

Файзуллина Е.В., Марсина А.Р., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М.

Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Казань, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Псориаз – распространённый мультифакториальный хронический дерматоз. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез заболевания до сих пор не изучен. В настоящее время большое значение отводится нарушениям в регуляции иммунной системы. Знания ключевых звеньев патогенеза, основных цитокинов позволяют целенаправленно действовать именно на них, приводя к остановке каскада реакций иммуноопосредованного воспаления. Именно для лечения псориаза в дерматологии впервые стали использовать биологические препараты.

ЦЕЛЬ – провести оценку развития теоретических и практических подходов к применению биологических препаратов для лечения псориаза.

Проведён анализ данных литературы. Изучены источники отечественной и зарубежной литературы по вопросам биологической терапии псориаза, опубликованные с 2004 по 2019 г. На основании систематической оценки опыта применения биологической терапии псориаза, по мере внедрения препаратов в клиническую практику изучено таргетное воздействие на клетки-мишени. Мишенью первых препаратов были Т-клетки, которым отводилась ведущая роль в развитии псориаза, затем – провоспалительные цитокины (TNF α), позднее – ингибиторы IL-12 и IL-23. Однако неуправляемое ингибирование базовых звеньев иммунной защиты могло привести к побочным эффектам в виде реактивации инфекционных процессов в организме, снижению противоопухолевой активности. Современные препараты стали высокоселективными, их механизм действия – ингибирование рецептора А-17. Проведена оценка эволюции лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации и США.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сравнительная оценка терапевтического ответа на биологическую терапию по индексу PASI показала, что наталимаб, наряду с секукинумабом и иксекизумабом, демонстрирует низкую иммуногенность как ингибитор IL-17 и высокий терапевтический эффект у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью бляшечного псориаза и псориазического артрита.

Ключевые слова: псориаз; патогенез; цитокины; биологическая терапия.

Для цитирования: Файзуллина Е.В., Марсина А.Р., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(6):395-401. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61931>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.12.2020

Принята к печати 29.01.2021

Fayzullina E.V., Marsina A.R., Khismatulina I.M., Zinatulina G.M.

Evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

BACKGROUND: Psoriasis is a common multifactorial chronic dermatosis. Despite the numerous studies, its pathogenesis is still not fully understood. Currently, great importance is given to the disorders of immune system regulation. With the knowledge of key links of pathogenesis, the main cytokines allow us to purposefully act on them, leading to the termination of the cascade of immune-mediated inflammation reactions. Biological drugs in dermatology were first used for the treatment of psoriasis.

AIM: To assess the development of theoretical and practical approaches to the use of biological drugs for the treatment of psoriasis.

The analysis of literature data was carried out. We studied Russian and foreign literatures published from 2004 to 2019 for information on the biological therapy of psoriasis. Based on a systematic assessment of the experiences of clinical use of biological therapy of psoriasis, the historical aspects of improving the points of drug application were studied. The first drugs were targeted by T cells, which played a leading role in

Для корреспонденции:

Файзуллина Елена Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач Республики Татарстан, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории; 420000, г. Казань, Россия. E-mail: elenafs@mail.ru

For correspondence:

Elena V. Fayzullina, prof., MD, PhD, DSc., Professor of Department of Dermatovenereology of Kazan State Medical University. E-mail: elenafs@mail.ru

Information about authors:

Fayzullina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>; Marsina A.R., <https://orcid.org/0000-0003-4117-8385>; Khismatulina I.M., <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; Zinatulina G.M., <https://orcid.org/0000-0002-3830-1437>

the development of psoriasis, followed by pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α) and then interleukin (IL)-12 and IL-23. However, the uncontrolled inhibition of the basic components of the immune defense can lead to side effects in the form of reactivation of infectious processes in the body and a decrease in antitumor activity. Modern drugs have become highly selective, and their point of application is inhibition of the A-17 receptor. An assessment of the evolution of medicines registered in the Russian Federation and the United States was carried out.

CONCLUSION: A comparative assessment of therapeutic responses to biological therapies in accordance with the Psoriasis Area and Severity Index showed that netakimab, secucinumab, and ixecizumab demonstrate low immunogenicity and high therapeutic effect on patients with severe forms of psoriasis.

Key words: psoriasis; pathogenesis; cytokines; biological therapy.

For citation: Fayzullina EV, Marsina AR, Khismatulina IM, Zinatulina GM. Evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(6):395-401. (in Russian)
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61931>

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 18 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

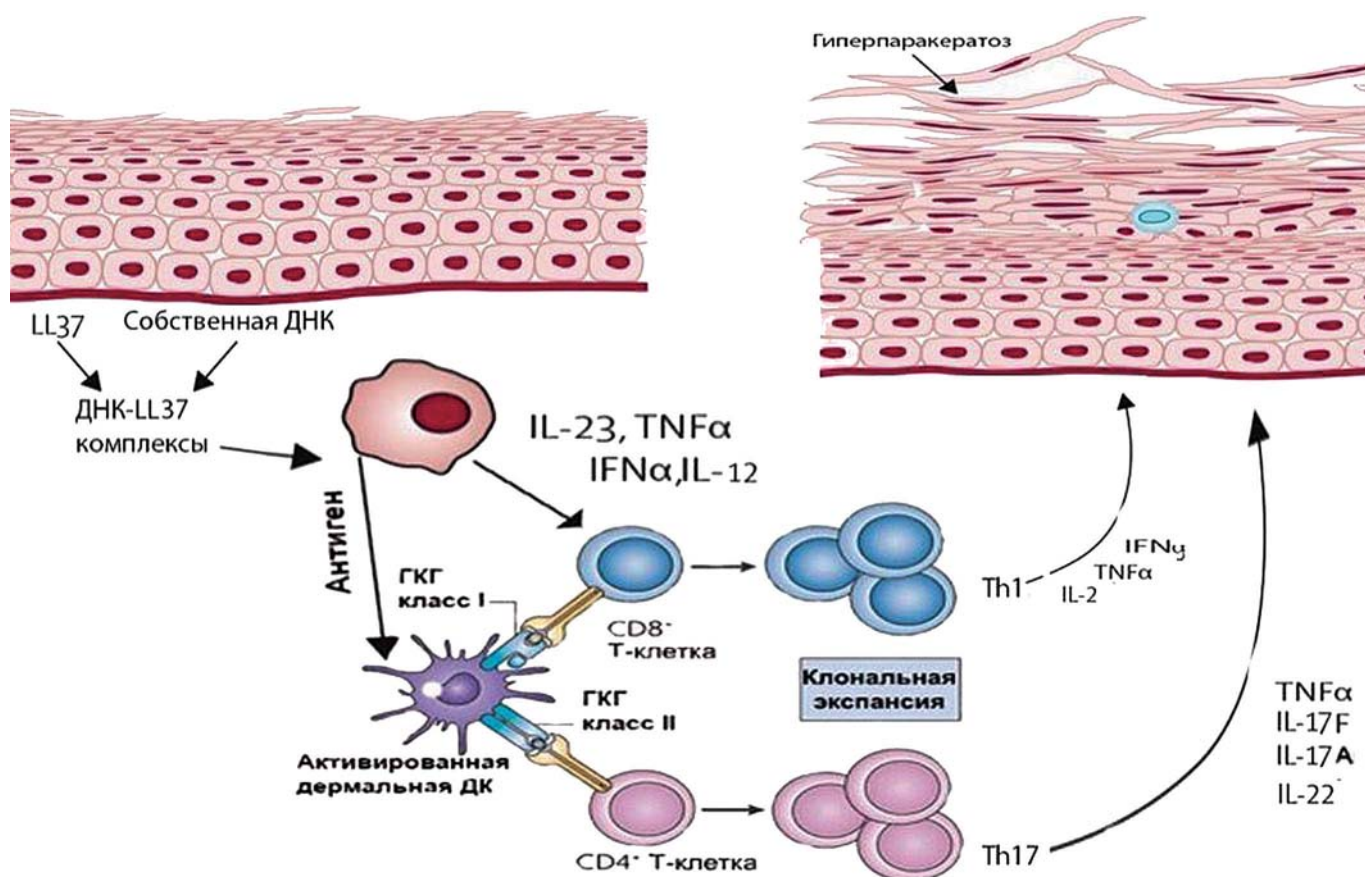
Псориаз является системным иммуноассоциированным заболеванием мультифакториальной природы. Относится к наиболее часто встречающимся дерматологическим патологиям.

С целью подготовки глобального доклада Всемирной организации здравоохранения о псориазе был проведён всемирный систематический обзор эпидемиологии псориаза, согласно которому распространённость заболевания у взрослых колебалась от 0,51 до 11,43%, у детей – от 0 до 1,37%. Именно для

лечения данной патологии в дерматологии впервые стали использовать биологические препараты.

Для того чтобы правильно ориентироваться в меняющейся лечебной тактике, необходимо разбираться в механизмах иммунного воспаления при псориазе [1–4] (рисунок).

Иммунный ответ инициируется в эпидермисе, где аутоантиген (предположительно цитозольная ДНК) в результате механического или иного повреждения выходит в цитозоль. На этот антиген реагируют клетки Лангерганса, которые располагаются в ниж-



Современные представления о патогенезе псориаза [5–8].

них слоях эпидермиса и выполняют защитную функцию. Далее дендритные клетки мигрируют в дерму, из которой по лимфатическим капиллярам попадают в регионарные лимфатические узлы, где становятся антигенпрезентирующими клетками. Против данного антигена происходит дифференцировка Т-лимфоцитов. Через несколько недель из лимфатических структур выходят две субпопуляции клеток – Т-хелперы (Th1 и Th17), которые мигрируют в кожу. Происходит интенсивная секреция цитокинов как дендритными клетками, так и Т-лимфоцитами, в результате чего развивается воспаление. Дендритные клетки продуцируют в дерме повышенное количество интерлейкинов – IL-12 и IL-23, которые в свою очередь приводят к активации Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Th-субпопуляции – Th1 и Th17. Клетки типа Th1 продуцируют такие цитокины, как IL-2, IFN γ и TNF α , вызывающие клеточноопосредованный иммунный ответ. Th17-лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-21 и IL-22, TNF α . IL-17 и IL-22 вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, в результате чего развивается гиперплазия эпидермиса, агранулёз, гиперпаракератоз [9].

Мишенью первых препаратов стали Т-клетки, которым отводилась ведущая роль в развитии псориаза на заре возникновения биологической терапии.

Цель работы — оценить развитие теоретических и практических подходов к применению биологических препаратов для лечения псориаза.

Биологическая терапия: воздействие на клетки-мишени

Проведён анализ данных литературы. Изучены источники отечественной и зарубежной литературы по вопросам биологической терапии псориаза, опубликованные с 2004 по 2019 г. История производства биологических препаратов для лечения псориаза представлена согласно взглядам на ключевые звенья патогенеза и, соответственно, направленному действию на клетки-мишени.

Псориаз – Th-опосредованная болезнь (1990–2008 гг.) [9]

Цель применения – исключение активации Т-клеток и их транспорта в псориазные очаги.

Алефацепт® (Amevive; производитель Biogen Idec) – гибридный белок из человеческого антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов (LFA-3), и FC-фрагмента человеческого антитела IgG1. Посредством связывания с антигеном CD2 на Т-клетках предотвращает активацию Т-клеток и провоцирует апоптоз, приводя к уменьшению количества Т-лимфоцитов. Первичная проблема использования препарата – истощение количества Т-лимфоцитов.

Терапию нельзя начинать у пациентов с количеством Т-лимфоцитов CD4⁺ ниже нормальных границ; мониторинг каждые 2 нед. Одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) 31.01.2003 для лечения взрослых больных псориазом среднетяжёлой или тяжёлой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

Проведено рандомизированное исследование 166 пациентов, получавших алефацепт в дозе 15 мг/нед внутримышечно, и 168 пациентов – плацебо. Терапевтический ответ со стороны больных псориазом по индексу площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) в сроки 12 нед: PASI 50 – 42%, PASI 75 – 21%. Пациенты, достигшие уровня PASI 75 после 12-недельного лечения, сохраняли ответ в виде PASI 50 приблизительно около 7 мес.

В 2011 г. производители приняли решение прекратить продвижение, производство, распространение и продажу Amevive во время перебоев с поставками. Решение о прекращении продаж не было ни результатом какой-либо конкретной проблемы безопасности, ни результатом какого-либо санкционированного FDA или добровольного отзыва продукта [10–12].

Эфализумаб® (Raptiva; производитель Genentech/Xoma/Serono) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является альфа-субъединица (CD11a) антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов 1 (LAF-1), моделирующее несколько основных этапов иммунопатогенеза псориаза, включая активацию Т-клеток, их транспорт из циркулирующей крови в псориазные очаги и последующую реактивацию. Одобрен FDA 27.10.2003 для лечения взрослых больных псориазом среднетяжёлой или тяжёлой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

Дизайн исследования эффективности препарата включал 369 рандомизированных пациентов, получавших эфализумаб в дозе 1 мг/кг в неделю подкожно. Терапевтический ответ со стороны больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 50 – 59%, PASI 75 – 27%, PASI 90 – 5%. Зарегистрированы 4 случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML) у больных бляшечным псориазом, частота которых составляет примерно 1 из 500 пролеченных пациентов. Из-за риска PML Европейское агентство по лекарственным средствам и FDA рекомендовали отстранение с рынка данного препарата. В апреле 2009 г. Genentech Inc. объявила о поэтапном добровольном выводе Raptiva с рынка США [11, 12].

Данные препараты представлены в историческом аспекте в силу утраты своих фармакологических значений. Сравнивая эффект по индексу PASI двух

представленных лекарственных средств, эфализумаб несколько превосходил алефацепт.

Цель применения – ингибирование активности провоспалительного цитокина TNF α .

Этанерцепт® (Enbrel; производитель Amgen) является рекомбинантным химерным белком, состоящим из доменов человеческого рецептора TNF и человеческого IgG1. Он обладает способностью связываться с растворимыми и трансмембранными молекулами TNF α и нейтрализовать их. Кроме того, препарат нарушает миграцию нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, уменьшая тем самым системную продукцию провоспалительных цитокинов и их последующие эффекты. Одобрен FDA в 2004 г. для лечения псориатического артрита, бляшечного псориаза.

Размер выборки не сообщался, препарат применяли в дозе 50 мг/нед подкожно. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 47%, уже на 24-й нед индекс PASI 75 составлял 54%. Эффект, достигнутый на 24-й нед, сохранялся до 48-й нед непрерывного лечения [10, 13–16].

Инфликсимаб® (Remicade; производитель Johnson & Johnson, США) – химерные моноклональные IgG-антитела, состоящие на 75% из человеческого и на 25% из мышиного белка. Препарат вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов и кератиноцитов кожи, уменьшает воспаление и ангиогенез в псориатической бляшке. Инфликсимаб образует устойчивые соединения с TNF α , существенно снижая его функциональную активность. Одобрен FDA в августе 2006 г. для лечения псориатического артрита, псориаза.

В рандомизированное исследование включали 301 пациента, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг внутривенно, капельно, и 77 пациентов – плацебо. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 10 нед: PASI 75 – 80,4%. Уровень ответа сохранялся до 24-й нед [10, 13–16].

Адалимумаб® (Humira; производитель AbbVie) является полностью человеческим моноклональным антителом, нацеленным на растворимый TNF α . В 2008 г. адалимумаб был одобрен FDA для лечения умеренной и тяжелой степени псориаза, а также псориатического артрита.

Проведено рандомизированное исследование среди 147 пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг через неделю. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 80% [15, 16].

Цертолизумаб Пегол® (Simzia; производитель UCB Pharma S.A.) является пегилированным гуманизированным антителом Fab, фрагмент которого обладает специфичностью к TNF α . В 2018 г. препарат одобрен FDA.

Проведено рандомизированное исследование 234 пациентов, получавших цертолизумаб в дозе 400 мг каждые 2 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 76%. Уровень ответа сохранялся в течение 48 нед [17].

Важно понимать, что TNF α – базовый цитокин, который играет роль не только при псориатическом воспалении, но и в иммунологической защите организма. Неуправляемое ингибирование данного цитокина может привести к реактивации инфекционных процессов в организме, снижению противоопухолевой активности. Сравнивая эффект по индексу PASI представленных в данной группе препаратов, можно отметить, что этанерцепт уступает остальным.

Псориаз – IL-23/Th17-опосредованная болезнь (с 2009 г.) [9, 18]

Цель применения – ингибирование провоспалительных IL-12 (участвует в индукции или амплификации ответа Th1) и IL-23 (ассоциируется с генерацией ответа Th17 и продукцией IL-17).

Устекинумаб® (Stelara; производитель Johnson & Johnson) – это полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые обладают высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 IL-12 и IL-23, при этом снижается выработка провоспалительных цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитами и, как следствие, останавливается каскад воспалительных реакций на более раннем этапе патогенеза псориаза. Применение Устекинумаба приводит к уменьшению гиперплазии и пролиферации клеток эпидермиса, не оказывая при этом существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток и концентрацию цитокинов. Одобрен FDA в 2009 г.

В рандомизированном исследовании применяли устекинумаб у 766 пациентов в дозе 45 мг подкожно на 0-й и 4-й нед, затем на каждой 12-й нед лечения, или 90 мг при массе тела больного более 100 кг. В результате лечения получено улучшение в оценке PASI не менее чем на 75% на 12-й нед по сравнению с плацебо (67 и 66 против 3%) [16, 17].

Гуселкумаб® (Tremfya; производитель Janssen-Cilag International) – это человеческий IgG1-лямбда-моноклональное антитело, которое связывается с субъединицей p19 IL-23. Одобрен FDA в 2017 г.

В рандомизированном исследовании 837 пациентов получали гуселкумаб в дозе 100 мг на 0-й, 4-й нед, затем каждые 8 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 90 – 73%. Уровень ответа сохранялся в течение 48 нед [17–19].

Тилдракизумаб® (Ilumia; производитель Almiral) представляет собой человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1)-к-моноклональное антитело, которое связывается с субъединицей p19 IL-23. Одобрен FDA в 2018 г.

Сравнительная характеристика эволюции биологических препаратов в Российской Федерации и США*

Ингибиторы	США	Российская Федерация
TNF α	Этанерцепт Инфликсимаб Адалимумаб Цертолизумаб пегол	Этанерцепт Инфликсимаб Адалимумаб Голимумаб
IL-12 и IL-23	Устекинумаб Гуселкумаб Тилдракизумаб Ризанкизумаб	Устекинумаб
IL-17	Секукинумаб Иксекизумаб Бродалумаб	Секукинумаб Иксекизумаб Нетакимаб

Примечание.* Таблица составлена авторами на основе анализа источников литературы [17, 22, 23].

Проведено рандомизированное исследование среди 772 пациентов, получавших тилдракизумаб в дозе 100 мг подкожно на 0-й и 4-й нед, а потом каждые 12 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 63%. Организаторы исследования отметили, что после введения трёх доз на 28-й нед у 59% наблюдалось PASI 90, а у 30% – PASI 100 [17, 20].

Рисанкизумаб® (Skyrizi; производитель AbbVie) является гуманизированным моноклональным антителом, направленным против субъединицы p19 IL-23 и IL-39. Одобрен FDA в 2019 г.

Проведено рандомизированное исследование 506 пациентов, получавших рисанкизумаб в дозе 150 мг на 0-й и 4-й нед, затем каждые 12 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 90 – 75%. Дальнейшее исследование показало, что 47% пациентов достигли PASI 100 [17, 21].

Цель применения – ингибирование рецептора A-17.

Бродалумаб® (Siliq; производитель Valeant) – моноклональное антитело A-17 против рецептора IL-17A. Одобрен FDA в феврале 2017 г.

Рандомизированное исследование у 1831 пациентов, получавших бродалумаб в дозе 210 мг на 0-й, 1-й и 2-й нед, а затем каждые 2 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 86%, PASI 100 – 44% [17, 19].

Цель применения – ингибирование IL-17.

Секукинумаб® (Cosentyx; производитель Novartis) представляет собой моноклональное антитело против IL-17A. Одобрен FDA в январе 2015 г.

Проведено рандомизированное исследование у 738 пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг 1 раз/нед на 0, 1, 2, 3 и 4-й нед, затем по 300 мг каждые 4 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 81,6%, PASI 90 – 59,2% [17, 21, 22].

Иксекизумаб® (Taltz; производитель Eli Lilly) – гуманизированное моноклональное антитело против IL-17A, одобренное FDA в марте 2016 г.

Рандомизированное исследование у 1831 пациентов, получавших иксекизумаб в дозе 160 мг на 0-й нед, а затем по 80 мг на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й нед, в дальнейшем по 80 мг каждые 4 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 82,6%, PASI 90 – 64,6% [17, 22, 23].

Согласно М. Visconti и соавт. [24], в США в настоящее время зарегистрированы и разрешены для лечения псориаза 11 биологических препаратов, в то время как в РФ, согласно федеральным клиническим рекомендациям, только 8 из них (см. **таблицу**).

С 2011 г. в российской биотехнологической компании «БИОКАД» велась разработка собственного оригинального моноклонального антитела против IL-17 [23].

Нетакимаб® BCD-085 (Эфлейра; производитель «БИОКАД») представляет собой гуманизированные тяжёлые цепи (лама) и человеческие лёгкие цепи (IgG1, сниженной ADCC) [23].

По результатам клинического исследования II фазы терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 92,9%, PASI 90 – 78,6%. Сравнивая терапевтический ответ по индексу PASI данного препарата с секукинумабом и иксекизумабом, очевидно, что нетакимаб не только не уступает, но и незначительно превосходит их показатели [23].

Актуальное направление таргетной терапии – использование селективных ингибиторов сигнальных путей. Малые молекулы, не являясь биологическими препаратами, имеют низкую молекулярную массу (<1 кД), регулируют уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [24].

Апремиласт (Otezla®, производитель Celgene International Sari, Швейцария) – ингибитор

фосфодиэстеразы-4 из группы малых молекул. К достоинствам этого препарата можно отнести хорошую переносимость, возможность перорального и наружного применения [25].

Одной из основных задач развития дерматологической помощи населению Российской Федерации является разработка отечественных оригинальных препаратов для таргетной терапии. Успешное освоение новых экспериментальных и производственных методик, даёт возможность России войти в число ведущих производителей, способных выпускать на фармацевтический рынок высокотехнологичные лекарственные средства в соответствии с современным взглядом на патогенез социально значимых заболеваний человека [26].

Заключение

На основании систематической оценки клинического применения биологических препаратов в терапии псориаза изучены аспекты развития теории и практики использования таргетных препаратов. Проведена оценка эволюции лекарственных средств, зарегистрированных в РФ и в США. Сравнительная оценка терапевтического ответа на биологическую терапию по индексу PASI показала, что наталимаб наряду с секукинумабом и иксекизумабом, демонстрирует низкую иммуногенность как ингибитор IL-17 и высокий терапевтический эффект у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью бляшечного псориаза и псориатического артрита.

Продолжаются исследования новых молекул для биологической терапии псориаза, направленные не только на повышение эффективности и безопасности их использования, но и на поиск удобных форм применения, а также снижение стоимости лечения для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.Л., Хобейш М.М. и др. Псориаз. В кн.: *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология*, 2015. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2016:415-70.
2. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
3. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // *Дерматология. Consilium Medicum*. 2010;(4):3-8.
4. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
5. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509. Available at: <https://psoronet.org/uploads/983747221.pdf> Access: 01 Dec 2020
6. Siegfried S., Ropke M. The biological rationale for use of vitamin d analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):e129-37. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/23986173/The-biological-rationale-for-use-of-vitamin-d-analogs-in-combination-with-corticosteroids-for-the-topical-treatment-of-plaque-psoriasis>. Access: 01 Dec 2020.
7. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K., et al.; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(Suppl 2):S1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
8. He Q., Chen H.X., Li W., Wu Y., Chen S.J., Yue Q., et al. IL-36 cytokine expression and its relationship with p38 MAPK and NF- κ B pathways in psoriasis vulgaris skin lesions. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2013;33(4):594-9.
9. Боткина А.С., Короткий Н.Г., Короткий В.Н. Таргетная терапия псориатической болезни // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):18-29.
10. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В. и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата Наталимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-EXT // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(3):54-64.
11. Новые препараты для лечения иммунообусловленных заболеваний // *Провизор*. 2004;(21). Доступно на: https://www.provisor.com.ua/archive/2004/N21/art_06.php. Дата доступа: 01.12.2020
12. National Psoriasis Foundation. Amevive (alefacept) voluntarily discontinued in the U.S. Доступно на: <https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-usa>. Дата доступа: 15.12.2020.
13. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В., Кохан М.М. Клинический опыт применения препарата Иксекизумаб в терапии пациентки с тяжелым псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии // *Лечащий врач*. 2020;(5):42-7.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эфализумаб (Efalizumab). Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3784.htm
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Etanerceptum (Etanercept). Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5482.htm
16. Будчанов Ю.И. Моноклональные антитела. Использование в диагностике заболеваний и лечебные моноклональные антитела. Методические рекомендации для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и фармацевтического факультетов. Тверь: Тверская ГМА; 2012.
17. Thaci D., Puig L., Reich K., Tsai T.F., Tying S., Kingo K., et al. Secukinumab demonstrates sustained efficacy in clearing skin and improving patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis through 2 years of treatment: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1405-9. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.045.
18. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015;23(9):483-4.
19. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J., Boh E.E., Buell M., Cooper K.D., et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):290-8.
20. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C.E.M., Nast A., et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
21. Bozek A., Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):851-6.
22. Бакулев А.Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 – первый отечественный инновационный биологический препарат для лечения больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(5):26-32.

23. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артемьева А.В., Коротаева Т.В. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;93(5):52-63.
24. Visconti M.J., Bashyam A.M., Feldman S.R. Treatment decisions in psoriasis. *J Comp Eff Res*. 2019;8(12):947-9.
25. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 2):12-20.
26. Олисова О.Ю., Свистунова Д.А., Чернявская Л.М., Анпилогова Е.М. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):74-80.
12. National Psoriasis Foundation. Amevive (alefacept) voluntarily discontinued in the U.S. Available at: <https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-usa> Access: 01 Dec 2020.
13. Kungurov NV, Keniksfest YuV, Grishaeva EV, Kokhan MM. Clinical experience of using Ixekizumab in treatment of a female patient with severe psoriasis and psoriatic arthritis, resistant to the therapy. *Lechaschi Vrach. Russian Journal*. 2020;(5):42-7. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.20.45.008> (in Russian)
14. Instructions for medical use of the drug Efalizumab. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3784.htm. Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
15. Instructions for medical use of the drug Etanerceptum (Etanercept). Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5482.htm. Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
16. Budanov YuI. *Monoclonal antibodies. Use in the diagnosis of diseases and therapeutic monoclonal antibodies*. Methodological recommendations. Tver: Tver State Medical Academy; 2012. Available at: <https://metodichka.x-pdf.ru/15biologiya/183111-1-monoklonalnie-antitela-ispolzovanie-diagnostike-zabolevaniy-lechebnie-monoklonalnie-antitela-tekst-metodicheskie.php> Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
17. Thaci D, Puig L, Reich K, Tsai TF, Tying S, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates sustained efficacy in clearing skin and improving patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis through 2 years of treatment: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1405-9. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.045.
18. Olishova OYu. Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Journal of Medicine*. 2015;(9):483-6. (in Russian)
19. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):290-8.
20. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
21. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):851-6.
22. Bakulev AL. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2018;94(5):26-32. (in Russian)
23. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Kubanov AA, Karamova AE, Artemyeva AV, Korotaeva TV. Efficacy and safety of BCD-085, a novel interleukin-17 inhibitor. Result of phase II clinical trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2017;93(5):52-63. (in Russian)
24. Visconti MJ, Bashyam AM, Feldman SR. Treatment decisions in psoriasis. *J Comp Eff Res*. 2019;8(12):947-9.
25. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 2):12-20.
26. Olishova OYu, Svistunova DA, Chernyavskaya LM, Anpilogova EM. Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2019;95(2):74-80. (in Russian)
1. Kubanova AA, Kubanov AA, Znamenskaya LF, Chikin VV, Bakulev AL, Khobeych MM, et al. Psoriasis. In: *Federal clinical guidelines. Dermatovenereology*; 2015. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2016:415-70. (in Russian)
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
3. Olishova OYu. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment. *Consilium Medicum. Dermatology. Russian Journal*. 2010;(4):3-8. (in Russian)
4. Suskova VS, Pinson IYa, Olishova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68-70. (in Russian)
5. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509. Available at: <https://psoronet.org/uploads/983747221.pdf> Access: 01 Dec 2020
6. Siegfried S, Ropke M. The biological rationale for use of vitamin D analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):e129-37. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/23986173/The-biological-rationale-for-use-of-vitamin-d-analog-in-combination-with-corticosteroids-for-the-topical-treatment-of-plaque-psoriasis>. Access: 01 Dec 2020.
7. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al.; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(Suppl 2):S1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
8. He Q, Chen HX, Li W, Wu Y, Chen SJ, Yue Q, et al. IL-36 cytokine expression and its relationship with p38 MAPK and NF-κB pathways in psoriasis vulgaris skin lesions. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013;33(4):594-9.
9. Botkina AS, Korotkiy NG, Korotkiy VN. Targeted therapy of psoriatic disease. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(4):18-29. (in Russian)
10. Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, Khairutdinov VR, Kokhan MM, Artemyeva AV, et al. Long-term efficacy and safety of Netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-EXT. *Vestnik Dermatologii i Venereologii. Russian Journal*. 2019;95(3):54-64. (in Russian)
11. New drugs for the treatment of immune-related diseases. *Provisor*. 2004;(21). Available at: http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N21/art_06.php. Access: 01 Dec 2020 (in Russian)

REFERENCES