сравнивают эффективность и безопасность комбинированной терапии иксекизумаба и тирзепатида с монотерапией иксекизумабом, включая оценку динамики псориаза и снижения массы тела. Целью проспективного открытого исследования фазы 4 (NCT06857942) является оценка эффективности добавления тирзепатида после инициации иксекизумаба в течение 12 месяцев в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы

*Критерии включения в исследование:*

- возраст старше 18 (включительно) и младше 65 лет;
- пациенты с диагнозом вульгарный псориаз;
- исходный индекс PASI более 10 баллов;

- пациенты с ожирением, ИМТ 30 и более;
- подписание информированного согласия.

*Критерии не включения в исследование:*

- возраст младше 18 и старше 65 лет;
- наличие противопоказаний к назначению натакамаба;
- наличие противопоказаний к назначению тирзепатида;
- низкая комплаентность пациентов.

Перед назначением терапии проводился сбор анамнестических данных, антропометрических (масса тела, рост, индекс массы тела), наличие сопутствующих заболеваний. Для оценки степени тяжести клинических проявлений псориаза использовался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Всем пациентам перед назначением терапии было выполнено обследование для исключения противопоказаний, включавшее клинический и биохимический анализ крови. Для исключения инфекций – серологическое исследование на ВИЧ, исследование суммарных антител IgG, IgM к антигенам *Treponema pallidum*, качественный тест на HbsAg, определение суммарных антител к антигенам вируса гепатита С (anti-HCV-total), общий анализ мочи. Для исключения туберкулезной инфекции – проведена внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (диаскинтест) / квантифероновый тест.

Таблица 1

**Описательная статистика категориальных переменных**

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Достижение ответа	достиг PASI 90	4	33,3	9,9–65,1
	достиг PASI 100	8	66,7	34,9–90,1

Таблица 2

**Анализ индекса PASI и веса в динамике на 0 и 26 неделе**

PASI на 0 неделе		PASI на 26 неделе		p
Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
36,10 (n=12)	33,00–40,00	0,00 (n=12)	0,00–3,00	< 0,001
Исходный вес на 0 неделе		Вес после лечения на 26 неделе		p
M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
101,83±8,61 (n=12)	96,36–107,30	88,42±7,27 (n=12)	83,80–93,03	< 0,001

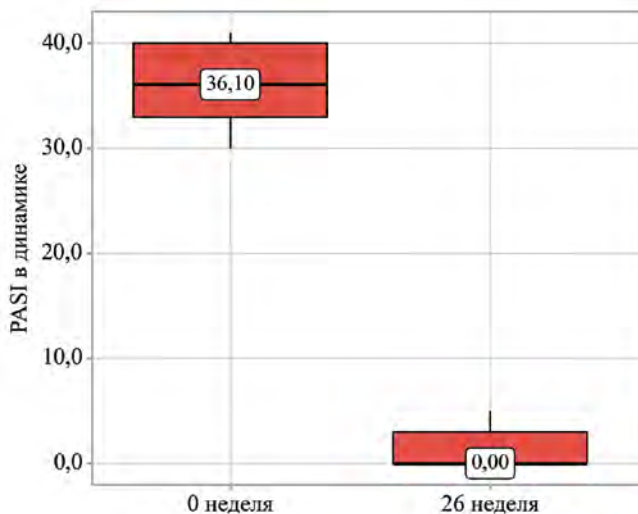


Рисунок 2. Анализ PASI в динамике

Всем пациентам был назначен натакамаб 120 мг в виде 2-х подкожных инъекций (60мг+60 мг) на 0,1,2 неделях, далее 1 раз в 4 недели, начиная с 6 недели. Одновременно с назначением натакамаба пациентам назначался тирзепатид (Тирзетта®, ЛП-№008551-ПГ-RU от 11.12.2025 производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС») по следующей схеме в соответствии с инструкцией к препарату: с постепенной титрацией дозы, начиная с 2,5 мг 1 раз в неделю в течении 4 недель, с последующим увеличением до 5 мг в течении 4 недель и дальнейшим повышением на 2,5 мг каждые 4 недели до максимальной дозы 15 мг 1 раз в неделю. Контрольные точки на 0 и 26 неделе, на которых проводилась оценка эффективности терапии – для оценки степени очищения кожного покрова использовался индекс PASI, для оценки снижения веса на контрольных визитах проводились измерения массы тела.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.11.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>). При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты исследования

В исследование были включены 12 пациентов. Из 12 пациентов лиц мужского пола – 8 (66,7%), женского – 4 (33,3%). Средний возраст составил 37,8±4,8 года, минимальный возраст – 29 лет, максимальный – 46 лет. Средний рост пациентов был 179,3±7,9 см, а средний исходный вес 101,83±8,61. У всех пациентов было ожирение, медиана индекса массы тела составила 30,95 кг/м<sup>2</sup> (Q1-Q3: 30,0–33,1), что соответствует ожирению I степени. Средняя продолжительность заболевания составила 7,5±4,1 года. Среднее значение исходного индекса PASI составило 36,30±3,86, что указывает на тяжелое течение псориаза в исследуемой когорте пациентов.

При оценке эффективности терапии через 26 недель все пациенты показали высокий терапевтический ответ (рис. 2), доля пациентов достигших PASI 90 составила 33%, PASI 100–66% соответственно (табл. 1).

При оценке индекса PASI в динамике до лечения и на 26 неделе отмечались статистически значимые изменения (p<0,001) (табл. 2), что свидетельствует о выраженном клиническом ответе на проводимую терапию.

В исследуемой группе медиана снижения массы тела составила 14 кг (95% ДИ: 12,00–15,00), при этом минимальное снижение составило 10 кг, максимальное 15 кг.

Таблица 3  
Описательная статистика количественных переменных

Показатели	M±SD / Ме	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	min	max
Снижение веса, Ме (кг)	14,00	12,00–15,00	10,00	15,00
Снижение веса в %, M±SD (%)	13,02±1,23	12,23–13,80	11,00	15,00

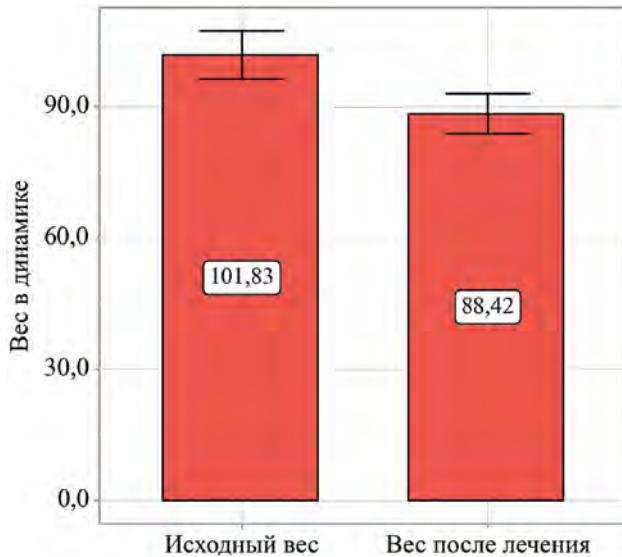


Рисунок 3. Анализ веса в динамике

Таблица 4  
НАЗВАНИЕ

Показатель	Исходно	26 недель	Референсные значения	p
АЛТ, Ед/л	54,67±14,35	42,67±9,33	45–50	p < 0,05
АСТ, Ед/л	50,42±7,94	32,33±4,60	31–48	
Глюкоза, ммоль/л	7,13±1,63	5,31±1,24	3,3–5,5	
НbA1c, %	6,48±0,65	5,83±0,55	≤6,0	
Триглицериды, ммоль/л	3,45±0,50	2,11±0,40	< 1,7	
ЛПНП, ммоль/л	3,70±0,32	3,34±0,26	< 3,0	
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,16	1,18±0,19	> 1,0	

В процентном отношении среднее снижение массы тела составило 13,02±1,23 (табл. 3). Между исходными значениями массы тела и на 26 неделе отмечались статистически значимые различия (p<0,001), что подтверждает эффект тирзепатида в отношении снижения массы тела. Средний исходный вес составил 101,83±8,61 (95% ДИ 96,36–107,30), на 26 неделе в контрольной точке средняя масса тела снизилась в среднем 88,42±7,27 (95% ДИ: 83,80–93,03) (рис. 3, табл. 3).

Для оценки безопасности терапии проводился клинический и биохимический анализ крови. Через 26 недель терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений, а по данным биохимического анализа крови отмечалась положительная динамика показателей печеночных ферментов, а также углеводного и липидного обмена (табл. 4).

## Заключение

Комплексный подход к терапии пациентов с тяжелым псориазом и ассоциированным метаболическим синдромом с выраженным избытком массы тела является наиболее целесообразной стратегией, так как данная категория пациентов

находится в зоне риска недостаточного ответа на генно-инженерные препараты. В данном наблюдательном исследовании была показана высокая эффективность и безопасность применения генно-инженерного препарата из группы блокаторов ИЛ-17А (нетакимаб) и тирзепатида (Тирзетта®, ЛП-№008551-РГ-RU от 11.12.2025 производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС»).

## Список литературы / References

1. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TL, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol.* 2017; 137 (12): 2484–2490. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.822
2. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 (10): 1293–1298. <https://doi.org/10.1111/jdv.12001>
3. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol.* 2021; 48 (6): 732–740. DOI: 10.1111/1346-8138.15840
4. Gao N, Kong M, Li X, et al. The Association Between Psoriasis and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Front Immunol.* 2022; 13: 918224. Published 2022 Jun 29. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918224
5. Zhang L, Wang Y, Qiu L, Wu J. Psoriasis and cardiovascular disease risk in European and East Asian populations: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *BMC Med.* 2022; 20 (1): 421. Published 2022 Nov 1. DOI: 10.1186/s12916-022-02617-5
6. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebowitz MG, et al. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36 (6): 797–806. DOI: 10.1111/jdv.18044
7. Wang Y, Nakamizo S, Tan KJ, et al. An Update on the Role of Adipose Tissues in Psoriasis. *Front Immunol.* 2019; 10: 1507. Published 2019 Jun 28. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01507
8. Wang, H., Hou, S., Kang, X. et al. BMI matters: understanding the link between weight and severe psoriasis. *Sci Rep* 15, 11158 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94505-0>
9. Toussiot E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol.* 2022; 13: 970371. Published 2022 Sep 8. DOI: 10.3389/fimmu.2022.970371
10. Lubrano E, Sciriffignano S, Azuaga AB, et al. Impact of Comorbidities on Disease Activity, Patient Global Assessment, and Function in Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol Ther.* 2020; 7 (4): 825–836. DOI: 10.1007/s40744-020-00229-0
11. Hjort G, Schwarz CW, Skov L, Loft N. Clinical Characteristics Associated With Response to Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2024; 160 (8): 830–837. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.1677
12. Enos CW, Ramos VL, McLean RR, et al. Comorbid obesity and history of diabetes are independently associated with poorer treatment response to biologics at 6 months: a prospective analysis in Corona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86 (1): 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.883>
13. Armstrong AW, Fitzgerald T, McLean RR, et al. The effectiveness of guselkumab by BMI category among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in the CoReVitas Psoriasis Registry. *Adv Ther.* 2023; 40 (5): 2493–2508. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02467-4>
14. Jang J, Park M, Kim HJ, Jung Y. Reprogramming immunity at the metabolic-epidermal interface in obesity-associated psoriasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* Published online January 9, 2026. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2026.01.003
15. Burshtein J, Armstrong A, Chow M, et al. The association between obesity and efficacy of psoriasis therapies: An expert consensus panel. *J Am Acad Dermatol.* 2025; 92 (4): 807–815. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.12.016
16. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery. *JAMA Surg.* 2017; 152(4): 344–349. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4610>
17. Laskowski, Marta et al. "Impact of Bariatric Surgery on Moderate to Severe Psoriasis: A Retrospective Nationwide Registry Study." *Acta dermato-venereologica* vol. 101, 6 adv00487. 30 Jun. 2021. DOI: 10.2340/00015555-3825
18. Wang JY, Wang QW, Yang XY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1085799. Published 2023 Feb 1. DOI: 10.3389/fendo.2023.1085799
19. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 Suppl 1: 5–21. DOI: 10.1111/dom.13129
20. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018; 27 (4): 740–756. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
21. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18 (3): 203–216. DOI: 10.1111/dom.12591
22. Popoviciu, Mihaela-Simona et al. "Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials." *International journal of molecular sciences* vol. 24, 1310449. 21 Jun. 2023. DOI: 10.3390/ijms241310449
23. Xie Z, Zheng G, Liang Z, et al. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2024; 161: 156038. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156038
24. Paschou IA, Soli E, Paschou SA, et al. The effects of GLP-1RA on inflammatory skin diseases: A comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025; 39 (12): 2047–2055. DOI: 10.1111/jdv.20694
25. Bendolf G, Montefusco L, Lunati ME, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res.* 2022; 182: 106320. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106320
26. Brennan PJ, Bigli M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (2): 101–117. DOI: 10.1038/nri3369
27. Lee SW, Park HJ, Van Kaer L, Hong S. Role of CD1d and iNKT cells in regulating intestinal inflammation. *Front Immunol.* 2024; 14: 1343718. Published 2024 Jan 11. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1343718
28. Hogan, A., Tobin, A., Ahern, T. et al. (2011) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia* 54: 2745–2754.
29. Wen AY, Sakamoto KM, Miller LS. The role of the transcription factor CREB in immune function. *J Immunol.* 2010; 185 (11): 6413–6419. DOI: 10.4049/jimmunol.1001829
30. Drucker DJ, Rosen CF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology. *Diabetologia.* 2011; 54 (11): 2741–2744. DOI: 10.1007/s00125-011-2297-z
31. Cai Y, Shen X, Ding C, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing γδ T cells in skin inflammation. *Immunology.* 2011; 35 (4): 596–610.
32. Faurisou A, Pedersen J, Gyldelev M, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol.* 2013; 22 (2): 150–152. DOI: 10.1111/exd.12081
33. Chen P, Lin L, Xu X, et al. Liraglutide improved inflammation via mediating IL-23/Th-17 pathway in obese diabetic mice with psoriasisform skin. *J Dermatol Treat.* 2021; 32 (7): 745–751. DOI: 10.1080/09546634.2019.1708853

34. Lin L, Xu X, Yu Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: a randomized-controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33 (3): 1428–1434. DOI: 10.1080/09546634.2020.1826392
35. Deng S, Chen Z, Shi Y. Roles of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in immune cell biology and autoimmune/autoinflammatory diseases. *Cell Biosci.* 2025; 15 (1): 137. Published 2025 Oct 10. DOI: 10.1186/s13578-025-01486-8
36. Yang J, Wang Z, Zhang X. GLP-1 receptor agonist impairs keratinocytes inflammatory signals by activating AMPK. *Exp Mol Pathol.* 2019; 107: 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.01.014>
37. Marx N, Burgmaier M, Heinz P, et al. Glucagon-like peptide-1(1–37) inhibits chemokine-induced migration of human CD4-positive lymphocytes. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67 (20): 3549–3555. DOI: 10.1007/s00018-010-0396-5
38. Buonanno S, Gaggiano C, Terribili R, et al. The potential role of GLP-1 receptor agonists in the management of psoriatic disease: a scoping review. *Inflamm Res.* 2025; 74 (1): 167. Published 2025 Nov 21. DOI: 10.1007/s00011-025-02140-2
39. Nicolau J, Nadal A, Sanchis P, et al. Effects of liraglutide among patients living with psoriasis and obesity. *Med Clin (Barc).* 2023; 161 (7): 293–6.
40. Pešković-Dabić J, Binić I, Carić B, et al. Effects of semaglutide treatment on psoriatic lesions in obese patients with type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized clinical trial. *Biomolecules.* 2025; 15: 46
41. Faurshou A, Gyldelev M, Rohde U, et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients—a randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (3): 555–559
42. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1RA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatol Treat.* 2022; 33: 1299–305
43. Ku SC, Chang HC. Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for psoriasis: An updated systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22(8):1148–1152. DOI: 10.1111/ddg.15431
44. Amanda Paredes-Barbeito, Madison Downs, Madeline Tchack, Noah Musolff, Babar Rao. Psoriasis and glucagon-like peptide-1 agonists: A scoping review. *JAAD Reviews*, Volume 6, 2025, Pages 39–40.
45. Pantazopoulos D, Gouveri E, Papi M, et al. GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors and the Skin-Diabetes Meets Dermatology: A Brief Narrative Review. *Adv Ther.* 2025; 42 (8):3621–3633. DOI: 10.1007/s12325-025-03257-w
46. Gonzalez-Rellan MJ, Drucker DJ. The expanding benefits of GLP-1 medicines. *Cell Rep Med.* 2025; 6 (7): 102214. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102214

Статья поступила / Received 10.02.2026  
Получена после рецензирования / Revised 10.03.2026  
Принята в печать / Accepted 10.03.2026

#### Сведения об авторах

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ректор<sup>1</sup>. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Бридан-Ростовская Анна Сергеевна**, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>. E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

**Шатохина Евгения Афанасьевна**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки, ведущий научный сотрудник отдела внутренних болезней<sup>2</sup>. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия  
<sup>2</sup> Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Автор для переписки:** Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

#### About authors

**Kruglova Larisa S.**, Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, rector<sup>1</sup>. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Bridan-Rostovskaya Anna S.**, postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology<sup>1</sup>. E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

**Shatokhina Evgeniya A.**, Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology<sup>1</sup>, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, leading researcher at Dept of Internal Medicine<sup>2</sup>. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Medical Scientific and Educational Institute of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

**Для цитирования:** Круглова Л. С., Бридан-Ростовская А. С., Шатохина Е. А. Опыт применения Нетакимба и агониста ГПП1 у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит.* 2026; (3): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-3-28-34>

**For citation:** Kruglova L.S., Bridan-Rostovskaya A. S., Shatokhina E.A. Experience with Netakimab and a GLP1 agonist in patients with psoriasis and metabolic syndrome. *Medical alphabet.* 2026; (3): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-3-28-34>

