

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-14-21>

Прецизионная терапия больных псориазом

Жуков А. С.*, Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В данном обзоре проведена систематизация сведений по новому направлению — прецизионной медицине в аспекте изучения псориаза. Дано представление об актуальности, базовых понятиях, приведена современная классификация биомаркеров. Представлены примеры каждого типа биомаркера, их роль в диагностике и лечении больных. Указана взаимосвязь персонализированного и прецизионного подхода к ведению пациентов. Обозначены основные направления развития данного раздела медицины.

Ключевые слова: **псориаз, биомаркеры, прецизионная медицина, персонализированная терапия, прогноз, диагностика, лечение**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Прецизионная терапия больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):14–21. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-14-21>

Precision therapy for psoriasis patients

Aleksander S. Zhukov*, Vladislav R. Khairutdinov, Aleksey V. Samtsov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

In this review, we systematized information in a new direction — precision medicine in the aspect of the study of psoriasis. An idea of relevance, basic concepts is given, a modern classification of biomarkers is given. Examples of each type of biomarker are presented, their role in the diagnosis and treatment of patients. The relationship of a personalized and precise approach to patient management is indicated. The main directions of development of this section of medicine are indicated.

Keywords: psoriasis, biomarkers, precision medicine, personalized therapy, prognosis, diagnosis, treatment

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Precision therapy for psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):14–21. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-14-21>

■ Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи и суставов.

На сегодняшний день ни один из предлагаемых методов терапии не позволяет достичь полного излечения больных. Действие наружных, а тем более системных препаратов трудно прогнозировать. Одинаковые лекарственные средства могут вызывать разрешение высыпаний у одних пациентов и быть неэффективными у других.

Расчет индексов BSA (площади поражения кожи) и PASI (тяжесть и площадь поражения псориазом) позволяет оценить степень тяжести заболевания и обоснованность системной терапии.

В дальнейшем выбор лечения происходит в основном эмпирическим путем, основываясь на личном предпочтении и опыте врача, предшествующей терапии, а также доступности медикаментов [1]. Данная тактика отчасти актуальна при назначении наружного лечения, которое определяется локализацией высыпаний, периодом болезни и интенсивностью воспалительного процесса. В то же время системная терапия может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, а у части пациентов быть неэффективной [2, 3]. Например, при лечении небиологическими системными препаратами отмена ацитретина вследствие неэффективности отмечалась в 34 %, циклоспорина А — в 26 % и метотрексата — в 21 % случаев [4]. Отсутствие эффекта от терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наблюдалось при лечении этанерцептом в 22–28 %, адалимумабом — в 10–20 %, инфликсимабом — в 14–20 %, устекинумабом — в 3–7 % случаев [5]. Таким образом, выбор различных системных препаратов не всегда может определяться только оценкой тяжести высыпаний и сопутствующей патологией, а требует более детального изучения этого вопроса.

Актуальность данной темы подтверждается высоким вниманием к качеству жизни пациента, социальной значимостью псориаза, а также стремительным увеличением количества препаратов, в основном группы ГИБП. Более глубокая оценка степени активности псориаза, основанная не только на клинических, но и на генетических, иммунологических, биохимических данных, а также прогнозирование эффективности терапевтического ответа позволит подобрать оптимальное лечение

и добиться быстрой и длительной ремиссии заболевания. Для решения этой задачи активное развитие получила прецизионная медицина [6].

Прецизионная медицина базируется на выявлении роли различных биологических маркеров и характеристик пациента для оценки вероятности развития и течения болезни у определенного человека. Ее целью является стратификация пациентов на группы, отличающиеся по уровню вероятного ответа на проводимое лечение и частоте развития нежелательных явлений [7].

Биомаркеры (БМ) определяют клеточные, биохимические или молекулярные изменения, обнаруживаемые в биологических средах, отражающие физиологические и патологические процессы, а также терапевтический ответ на воздействие лекарственного средства [7].

Выделяют многочисленные типы БМ, объединяя их в группы. В зависимости от уровня обнаружения БМ их подразделяют на геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные, метагеномные. Рабочей группой по изучению БМ (FDA-NIH Biomarker Working Group) предложена классификация BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) (табл. 1) [8].

В данном обзоре представлены различные типы БМ, описанные у больных псориазом (рис. 1). Следует отметить, что деление БМ на группы условно и некоторые из них применимы одновременно для оценки различных характеристик.

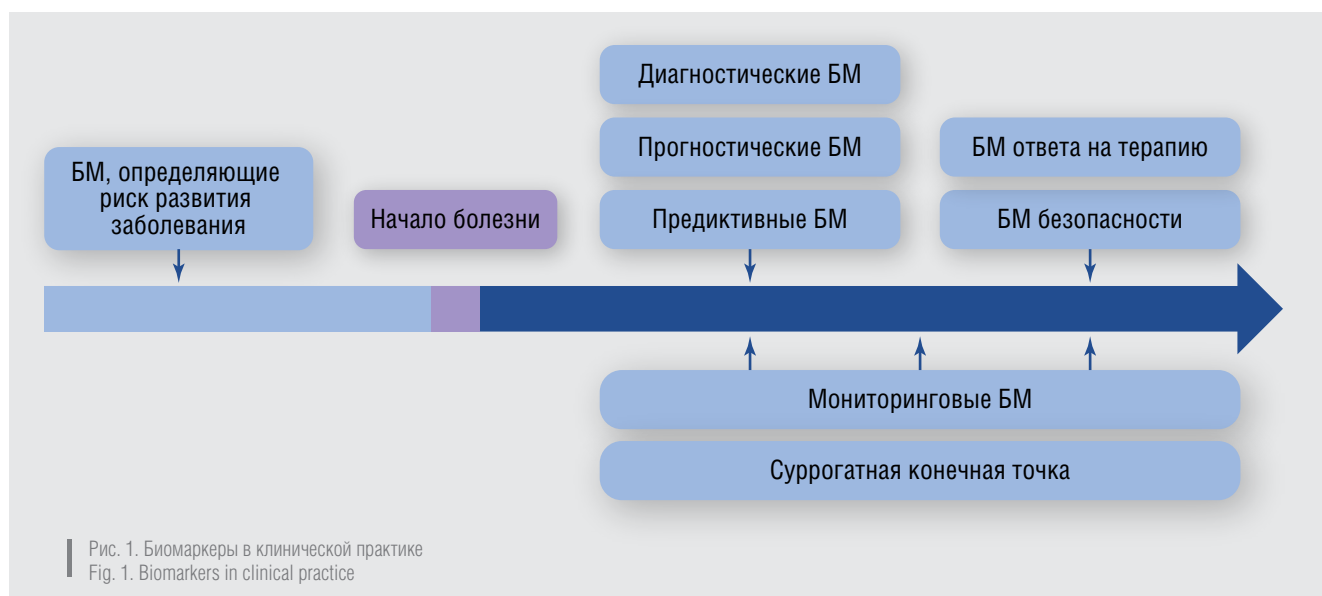
1. БМ, определяющие риск развития заболевания

Несмотря на многочисленные исследования в области генетической предрасположенности к развитию болезни, а также изучение технологии редактирования генома (CRISPR и другие), профилактическая медицина еще только формируется [9]. В то же время уже сегодня тесты на выявление генетических отклонений плода обязательны всем беременным, а количество исследований для оценки риска развития различных заболеваний ежегодно увеличивается [10].

Наиболее изучены и распространены в популяции генные полиморфизмы — минимальные изменения генома, характеризующиеся заменой единичных нуклеотидов в цепи ДНК. В ряде случаев это может сопровождаться трансформацией структуры и функции белка, приводящей к развитию патологии. Накоплены сведения о нескольких сотнях полиморфизмов,

Таблица 1. Типы биомаркеров [8]
Table 1. Types of biomarkers [8]

Тип БМ	Назначение
Определяющие риск развития заболевания	Позволяют оценить риск развития заболевания у данного человека в будущем
Диагностические	Применяют для диагностики заболевания при его асимптомном/малосимптомном течении
Прогностические	Используют для определения исхода болезни без лечения (тактика лечения)
Предиктивные	Позволяют оценить, как пациент будет реагировать на определенное лечение (выбор препарата)
Безопасности	Отражают вероятность наступления или отсутствия нежелательного явления в ходе лечения
Ответа на терапию	Применяют для прогнозирования эффективности терапии (выбор дозы и целесообразность продолжения лечения)
Мониторинговые	Измеряются несколько раз для детекции изменений в активности заболевания, определения токсичности и безопасности терапии, предоставления доказательства действия препарата
Суррогатная конечная точка	Показатель, достижение определенного значения которого обеспечит наиболее оптимальный клинический результат лечения болезни



ассоциированных с риском развития псориаза или его клиническими формами [11].

Например, при обнаружении у человека в главном комплексе гистосовместимости аллеля HLA-C*06:02 (PSORS1), риск возникновения бляшечного псориаза повышается в 6 раз, а каплевидного — в 34 раза [12].

Описаны ассоциации между развитием заболевания и полиморфизмами других генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-C*12:03, HLA-C*07:01, HLA-C*07:02, HLA-C*07:04, HLA-B*27, HLA-B*57), а также генов цитокинов и их рецепторов, участвующих в патогенезе псориаза (TNF- α , TNFR2, IL-12, IL-23, IL36RN и др.) [11, 12].

Изучение данного типа БМ крайне перспективно и позволит еще при рождении человека оценивать риск возникновения заболевания и, возможно, в скором времени проводить коррекцию выявленных нарушений.

2. Диагностические БМ

Диагностика псориаза обычно не представляет затруднений. Но в ряде случаев, при изолированных атипичных очагах поражения, локализации в ладонно-подошвенной, паховой областях, клинические проявления заболевания и гистологическая картина кожи не всегда позволяют установить диагноз. Предложено несколько БМ для повышения точности проводимой диагностики.

Показано, что антимикробный пептид — β -дефенсин в большом количестве экспрессируется в коже и крови больных псориазом [13]. Причем повышение уровня β -дефенсина в крови не наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз) [13]. В работе Glazewska E.K. и соавт. при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) плазмы крови выявлено диагностически значимое повышение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 3-го типа (TIMP-3) у больных псориазом [14]. В ряде исследований обнаружено, что содержание цитокина IL-36 γ (семейство IL-1) в сыворотке крови и коже больных псориазом значительно выше, чем при других хронических дерматозах (атопический дерматит, экзема, красный плоский лишай) [15–17]. Показано, что уровень

анти-LL37 (антитела к антимикробному пептиду кателицидину) в синовиальной жидкости и плазме больных псориазом выше, чем у пациентов с другими воспалительными заболеваниями суставов и псориазом с изолированным поражением кожи [18].

Перечисленные маркеры можно использовать в дифференциальной диагностике псориаза, когда клиническая картина и результаты гистологического исследования сомнительны.

3. Прогностические БМ

Описаны генетические маркеры, позволяющие прогнозировать характер течения заболевания или развития определенной клинической формы. Например, при обнаружении аллеля HLA-C*12 и полиморфного варианта Pro гена p53 (регулирует клеточный цикл) повышена вероятность тяжелого течения псориаза [19, 20].

Обнаружены БМ, ассоциированные с развитием псориазического артрита: полиморфные варианты группы генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*39), а также гены, кодирующие провоспалительные цитокины и их рецепторы (IL-23R, TNFAIP3) [21].

Выявление мутаций в гене, кодирующем антагонист рецептора IL36RA, увеличивает вероятность развития пустулезных форм заболевания [22].

По уровню провоспалительных цитокинов также можно судить о прогнозе заболевания. Например, показано, что при увеличении сывороточного содержания IL-17A на 1 пк/мл риск тяжелого псориаза повышается в 4 раза [23].

4. Предиктивные БМ

Благодаря активному росту числа исследований методов терапии псориаза именно изучение предиктивных БМ получило наибольшее развитие за последние годы. Помимо установленной взаимосвязи между патологией печени, почек, иммунодефицитом и анемией, которые приводят к повышению токсических свойств препаратов, изучены генетические БМ, выявление которых позволит избежать развития нежелательных явлений или прогнозировать эффективность планируемой терапии.

4.1. Терапия небиологическими системными препаратами

а) Метотрексат

Метотрексат является наиболее изученным и распространенным системным препаратом для лечения больных псориазом и псориатическим артритом. Вместе с тем в ряде случаев терапия оказывается неэффективной или сопровождается нежелательными явлениями: острой миелосупрессией, гастроинтестинальными симптомами и гепатотоксичностью, что может стать причиной отмены препарата у 20–30 % пациентов [24].

У больных псориазом установлены ассоциации уровня ответа на лечение метотрексатом и полиморфными вариантами генов, кодирующих рецептор Т-регуляторных клеток FOXP3 (rs3761548) [25], регулятор экспрессии других генов (SMG6 rs216195T>G), структуру митохондрий (UPK1A rs2285421T>C), белки, участвующие в транспорте веществ внутри и внеклеточно (ABCC1 и ABCG2), а также аллель HLA-C*06:02 главного комплекса гистосовместимости [26].

б) Циклоспорин

Показано, что при лечении циклоспорином полиморфный вариант гена, участвующего в распределении лекарственного препарата (ABCB1), ассоциирован с недостаточной клинической эффективностью проводимой терапии [27].

в) Ацитретин

Установлена ассоциация полиморфизма гена, принимающего участие в формировании новых кровеносных сосудов (VEGF), и отсутствия ответа на терапию ацитретином у больных псориазом [28].

4.2. Терапия биологическими препаратами

а) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (TNF-α)

Препараты данной группы стали применять для лечения псориаза одними из первых, и на сегодняшний день найдены ассоциации некоторых полиморфных генов с ответом на проводимую терапию [29].

Эффективность лечения ингибиторами TNF-α возрастает при выявлении полиморфных вариантов генов, кодирующих мембранный белок семейства рецепторов фактора некроза опухоли альфа (TNFRSF1B), белок, вовлеченный в убиквитин-связанный воспалительный каскад (TNFAIP3), провоспалительные цитокины (IL-23R, IL-17F), белки рецепторов иммуноглобулинов (FCGR2A, FCGR3A) [30].

Показано, что выявление антител к ингибиторам TNF-α в крови на 4-й неделе терапии позволяет прогнозировать возможный ответ на лечение через 6 месяцев [31].

б) Моноклональные антитела к IL-12/IL-23

Препарат устекинумаб, блокирующий IL-12/IL-23, показал высокую эффективность и хорошую переносимость. В ряде исследований выявлены взаимосвязи уровня ответа на проводимое лечение с аллелем HLA-Cw6, полиморфными вариантами генов: ERAP1, CHUK, C17orf51, ZNF816A, STAT4, SLC22A4, Corf72, TIRAP, TLR5, TNFRSF1A, HTR2A, NFKBIA, ADAM33, IL-13, IL-17F, IL-6, IL1B [32–37].

В исследовании Dand и соавт. установлено, что у HLA-C*06:02-негативных пациентов в 3 раза больше шансов достижения выраженного эффекта (PASI90) у применяющих адалимумаб (ингибитор TNF-α), чем устекинумаб (ингибитор IL-12/IL-23) при изо-

лированных поражениях кожи, и в 6 раз больше при сопутствующем псориатическом артрите [38].

5. БМ ответа на терапию

На основании оценки данных БМ можно контролировать активность воспалительного процесса, а также проводить коррекцию дозировки препарата и прекращение терапии.

В ряде исследований установлены корреляции между тяжестью псориаза (по BSA и PASI) и лабораторными показателями. Например, содержание в крови С-реактивного белка, Р-селектина тромбоцитов, сосудистого эндотелиального фактора-3, трансформирующего фактора роста, β-дефенсина 2-го типа, антигена сквамозно-клеточной карциномы 2-го типа (SCCA2), клаудина-3 (белок обеспечивает кишечную проницаемость), индекса NLR (отношения нейтрофилов к лимфоцитам), индекса PLR (отношения тромбоцитов к лимфоцитам) коррелирует с тяжестью псориаза. По уровню данных показателей можно проводить раннюю оценку эффективности лечения [13, 39–41].

Противоречивы сведения о взаимосвязи концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови с течением псориаза. Одни авторы указывают на ассоциацию уровня IL-2, IL-5, IL-10, IL-12, IL-22, GM-CSF с активностью заболевания (по PASI и DLQI), а другие — таковой корреляции с цитокинами не обнаружили [23, 42].

6. БМ безопасности

Для оценки безопасности применяемого препарата в первую очередь оценивают показатели клинического (лейкоциты, тромбоциты) и биохимического (трансаминазы, креатинин, билирубин) анализа крови.

Выявлены генетические детерминанты нарушения метаболизма метотрексата, ассоциированные с его повышенной токсичностью. К ним относятся полиморфные варианты генов: ABCC1, участвующий в транспорте веществ внутри- и внеклеточно, SLC19A1 — в транспорте фолатов в клетку,ATIC — в биосинтезе пуриновых оснований, CTLA4 — в экспрессии белков на Т-лимфоцитах, SLC12A8 — в регулировании пролиферации кератиноцитов, TAP1 — в лекарственной устойчивости, FBXL19 — в связывании трансмембранного рецептора интерлейкина-1, ADORA2a — осуществляющий трансмембранную передачу [2], MTHFR — в превращении гомоцистеина в метионин, TYMS — катализирующий превращение уридинового нуклеотида в тимидиновый [24, 43].

Перечисленные БМ можно также справедливо отнести к предиктивным БМ, так как их детекция позволит прогнозировать вероятность развития нежелательных явлений.

7. Мониторинговые БМ

В качестве мониторинговых БМ измеряют показатели, динамические изменения которых позволяют оценить влияние препарата на организм человека. В эту группу входят перечисленные выше БМ безопасности и эффективности терапии, обычно оцениваемые в сыворотке крови.

8. Суррогатные конечные точки

К данному понятию относят показатели, достижение определенного значения которых обеспечит наиболее оптимальный клинический результат лечения

болезни. В настоящее время в качестве суррогатных конечных точек предложена концентрация ГИБП и уровень аутоантител к применяемому препарату.

В соответствии с работой Hsu A.A. и соавт. количество антилекарственных антител при лечении этанерцептом находится в пределах 0–18,3 %, инфликсимабом — 5,4–43,6 %, адалимумабом — 8,8–44,8 % и устекинумабом — 3,8–5,4 % [44]. Суррогатной конечной точкой является полное отсутствие аутоантител к ГИБП.

В исследовании Wilkinson и соавт. установлено, что сывороточный уровень адалимумаба 3,2 мг/мл является минимально эффективной концентрацией, при достижении которой у большинства пациентов наблюдается разрешение высыпаний на коже. Данный показатель предложено использовать в качестве суррогатной конечной точки: при отсутствии достижения значения PASI75 и концентрации адалимумаба в крови больного <3,2 мг/мл проводить замену препарата [31]. Для инфликсимаба минимальной концентрацией препарата, при которой наблюдается развитие достаточного терапевтического ответа, установлено значение 0,92 мг/мл, что можно считать суррогатной конечной точкой [45].

Другим показателем, который следует учитывать, является вес пациента. Отмечено, что снижение массы тела, даже без сопутствующего лечения, сопровождается уменьшением распространенности высыпаний [46]. Кроме того, пациенты с меньшей массой тела чаще достигают значительного разрешения высыпаний на коже при лечении ГИБП [47]. Таким образом, достижение и поддержание индекса массы тела в пределах нормы можно считать целевым показателем, улучшающим течение заболевания и ответ на проводимую терапию.

9. Другие факторы, ассоциированные с течением псориаза

Локализация высыпаний имеет значение в прогнозировании течения заболевания. Элементы сыпи

на волосистой части головы, складках кожи, ладонно-подошвенной областях относятся к «проблемной локализации» и ассоциированы с резистентным к лечению вариантом болезни [48]. Высыпания на лице — прогностические факторы тяжелого течения псориаза [48, 49].

Предикторами развития псориаза являются курение, стрептококковая инфекция и стрессы. А такие факторы, как повышенный вес, курение, ВИЧ-инфекция, лекарственные препараты (антималарийные, β -блокаторы, нестероидные противовоспалительные, ингибиторы АПФ, имиквимод), стрессы, могут усугублять течение и провоцировать рецидивы заболевания [50].

В систематическом обзоре около 30 тысяч больных псориазом, получающих терапию ГИБП (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, устекинумаб), было установлено, что низкие показатели выживаемости терапии ассоциированы с такими факторами, как женский пол и ожирение, а высокие — с псориатическим артритом [51].

Выводы

Приоритетным направлением современной медицины является повышение качества жизни пациентов. Применяемая в настоящее время «терапия проб и ошибок», когда препарат назначается в случайном порядке, не всегда позволяет добиться быстрого разрешения высыпаний и безрецидивного течения. Оптимальная длительность применения препарата и вероятность развития нежелательных явлений труднопрогнозируемы [52].

Весомый вклад в лечение хронических заболеваний кожи и псориаза, в частности, может внести прецизионная медицина (рис. 2). Данный раздел является новым направлением в дерматологии и активно развивается. При этом в онкологии уже сегодня в зависимости от выявленных БМ больным проводят профилактические операции и осуществляют выбор методов лечения.

Для больных псориазом уже установлено несколько десятков различных БМ. Следующим этапом является систематизация и валидирование выявленных БМ.



Рис. 2. Принципы стандартной и прецизионной терапии
Fig. 2. Principles of standard and precision therapy

Только валидированные БМ с установленной чувствительностью, специфичностью и уровнем воспроизводимости в рандомизированных клинических исследованиях можно обоснованно применять в клинической практике.

Развитие данного направления снизит частоту возникновения нежелательных явлений, позволит сделать лекарственную терапию более избирательной, определить рекомендации по образу жизни и питанию, создать оперативные диагностические приборы (например, биочипы) для мониторинга эффективности проводимой терапии и раннего выявления осложнений [25].

Вместе с тем точный «прецизионный» подход не сможет заменить персонализированного отношения к каждому пациенту. Задачами «точной» медицины является дополнение результатов клинического обследования пациента, прогнозирование течения болезни и выбор наиболее эффективного и безопасного лечения.

Ни один биомаркер не позволит спрогнозировать все варианты развития заболевания и самочувствия пациента. Индивидуальный взвешенный подход к каждому больному всегда будет определяющим в дерматологии. ■

Литература/References

- Coates L. C., Murphy R., Helliwell P. S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1174–1178.
- Warren R. B., Smith R. L., Campalani E., Eyre S., Smith C. H., Barker J. N. et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(8):1925–1929.
- Villanova F., Di Meglio P., Nestle F. O. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:104–110.
- Arnold T., Schaarschmidt M.L., Herr R. et al. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(11):1089–1099.
- Heath M. S., Kolli S. S., Dowling J. R., Cline A., Feldman S. R. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;27:1–12.
- Sevimoglu T., Turanlı B., Bereketoğlu C., Arga K. Y., Karadag A. S. Systems biomarkers in psoriasis: Integrative evaluation of computational and experimental data at transcript and protein levels. *Gene.* 2018;20;647:157–163.
- Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004;1(2):182–188.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
- Guitart J. R. Jr, Johnson J. L., Chien W. W. Research Techniques Made Simple: The Application of CRISPR-Cas9 and Genome Editing in Investigative Dermatology. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):e87–e93.
- Rubeis G., Steger F. A burden from birth? Non-invasive prenatal testing and the stigmatization of people with disabilities. *Bioethics.* 2019;33(1):91–97.
- Хайрутдинов В. Р. Генетический паспорт больного псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;4:14–19. [Hairutdinov V. R. Genetic profile of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011;4:14–19. (In Russ.)]
- Prinz J. C. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018;30:9:954.
- Kolbinger F., Loesche C., Valentin M. A. et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923–932.
- Glazewska E. K., Niczyporuk M., Lawicki S. et al. ROC analysis of selected matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in psoriatic patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(2):167–173.
- D'Erme A. M., Wilsmann-Theis D., Wagenpfeil J. et al. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):1025–1032.
- Пашкин А. Ю., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В., Гарабаджиу А. В. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36 γ в коже больных бляшечным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):25–33. [Pashkin A. Yu., Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V., Garabagiou A. V. Studying of the interleukin-36 γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(4):25–33. (In Russ.)]
- Красавин М. Ю., Гуреев М. А., Гарабаджиу А. В. и др. Ингибирование нейтрофильной эластазы и катепсина G как новый подход к лечению псориаза: от фундаментальной биологии к разработке мишень-специфичных препаратов. *Доклады Академии наук.* 2019;487(4):455–459. [Krasavin M. Yu, Gureev M. A., Garabadzhiu A. V. et al. Inhibition of Neutrophil Elastase and Cathepsin G as a New Approach to the Treatment of Psoriasis: From Fundamental Biology to Development of New Target-Specific Drugs. *Doklady Akademii nauk.* 2019;487(4):455–459. (In Russ.)]
- Frasca L., Palazzo R., Chimenti M. S. et al. Anti-LL37 antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 2018;12;(9):1936.
- Хайрутдинов В. Р., Жуков А. С., Пономарев И. А. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;4:4–9. [Hairutdinov V. R., Gucov A. S., Ponomarev I. A. et al. The role of apoptotic gene variations in psoriasis development. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;4:4–9. (In Russ.)]
- Onsun N., Pirmitt S., Ozkaya D. et al. The HLA-Cw12 Allele Is an Important Susceptibility Allele for Psoriasis and Is Associated with Resistant Psoriasis in the Turkish Population. *Scientific World Journal.* 2019;25:784–792.
- Mahendran S. M., Chandran V. Exploring the Psoriatic Arthritis Proteome in Search of Novel Biomarkers. *Proteomes.* 2018;6(1).
- Zhu T., Jin H., Shu D. et al. Association of IL36RN mutations with clinical features, therapeutic response to acitretin, and frequency of recurrence in patients with generalized pustular psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2018;28(2):217–224.
- Solberg S. M., Sandvik L. F., Eidsheim M. et al. Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis — Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol.* 2018;11:e12725.
- Campalani E., Arenas M., Marinaki A. M. et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1860–1867.
- Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L. et al. Pharmacogenetic markers to predict the clinical response to methotrexate in south Indian Tamil patients with psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):965–971.
- Kuang Y. H., Lu Y., Yan K. X. et al. Genetic polymorphism predicting Methotrexate efficacy in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2019;93(1):8–13.
- Vasilopoulos Y., Sarri C., Zafiriou E. A pharmacogenetic study of ABCB1 polymorphisms and cyclosporine treatment response in patients with psoriasis in the Greek population. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(6):523–525.

28. Young H. S., Summers A. M., Read I. R. et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:453–459.
29. Ovejero-Benito M. C., Prieto-Pérez R., Llamas-Velasco M. et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2018;19(1):7–16.
30. Ovejero-Benito M. C., Muñoz-Aceituno E., Reolid A. et al. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):209–222.
31. Wilkinson N., Tsakok T., Dand N. et al. Defining the therapeutic range for adalimumab and predicting response in psoriasis: a multicentre prospective observational cohort study. *J Invest Dermatol* 2019;139:115–123.
32. Masouri S., Stefanaki I., Ntritsos G. et al. A pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a Greek population and prediction of responses to anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther.* 2016;20:221–225.
33. Prieto-Pérez R., Llamas-Velasco M., Cabaleiro T. et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18:157–164.
34. Loft N. D., Skov L., Iversen L. et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2017. <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/tpj.2017.31>
35. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M. et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2013;169:458–463.
36. Talamonti M., Galluzzo M., Chimenti S., Costanzo A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:374–375.
37. Talamonti M., Galluzzo M., van den Reek J.M. et al. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol.* 2017.
38. Dand N., Duckworth M., Baudry D. et al. BADBIR Study Group; BSTOP Study Group; PSORT Consortium. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2120–2130.
39. Garbaraviciene J., Diehl S., Varwig D. et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Experimental Dermatology.* 2010;19(8):736–741.
40. Hong X., Jiang S., Marmolejo N. et al. Serum vascular endothelial growth factor receptor 3 as a potential biomarker in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(9):1053–1057.
41. Polat M., Bugdayci G., Kaya H., Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26(4):97–100.
42. Khandpur S., Gupta V., Das D., Sharma A. Is there a correlation of serum and tissue T helper-1 and -2 cytokine profiles with psoriasis activity and severity? A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(4):414–418.
43. Sutherland A., Power R. J., Rahman P., O'Rielly D. D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(8):923–935.
44. Hsu L., Armstrong A. W. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2013;10:949–958.
45. Liao M. M., Oon H. H. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics.* 2019;5(13):127–132.
46. Mahil S. K., McSweeney S. M., Kloczko E. et al. Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol.* 2019;6. DOI: 10.1111/bjd.17741
47. Артемьева А. В., Черняева Е. В., Жуков А. С., Платонова А. В., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Результаты терапии больных бляшечным псориазом с псориатической ониходистрофией препаратом BCD-085. Анализ II фазы клинического исследования. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019;82(6):39–44. [Artemeva A. V., Chernyaeva E. V., Zhukov A. S., Platonova A. V., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V., Garabadzhiu A. V. The results of treatment a patients with plaque psoriasis with nail lesions by BCD-085. Analysis from Phase II Study. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2019;82(6):39–44. (In Russ.)]
48. Dopytalska K., Sobolewski P., Błaszczak A. et al. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392–398.
49. Passos A. N., de A Rêgo V. R. P., Duarte G. V. et al. Facial involvement and the severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019;58(11):1300–1304.
50. Fitzpatrick's J. *Dermatology in General Medicine.* 8th ed. 2 Volume set. McGraw-Hill Education — Europe, 2012. 3076 p.
51. Mourad A., Straube S., Armijo-Olivo S., Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):450–458.
52. Heath M. S., Kolli S. S., Dowling J. R. et al. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(4):443–454.

Информация об авторах

Александр Сергеевич Жуков* — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Information about the authors

Aleksander S. Zhukov* — Cand. Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

Aleksey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru