



Обзор

Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы)

Круглова Л.С.¹ • Львов А.Н.² • Каграманова А.В.³ • Князев О.В.³

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

✉ 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 705 69 07. E-mail: kruglovals@mail.ru

Львов Андрей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>. E-mail: alvov@mail.ru

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника³. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника³. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

Псориаз и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидизирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития, в частности генетический полиморфизм ИЛ-23R (IL-23R), определяющий сигнальный ИЛ-12/23 путь иммунопатогенеза. Появление генно-инженерных биологических препаратов изменило прогноз как при псориазе, так и при ВЗК. Пересечение терапевтического спектра при псориазе и ВЗК – важный аспект, который необходимо учитывать, выбирая тактику ведения пациентов с данными заболеваниями. Инфликсимаб и адалимумаб демонстрируют эффективность в лечении псориаза, псориатического артрита, болезни Крона, язвенного колита (уровень доказательности 1А). Устекинумаб эффективен в терапии псориаза, псориатического артрита (уровень доказательности 1А) и болезни Крона (уровень доказательности 1В). Для этанерцепта и секукинумаба показана эффективность в отношении псориаза, псориатического артрита (уровень доказательности 1А) и отсутствие эффективности и потенциальный риск

обострения при болезни Крона и язвенном колите. Ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 также имеет ряд преимуществ в сравнении с блокированием эффекторных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , ИЛ-17) за счет потенциально долгосрочного устойчивого результата терапии и более редкого режима введения препарата.

Ключевые слова: биологическая терапия, ИЛ-12, ИЛ-23, иммунотерапия, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит, моноклональные антитела, устекинумаб

Для цитирования: Круглова ЛС, Львов АН, Каграманова АВ, Князев ОВ. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019;47(6):568–78. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.

Поступила 06.08.2019; доработана 01.11.2019; принята к публикации 05.11.2019; опубликована онлайн 13.11.2019

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 17, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация



В свете системности процесса при псориазе особое внимание уделяется ассоциации данного дерматоза с коморбидными заболеваниями. Под коморбидностью (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) подразумевают наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. В среднем в популяции число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом: с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у людей 80 лет и старше [1]. Среди основных причин возникновения коморбидных заболеваний выделяют единый патогенетический механизм развития, временную причинно-следственную связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнения другого. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [2].

Вместе с тем данные о сопутствующих заболеваниях позволяют рассматривать модель псориаза с позиции наличия как коморбидности, так и системного воспалительного процесса, который запускается в случае определенных нарушений врожденного иммунитета (генетическая составляющая), воздействия триггерных факторов при непосредственном или опосредованном влиянии коморбидной патологии.

Псориаз, псориатический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидизирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития, в частности генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ)-23R (IL-23R), определяющий сигнальный ИЛ-12/23 путь иммунопатогенеза [3].

Сведения о распространенности сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) малочисленны. По данным регистра PSOLAR, у пациентов с псориазом и ПсА общая распространенность ВЗК составила 2,3% [4]. По результатам когортного исследования пациентов с ВЗК установлено, что активная стадия БК ассоциирована со следующими иммуновоспалительными заболеваниями: периферическим артритом

(частота 33%), афтозным стоматитом (10%), увеитом (6%), анкилозирующим спондилоартритом (6%), псориазом (2%) [5]. Анализ двух баз данных США показал: при ВЗК повышен риск развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных иммуновоспалительных заболеваний (более чем в 3 раза), особенно высок риск возникновения этих заболеваний при БК [6]. А.В. Gottlieb и соавт. [7] обобщили данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований: БК и ЯК оказались в числе наиболее частых коморбидных состояний при псориазе (табл. 1).

Имунопатогенез псориаза и воспалительных заболеваний кишечника в свете системного воспаления, регулируемого цитокинами

Псориаз и ВЗК характеризуются органотропным воспалением соответствующих тканей. Иммуный ответ при этих заболеваниях во многом аналогичен и формируется через поляризацию врожденных факторов (антимикробные пептиды) и адаптивных механизмов (цитокины), что приводит к активации фагоцитов, дендритных клеток и естественных киллеров [8].

Аберрантная активация дендритных клеток кожи, в результате которой образуются ИЛ-23 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), по-видимому, выступает иницирующим механизмом в патогенезе псориаза [3, 8]. Несмотря на то что ФНО- α играет существенную посредническую роль в развитии воспалительного процесса при псориазе по механизму обратной связи, основная роль принадлежит ИЛ-23 [8]. Установлено, что кроме дендритных клеток ИЛ-23 экспрессируется также человеческими моноцитами, макрофагами, Т-клетками, В-клетками и эндотелиальными клетками [8]. Наряду с этим ИЛ-23 выполняет функцию регулятора Т-хелперов 17-го типа (Th17), представляющих собой субпопуляцию CD4⁺ лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов (Тс) 17 – CD8⁺ Т-клетки. Как следствие, угнетение образования ИЛ-23 ведет к угнетению образования цитокинов, участвующих в последующих звеньях этого каскада, таких как ИЛ-17А. Помимо влияния на начальные звенья пути Th17, которое заключается в сохранении популяции Th17-клеток, ИЛ-23 обладает другими выраженными способностями к регуляции иммунного ответа, благодаря которым клиническая эффективность ингибиторов ИЛ-23 поддерживается в течение нескольких месяцев после однократной инъекции [9].

**Таблица 1.** Наиболее частые коморбидные состояния при псориазе (данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований [7])

Заболевание / состояние	Количество исследований, абс.	Точечная оценка, %	95% ДИ, %
Тревожность	11	30,2	21,7–38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3–29,0
Депрессия	21	21,7	15,1–28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2–23,3
Ожирение	9	11,9	7,2–16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7–12,8
Диабет	21	8,5	7,4–9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5–8,4
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1–1,4
Лимфома	5	0,2	0,1–0,3

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ДИ – доверительный интервал, НЯК – неспецифический язвенный колит

Кишечник и кожа служат природным иммунным барьером. Нарушение их барьерной функции развивается и при псориазе, и при ВЗК. Повышение проницаемости эпителиального барьера кожи и кишечника для аллергенов и патогенов дает возможность им взаимодействовать с рецепторами иммунных клеток. ИЛ-17А экспрессируется многими линиями клеток врожденного иммунитета, включая естественные киллеры Т-лимфоциты, тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки [10]. Большое количество ИЛ-17-продуцирующих тучных клеток, нейтрофилов и субпопуляций Т-клеток обнаруживается в поврежденных участках кожи у больных псориазом. В отличие от кожи мышей, $\gamma\delta$ Т-клетки составляют приблизительно 4% лейкоцитов кожи человека, при этом отсутствуют в эпидермисе [11]. Эти дермальные Т-лимфоциты выступают главным источником ИЛ-17А, стимулированных ИЛ-23, или патогенами в присутствии ИЛ-1 β [12].

В патологическом процессе при псориазе участвуют ИЛ-17А-продуцирующие $\gamma\delta$ Т-клетки, тогда как колонизация кишечника комменсалами может активировать формирование Th17-клеток в собственной слизистой оболочке с участием другого механизма [13]. Было показано, что ИЛ-17-продуцирующие Т-лимфоциты в кишечнике участвуют не в формировании заболевания, но в элиминации инфекции и защите иммунного барьера [14]. Известно также, что нейтрализация

ИЛ-17 приводит к спонтанному развитию колита, а ИЛ-17R-дефицитные Т-лимфоциты усиливают воспаление в кишечнике в модели колита, опосредованного CD4⁺ Т-лимфоцитами [15]. В одном исследовании было показано, что лечение мышей антителами, специфичными к CD3, приводило к купированию воспалительных процессов в кишечнике животных. В данной модели из кишечника мышей была выделена небольшая фракция Th17-лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией; в сравнении с обычными патогенными Th17-лимфоцитами данные rTh17-клетки оказывали супрессорный эффект, опосредованный ИЛ-10, трансформирующим фактором роста- β и CTLA-4. Кроме того, выяснили, что эти Th17-лимфоциты либо потенциально мигрировали из селезенки по оси CCR6/CCL20, либо были Th17-клетками, резидентными для кишечника [16]. Таким образом, в контексте ВЗК воздействие на ИЛ-17А может привести к местному расстройству гомеостаза, избыточно активируя дифференцировку Th1-лимфоцитов [17].

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что непатогенные Th17-лимфоциты необязательно реализуют свою функцию путем секреции ИЛ-10: они могут постоянно находиться в собственной слизистой оболочке и осуществлять иммунорегуляторную функцию. Возможно проведение стимуляции Th17-лимфоцитов с помощью адоптивного переноса при добавлении специфических цитокинов *in vitro* с целью



лечения аутоиммунных заболеваний. Плотность и тип цитокинов *in vivo*, а также время переноса непатогенных Th17-лимфоцитов могут влиять на исход в моделях заболевания, что в значительной степени определяется равновесием провоспалительных и противовоспалительных сигналов. Кроме того, лечение аутоиммунных заболеваний посредством выключения ИЛ-17 может вызвать противоречивый ответ в виде сахарного диабета 1-го типа или ВЗК. За подобный исход, вероятно, несут ответственность комменсалы, такие как сегментоядерные нитчатые бактерии, способные вызывать усиление Th17-клеточного иммунитета [18]. Учитывая данные факты, терапию моноклональными антителами к ИЛ-17А следует проводить с осторожностью.

Генно-инженерные препараты в терапии псориаза и воспалительных заболеваний кишечника

Базисные противовоспалительные методы терапии псориаза (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, фототерапия) не всегда позволяют контролировать течение дерматоза и не оказывают терапевтический эффект на ассоциированные с ним коморбидные состояния, более того, их длительное назначение ограничено прогнозируемыми побочными эффектами [1]. Учитывая грубый механизм действия базисных противовоспалительных препаратов, ненадежный результат, очевидной стала необходимость поиска более специфичных мишеней терапии, воздействие на которые позволило бы повысить эффективность лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов.

В начале 1990-х гг. в псориазических поражениях были выявлены повышенные уровни ФНО- α . Были созданы несколько антител, блокирующих активность ФНО- α , а также блокаторы рецепторов ФНО- α . Такие препараты кардинальным образом изменили подходы к лечению псориаза и ряда аутоиммунных заболеваний – ПсА, ревматоидного артрита, БК, ВЗК и др. В дальнейшем, по мере накопления знаний об иммунопатогенезе псориаза, были синтезированы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с иным механизмом действия. На данный момент основные группы ГИБП при псориазе включают блокаторы ФНО- α , ИЛ-12/23 и ИЛ-17.

В патогенезе поражения кишечника и других органов при ВЗК важную роль играет ФНО-зависимый механизм, и препараты, блокирующие образование антител к ФНО, имеют благоприятный эффект в терапии ВЗК и ВЗК-

ассоциированных внекишечных проявлений. Существенная доказательная база эффективности применения инфликсимаба и адалимумаба при лечении ВЗК и сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний подтверждает обоснованность использования ингибиторов ФНО- α в клинической практике [19]. Внедрение нейтрализующих ФНО- α антител в клиническую практику признано самым значимым достижением в лечении пациентов с ВЗК, поскольку инфликсимаб и адалимумаб быстро вошли в схему лечения как собственно ВЗК, так и их внекишечных проявлений.

Однако, несмотря на эффективность анти-ФНО препаратов, у 30–40% пациентов с ВЗК отмечается отсутствие первичного ответа на терапию, а у 20–30% развивается вторичная потеря ответа на эти препараты в течение 1 года терапии [19]. При рефрактерном течении ВЗК следует рассматривать альтернативные варианты лечения с применением других таргетных препаратов, например, моноклональных антител к белку $\alpha 4\beta 7$ -интегрину (ведолизумаб) и блокаторов ИЛ-12/23 (устекинумаб) [5, 6, 20].

Поскольку ФНО- α участвует на ранних стадиях воспалительного процесса, будучи активным провоспалительным агентом, ключевым в цитокиновом каскаде, препараты-блокаторы ФНО- α характеризуются достаточно универсальным механизмом действия: стимулируют активацию Т-клеток и индуцируют экспрессию ИЛ-2, интерферона- γ , провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-12) и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8). Тем не менее именно универсальный механизм действия предопределяет развитие таких осложнений, как системная иммуносупрессия и беззащитность организма к инфекциям (туберкулез, воспалительные заболевания легких, реактивация хронических вирусных гепатитов В и С, инфекции мягких тканей, герпетическая инфекция, кандидоз и другие микозы) и неопластическим процессам. Помимо этого к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела («эффект ускользания»), что приводит к снижению эффективности [21].

Блокаторы ИЛ-12/23 или ИЛ-17 имеют более таргетный механизм действия при псориазе, однако многие вопросы класс-специфических свойств остаются открытыми. Так, механизм действия ГИБП оказывает непосредственное влияние на клинические свойства этих препаратов – профиль эффективности, безопасности и «выживаемости» терапии (то есть класс-специфические свойства). ИЛ-23 можно рассматривать как ключевой регуляторный цитокин, необходимый для

выживания и пролиферации Th17-клеток, повышения экспрессии ИЛ-17А. К доступным на данный момент препаратам, механизм действия которых основан на ингибировании ИЛ-23, относят устекинумаб (ингибитор ИЛ-12/23) и препарат с более таргетным воздействием на субъединицу p19 ИЛ-23 – гуселькумаб. Ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-23 позволяет достигать эффекта и длительно его удерживать, ассоциируется с менее частым дозированием препарата и минимизацией риска класс-специфических нежелательных явлений, характерных для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения или обострения ВЗК) и ингибиторов ФНО- α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации) [22, 23].

Пересечение терапевтического спектра при псориазе, ПсА и БК, ВЗК – очень важный момент при определении тактики ведения таких пациентов, который влияет на выбор ГИБП. Инфликсимаб и адалимумаб эффективны в терапии псориаза, ПсА, БК, ЯК (уровень доказательности 1А). Устекинумаб демонстрирует эффективность в терапии псориаза, ПсА (уровень доказательности 1А) и БК (уровень доказательности 1В). Для этанерцепта, секукинумаба показана эффективность в отношении псориаза, ПсА (уровень доказательности 1А) и ее отсутствие и потенциальный риск обострения при БК и ЯК [24].

Несмотря на то что до настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических исследований между устекинумабом и другими препаратами, одобренными для лечения БК (инфликсимаб, адалимумаб или ведолизумаб), существует исследование косвенных сравнений, описанное в систематическом обзоре всех испытаний индукционной и поддерживающей терапии БК устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом. На основании его результатов сделан вывод о том, что вероятность достижения однолетней ремиссии с помощью устекинумаба выше по сравнению с ведолизумабом или адалимумабом. Однако этот метод косвенного сравнения имеет ограничения, и выводы следует интерпретировать с осторожностью [25].

Факторы, влияющие на выбор генно-инженерного препарата при псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника и коморбидной патологии

В свете современной концепции «терапия до достижения цели» (англ. treat to target – T2T)

целями терапии псориаза являются: обеспечение высокого терапевтического результата (снижение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) не менее чем на 75%); улучшение качества жизни пациентов (дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) < 3 баллов); препятствование утрате трудоспособности; контроль над течением коморбидных состояний. В действительности суть концепции T2T сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В) [26]. Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и ее максимальную пролонгацию на фоне разработанного врачом плана ведения пациента, позволяющего своевременно и безопасно достичь указанных целей [27–29].

Реализация в реальной клинической практике концепции T2T напрямую зависит от «выживаемости» препаратов. Показатель «выживаемости» складывается из эффективности, безопасности ГИБП, а также комплаентности пациента. В настоящее время накоплен достаточно длительный опыт применения различных ГИБП, который позволяет оценивать данный показатель по ряду препаратов.

Важным аспектом «выживаемости» является безопасность ГИБП. Риск инфекционных осложнений при псориазе, ПсА и БК связан как с особенностями течения данных иммуновоспалительных заболеваний, так и с препаратами, применяемыми для их лечения. Накопленные данные применения устекинумаба, блокаторов ИЛ-17 свидетельствуют о меньшем риске возникновения инфекций, в том числе оппортунистических, на фоне данных классов препаратов в сравнении с блокаторами ФНО- α [30]. По данным рекомендаций Британской ассоциации дерматовенерологов (British Association of Dermatologists), устекинумаб характеризуется самой низкой частотой развития нежелательных явлений на 1000 пациентов в сравнении с секукинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом [31]. Отсутствуют класс-специфические нежелательные явления, характерные для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения или обострения ВЗК), ингибиторов янус-киназ (увеличение риска инфекции *herpes zoster*), ингибиторов ФНО- α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации). Таким образом, блокирование



регуляторного цитокина ИЛ-23 является не только эффективным, но и безопасным способом терапии псориаза и ВЗК [32–35].

По данным многочисленных исследований, именно ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 имеет также ряд преимуществ в сравнении с блокированием эффекторных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-17) за счет потенциально долгосрочного устойчивого результата терапии и более редкого режима введения препарата [32–34]. Так, анализ регистра DERMВIO показал, что на фоне терапии препаратом-ингибитором регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 отмечаются более высокие показатели «выживаемости терапии» в сравнении с ГИБП, таргетными мишенями которых являются эффекторные цитокины ИЛ-17 и ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, секукинумаб), как среди биоиназивных пациентов, так и у пациентов, ранее получавших терапию ГИБП [36]. Данные, полученные при анализе регистра DERMВIO, подтверждены данными, полученными при анализе регистра пациентов с тяжелым/среднетяжелым псориазом в Словении, в который впервые были включены сведения о больных, леченных иксекизумабом. Терапия блокаторами ИЛ-17 ассоциировалась с низкими показателями «выживаемости» по сравнению с блокатором ИЛ-12/23 [37]. Преимущества ИЛ-12/23 в «выживаемости терапии» подтверждают обоснованность ожиданий от ингибиторов ИЛ-23 в отношении данного показателя.

Целесообразность раннего назначения генно-инженерных препаратов

При назначении ГИБП пациентам с сочетанием ВЗК и других иммуновоспалительных заболеваний следует учитывать общие генетические и иммунологические факторы их развития. В частности, при сочетании БК и псориаза, ПсА мишенью для терапии служит сигнальный путь иммунопатогенеза ИЛ-12/23. ИЛ-23 можно рассматривать как ключевой регуляторный цитокин, необходимый для выживания и пролиферации Th17-клеток, повышения экспрессии ИЛ-17А. К зарегистрированным в Российской Федерации препаратам для лечения БК и псориаза, механизм действия которых основан на ингибировании ИЛ-23, относится устекинумаб (ингибитор ИЛ-12/23).

Актуальным вопросом современной медицины остается возможность раннего назначения эффективных препаратов, своевременное выявление факторов неблагоприятного прогноза

заболевания и предикторов неэффективности проводимой терапии, что может в значительной степени способствовать улучшению прогноза как по профилактике инвалидизации, так и с экономической точки зрения (затраты на госпитализацию, пособия по инвалидности и другие факторы), и значительно повысить качество жизни больных в целом.

В соответствии с рекомендациями российских экспертов и Британской ассоциации дерматологов к основным критериям назначения ГИБП можно отнести следующие:

- тяжесть псориатического процесса (PASI > 10 и/или BSA (Body Surface Area – общая площадь поражения при псориазе) > 10%) или локализация на участках, связанных со значительным функциональным ухудшением или высоким уровнем стресса (ногтевые пластинки, ладони, подошвы, волосистая часть головы, половые органы);
- неэффективность, непереносимость, противопоказания для проведения системной базисной противовоспалительной терапии;
- выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов (ДИКЖ > 10 баллов) или наличие выраженных депрессивных или тревожных симптомов [31, 38].

В соответствии с Рекомендациями по биологической терапии псориаза (Британская ассоциация дерматологов, 2017) раннее назначение ГИБП может рассматриваться в следующих клинических ситуациях:

- активный ПсА;
- торпидное течение псориаза (ухудшение PASI на 50% и более в течение 3 месяцев после любой системной терапии, которая не может быть продлена).

Согласно данным рекомендациям, выбор ГИБП необходимо осуществлять, учитывая наличие сопутствующих заболеваний и потенциальное влияние терапии ГИБП на коморбидные состояния пациентов.

В работе М. Amin и соавт. (2018) был проведен анализ доступных данных с позиций доказательной медицины в отношении выбора предпочтительного ГИБП у пациентов с псориазом и различными сопутствующими заболеваниями [39]. Оценка проводилась с учетом класс-специфических особенностей профиля безопасности для блокаторов ИЛ-17, ФНО- α и ИЛ-12/23. По результатам проведенного анализа был сделан вывод: устекинумаб является препаратом предпочтительного выбора (первая линия терапии) у пациентов с псориазом и наличием одного или



нескольких сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, рассеянный склероз, ВЗК, гепатит В, латентная туберкулезная инфекция).

В рамках Проекта междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению ГИБП у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями

(псориаз, ПсА, болезнь Крона) были определены показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, ВЗК (табл. 2) [38]. Кроме того, приведены факторы, влияющие на выбор ГИБП, и профиль пациента, которому ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) может назначаться в качестве первой линии биологической терапии при неэффективности/непереносимости первого системного

Таблица 2. Показания к назначению генно-инженерных биологических препаратов при псориазе, псориатическом артрите, воспалительных заболеваниях кишечника [38]

Псориаз	ПсА	БК
Среднетяжелая степень псориаза (BSA > 10%, PASI > 10, DLQI > 10) в отсутствие эффекта системных БПВП и методов фототерапии в адекватной терапевтической дозе в течение более 3 месяцев либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению	Умеренная или высокая активность ПсА, сохраняющаяся на фоне применения метотрексата, БПВП в адекватной терапевтической дозе в течение более 3 месяцев, или непереносимость этих препаратов, а также наличие эрозий суставов, значительных нарушений функциональных индексов качества жизни (HAQ)	Активная БК любой локализации, тяжелое или среднетяжелое течение с формированием стероидозависимости или стероидорезистентности либо при неэффективности иммуносупрессоров и в случаях развития рецидива через 3–6 месяцев после отмены ГК БК с любыми внекишечными проявлениями, включая псориаз и ПсА
«Проблемная» локализация резистентных к терапии псориатических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы), наличие сопутствующего ПсА	Активный спондилит (BASDAI > 4) и/или наличие функциональных нарушений в отсутствие эффекта от лечения двумя НПВП в адекватных дозах в течение 4 недель	Перианальная БК, для поддержания ремиссии Перианальная БК, сложные свищи
Сопутствующий активный прогрессирующий ПсА	Наличие множественных энтезопатий или энтезитов пяточных областей с ограничением функции и отсутствием эффекта от лечения НПВП, всГК	Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК
Тяжелая степень псориатической ониходистрофии	Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, всГК, БПВП	
Развитие рецидива псориаза в течение 3 месяцев после отмены БПВП или ПУВА-терапии	Больным без предшествующего опыта применения БПВП при наличии ПсА высокой степени активности, факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, суставные эрозии, повышение СОЭ /уровня СРБ, предшествующий прием ГК), клинически значимого псориаза по оценке дерматовенеролога ГИБП назначают одновременно с БПВП (в первую очередь с метотрексатом)	
Факторы неблагоприятного прогноза: выраженная псориатическая ониходистрофия, «проблемная» локализация высыпаний на коже (инверсный псориаз)	Факторы неблагоприятного прогноза: полиартрит (≥ 5 ЧБС /ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ /уровня СРБ, дактилит, функциональные нарушения	Факторы неблагоприятного прогноза: возраст < 40 лет, перианальное поражение, стенозирующая форма, вовлечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, потребность в ГК в дебюте заболевания, отсутствие заживления свищей

БК – болезнь Крона, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, всГК – глюкокортикостероиды, вводимые внутрисуставно, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикостероиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ПсА – псориатический артрит, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок; ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита, BSA (Body Surface Area) – общая площадь поражения при псориазе, DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза



базисного противовоспалительного препарата при псориазе, ПсА:

- тяжелый псориаз (PASI > 20, BSA > 20%);
- «проблемные» локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и/или подошв, обширный процесс в области волосистой части головы, выраженная/тотальная псориазическая ониходистрофия);
- умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом;
- наличие дактилитов/энтезитов, недостаточный ответ на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и локальное введение глюкокортикоидов;
- случаи, когда нежелательно комбинировать ГИБП с метотрексатом;
- ассоциация псориаза со значимыми для общего прогноза коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, ВЗК, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом.

Заключение

Своевременная диагностика и раннее назначение адекватной терапии при таких заболеваниях, как псориаз и ВЗК, могут предупредить развитие тяжелых форм и повысить качество жизни больных в целом. Для реализации мультидисциплинарного подхода к лечению больных ВЗК и псориазом необходимо тесное сотрудничество врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут сталкиваться с подобными больными. Лечение пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией должно проводиться в соответствии с концепцией «терапия до достижения цели» (Т2Т), которая направлена на достижение клинической ремиссии или низкой/минимальной активности заболевания, а в случае БК – не только клинической, но и эндоскопической ремиссии [40]. Данная стратегия подразумевает разработку врачом такого плана ведения пациента, который позволит безопасно достичь указанных целей. В связи с этим принципиально создать единые подходы к оценке активности воспаления и ответа на терапию при псориазе, ПсА и БК. В рамках Проекта российских междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической

эффективности и применению ГИБП у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, БК) были определены показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, ВЗК [38].

В настоящее время именно ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-23 позволяет достигать и длительно удерживать эффект у большинства пациентов, ассоциируется с менее частым дозированием препарата и минимизацией риска класс-специфических нежелательных явлений, характерных для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения и обострения ВЗК) и ингибиторов ФНО- α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации).

Сегодня устекинумаб является единственным препаратом для лечения БК и псориаза, направленным против воспалительных путей, опосредуемых ИЛ-12/23, показанным пациентам с неэффективностью или непереносимостью базисной противовоспалительной терапии или анти-ФНО препаратов. Данные III фазы клинических исследований устекинумаба демонстрируют его эффективность в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БК [5]. Для препарата характерны низкая иммуногенность и достаточно благоприятный профиль безопасности. По данным международных регистров, устекинумаб характеризуется самым высоким показателем «выживаемости» терапии среди всех ГИБП [39, 41]. До настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических испытаний между устекинумабом и другими препаратами, одобренными для лечения болезни Крона (инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумаба пэголом или ведолизумабом). Эти исследования были бы очень полезны для определения роли устекинумаба в терапевтическом алгоритме БК. Тем не менее существует исследование косвенных сравнений, описанное в систематическом обзоре всех испытаний индукционной и поддерживающей терапии БК устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом. Это исследование предполагает, что вероятность достижения однолетней ремиссии с помощью устекинумаба выше по сравнению с ведолизумабом или адалимумабом. Однако этот метод косвенного сравнения имеет ограничения, и выводы следует интерпретировать с осторожностью [25].

Таким образом, цели проводимой терапии при псориазе и ВЗК – достижение длительного



контроля над заболеваниями. Выбор ГИБП осуществляется с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента, принимая во внимание следующие факторы (высокий уровень значимости рекомендации, преимущества превосходят риски): особенности фенотипа заболевания и его активность, степень тяжести заболевания, наличие коморбидной патологии, результаты предшествующей терапии. Необходимо также принимать во внимание такие аспекты, как наличие сопутствующей патологии (в настоящее время или в анамнезе), возраст пациента, его массу тела, планирование рождения детей, предпочтения пациента

по способу введения и режиму дозирования, приверженность терапии.

При назначении ГИБП пациентам с иммуновоспалительными заболеваниями следует руководствоваться принципами персонализированного подхода и управления рисками для достижения долгосрочных и безопасных результатов терапии [42, 43]. Необходимо рассматривать ранний старт генно-инженерной биологической терапии у пациентов, степень тяжести заболевания которых удовлетворяет критериям назначения ГИБП, а также у больных с неблагоприятными факторами прогноза, включающими в частности коморбидную патологию. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Л.С. Круглова получала вознаграждение за лекции или консультации от компаний Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. А.Н. Львов получал вознаграждение за лекции или консультации от компаний Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. А.В. Каграманова получала вознаграждение

за лекции или консультации от компаний Takeda, Pfizer, «Новомедика». О.В. Князев получал вознаграждение за лекции или консультации от компаний Takeda, Pfizer, «Новомедика».

Участие авторов

Л.С. Круглова – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи. А.Н. Львов, А.В. Каграманова и О.В. Князев – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Потехаев НН, Круглова ЛС. Псориатическая болезнь. М.: МДВ; 2014. 264 с. [Potekhaev NN, Kruglova LS. Psoriatic disease. Moscow: MDV; 264 p. Russian.]
2. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–73. doi: 10.1038/nature05663.
3. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, Ouyang W, Hu Y. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):185–95. doi: 10.1007/s10875-010-9369-6.
4. Loftus EV, Augustin M, Bissonnette R, Krueger G, Calabro S, Langholff W, Popp J, Goyal K, Sloan S. Mo1884 Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Patients With Psoriasis and Incidence of Serious Infections in This Subset: Results From the PSOLAR Registry. *Gastroenterology*. 2016;150(4 Suppl 1):S805. doi: 10.1016/S0016-5085(16)32726-3.
5. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
6. Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease comorbidity among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
7. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5–21. doi: 10.1080/09546630701364768.
8. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003;198(12):1951–7. doi: 10.1084/jem.20030896.
9. Lo CH, Lee SC, Wu PY, Pan WY, Su J, Cheng CW, Roffler SR, Chiang BL, Lee CN, Wu CW, Tao MH. Antitumor and antimetastatic activity of IL-23. *J Immunol*. 2003;171(2):600–7. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.600.
10. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311–21. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
11. Ebert LM, Meuter S, Moser B. Homing and function of human skin gammadelta T cells and NK cells: relevance for tumor surveillance. *J Immunol*. 2006;176(7):4331–6. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4331.
12. Cai Y1, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, Jala VR, Zhang HG, Wang T, Zheng J, Yan J. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011;35(4):596–610. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.001.
13. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K, Takeda K. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature*. 2008;455(7214):808–12. doi: 10.1038/nature07240.
14. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–35. doi: 10.1038/nri3430.
15. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol*. 2004;110(1):55–62. doi: 10.1016/j.clim.2003.09.013.



16. Esplugues E, Huber S, Gagliani N, Hauser AE, Town T, Wan YY, O'Connor W Jr, Rongvaux A, Van Rooijen N, Haberman AM, Iwakura Y, Kuchroo VK, Kolls JK, Bluestone JA, Herold KC, Flavell RA. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature*. 2011;475(7357):514–8. doi: 10.1038/nature10228.
17. O'Connor W Jr, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, Kolls JK, Flavell RA. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2009;10(6):603–9. doi: 10.1038/ni.1736.
18. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1274–82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x.
19. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):535–54. doi: 10.1007/s00535-017-1324-3.
20. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
21. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–13. doi: 10.1007/s12016-018-8668-1.
22. Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha Sebastián F, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, De la Cueva-Dobao P, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL, Alsina-Gibert M, López-Esteban JL, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa JM, Carazo C, Rivera R, Jiménez-Puya R, García-Doval I; BIOBADADERM Study Group. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008–2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(1):156–63. doi: 10.1111/jdv.12492.
23. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):5–21. doi: 10.1177/2040622317738910.
24. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, Merola JF, Ryan C, Siegel MP, Weinberg JM, Wu JJ, Van Voorhees AS. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):383–94. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
25. Varu A, Wilson FR, Dyrda P, Hazel M, Hutton B, Cameron C. Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):733–56. doi: 10.1080/03007995.2019.1580094.
26. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10 Suppl 2:S1–95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
27. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137–74. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.055.
28. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
29. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):640–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617.
30. Macaluso F, Guggino G, Mauro D, Rizzo C, Bignone R, Ciccia F. Safety and efficacy of secukinumab treatment in a patient with ankylosing spondylitis and concomitant multiple sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. Forthcoming 2019.
31. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen CM, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera EJ, Stoddart J, Strudwicke C, Venning VA, Warren RB, Exton LS, Mohd Mustapa MF. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):628–36. doi: 10.1111/bjd.15665.
32. Mylle S, Grine L, Speeckaert R, Lambert JLW, van Geel N. Targeting the IL-23/IL-17 Pathway in Psoriasis: the Search for the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):625–37. doi: 10.1007/s40257-018-0366-5.
33. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1111–9. doi: 10.1111/jdv.14868.
34. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–9. doi: 10.1177/2040622318759282.
35. Siegel SAR, Winthrop KL. In the Real World: Infections Associated with Biologic and Small Molecule Therapies in Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):36. doi: 10.1007/s11926-019-0832-y.
36. Egeberg A, Otlesen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Damm TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):509–19. doi: 10.1111/bjd.16102.
37. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, Marko PB. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):631–41. doi: 10.1111/ijd.14429.
38. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Знаменская ЛФ, Коротаева ТВ, Круглова ЛС, Кохан ММ, Лиля АМ, Хайрутдинов ВР, Халиф ИЛ, Хобейш ММ. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18. [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Znamenskaya LF, Korotaeva TV, Kruglova LS, Kokhan MM, Lila AM, Khairutdinov VR, Khalif IL, Khobeish MM. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):4–18. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18.]
39. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):1–13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.
40. Allen PB, Olivera P, Emery P, Moulin D, Jouzeau JY, Netter P, Danese S, Feagan B, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Review article: moving towards common therapeutic goals



in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1058–72. doi: 10.1111/apt.13995.

41. Kim BS, Lee WK, Pak K, Han J, Kim GW, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim SJ. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: Feasibility study using 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1322–31. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.011.
42. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):633–41. doi: 10.1002/cpt.791.
43. Weizman AV, Nguyen GC, Seow CH, Targownik L, Murthy SK, Boland K, Afzal NM, Khanna R, Jones J, Afif W, Halder S, Reinglas J, Fowler S, Huang V, Kaplan GG, Melmed GY. Appropriateness of Biologics in the Management of Crohn's Disease Using RAND/UCLA Appropriateness Methodology. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):328–35. doi: 10.1093/ibd/izy333.

Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review)

L.S. Kruglova¹ • A.N. Lvov² • A.V. Kagramanova³ • O.V. Knyazev³

Psoriasis and inflammatory bowel disease (IBD) are multifactorial chronic immuno-inflammatory potentially disabling disorders with similar genetic factors and immunological pathways, in particular, genetic polymorphisms of IL-23R, which determines the signal IL-12/23-mediated pathway of immunopathogenesis. The emergence of genetically engineered biological agents has changed the prognosis for both psoriasis and IBD. The intersection of the therapeutic spectrum in psoriasis and IBD is a very important point when choosing the management strategy for these patients. Infliximab and adalimumab are effective in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis (evidence level 1A). Ustekinumab demonstrates effectiveness in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis (evidence level 1A) and Crohn's disease (evidence level 1B). Etanercept and secukinumab have been shown to be effective against psoriasis, psoriatic arthritis (evidence level 1A) and ineffective and even associated

with exacerbation risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inhibition of regulatory cytokines IL-12/23 also has a number of advantages compared to the blockade of effector cytokines (TNF- α , IL-17) due to potentially long-term and stable treatment results and less frequent administration.

Key words: biologic therapy, IL-12, IL-23, immunotherapy, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, psoriasis, psoriatic arthritis, monoclonal antibody, ustekinumab

For citation: Kruglova LS, Lvov AN, Kagramanova AV, Knyazev OV. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(6):568–78. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-062.

Received 6 August 2019; revised 1 November 2019; accepted 5 November 2019; published online 13 November 2019

Conflict of interests

L.S. Kruglova has received lecture and consultancy fees from Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. A.N. Lvov has received lecture and consultancy fees from Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, La Roche Posay, Pierre Fabre, Uriage, Jadran JGL, Glenmark, Meda, Bayer Healthcare, Galderma, Sanofi, USB, LEO Pharma. A.V. Kagramanova has received lecture and consultancy fees from Takeda, Pfizer, Novomedica. O.V. Knyazev has received lecture and consultancy fees from Takeda, Pfizer, Novomedica.

Authors' contributions

L.S. Kruglova, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing, final approval of the manuscript; A.N. Lvov, A.V. Kagramanova and O.V. Knyazev, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Larisa S. Kruglova – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
✉ 19/1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 705 69 07. E-mail: kruglovals@mail.ru

Andrey N. Lvov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>. E-mail: alvov@mail.ru

Anna V. Kagramanova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases³. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru

Oleg V. Knyazev – MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases³. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

¹ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19/1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17 Leninskiy prospekt, Moscow, 119071, Russian Federation

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation