

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>

# Гуселькумаб в терапии больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести: эффективность и безопасность блокады интерлейкина-23

Чикин В. В.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Материал и методы.** Представлен обзор литературы, в котором рассматривается значение интерлейкина-(ИЛ)-23 в патогенезе бляшечного псориаза и анализируются результаты клинических исследований 1-й и 2-й фаз, а также сравнительных исследований 3-й фазы VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE и ECLIPSE, в которых оценивалась эффективность и безопасность блокатора субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаба. Для подготовки обзора были использованы базы данных научной литературы PubMed и РИНЦ.

**Результаты.** Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность гуселькумаба в терапии больных бляшечным псориазом. Значение PASI 90 на 16-й неделе терапии гуселькумабом достигло 73,3 %, на 24-й неделе лечения — 80,2 % (исследование VOYAGE 1). При продолжении лечения в течение 48 недель терапевтический эффект сохранялся. Показана высокая эффективность терапии гуселькумабом больных, у которых ранее была неэффективной терапия другими генно-инженерными биологическими препаратами. В сравнительных исследованиях показана более высокая терапевтическая эффективность гуселькумаба по сравнению с блокаторами ФНО- $\alpha$ , субъединицы p40 ИЛ-12/23, ИЛ-17. Частота развития нежелательных явлений во время терапии гуселькумабом и другими биологическими препаратами, использовавшимися в сравнительных исследованиях, была невысокой и сопоставимой.

**Заключение:** блокатор субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаб представляет собой эффективное и безопасное средство для лечения больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: бляшечный псориаз, субъединица p19, интерлейкин-23, гуселькумаб

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Чикин В. В. Гуселькумаб в терапии больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести: эффективность и безопасность блокады интерлейкина-23. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):68–77. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>

# Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis of moderate and severe severity: Efficacy and safety of interleukin-23 blockade

Vadim V. Chikin

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

**Materials and methods.** In this paper, we review publications on the significance of interleukin-(IL)-23 in the pathogenesis of plaque psoriasis and analyse the results of the 1st and 2nd phase clinical studies, as well as the 3rd phase comparative studies VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE and ECLIPSE on the efficacy and safety of Guselkumab — a blocker of the p19 subunit in IL-23. The review was conducted using the scientific literature databases PubMed and RSCI.

**Results.** The high efficiency and safety of Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis is demonstrated. The PASI 90 value during Guselkumab treatment reached 73.3 % and 80.2 % at the 24th and 16th week (VOYAGE 1). The therapeutic effect persisted following treatment for 48 weeks. It is shown that Guselkumab therapy is effective in patients having undergone unsuccessful therapy with other genetically engineered biological preparations. The reviewed comparative studies show a higher therapeutic efficacy of Guselkumab compared to TNF- $\alpha$  blockers, IL-12/23 p40 subunit, IL-17. The incidence of adverse events during therapy using Guselkumab and other biological drugs used in comparative studies was low and comparable.

**Conclusion.** The IL-23 subunit p19 blocker Guselkumab is an effective and safe drug for the treatment of patients with plaque psoriasis of moderate and severe severity.

Keywords: **plaque psoriasis, p19 subunit, interleukin-23, guselkumab**

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

For citation: Chikin V. V. Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis of moderate and severe severity: Efficacy and safety of interleukin-23 blockade. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):68–77. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>

■ Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи с возможным поражением опорно-двигательного аппарата, характеризующееся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводящим к активации пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, активации иммунных реакций и развитию воспаления. Псориаз входит в число наиболее распространенных хронических заболеваний кожи. Оценивается, что в мире 2–3 % людей болеют псориазом [1, 2]. В Российской Федерации в 2018 году распространенность псориаза среди всего населения составила 242,4, заболеваемость — 66,5 на 100 тысяч населения. За период 2011–2018 гг. зарегистрирован 11 % прирост распространенности псориаза [3].

Несмотря на то что больные псориазом предъявляют жалобы в первую очередь на высыпания, бремя заболевания не ограничивается поражением кожи. Псориаз значительно снижает качество жизни пациента. Обнаружена сильная корреляционная связь между уровнем качества жизни больных и степенью тяжести псориаза [4, 5]. Из-за наличия видимых изменений кожи у больных псориазом снижается самооценка, они испытывают чувства смущения, стыда, вины, раздражения и озлобление, ожидают дискриминации со стороны общества, переживая страх отторжения обществом [6–12]. У многих больных болезнь сопровождается тревогой и депрессией, возможны суицидальные попытки [13–17].

Поражение кожи у больных псориазом может сопровождаться псориатическим артритом. Для больных псориазом характерна более высокая, чем в общей популяции, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, воспалительных заболеваний кишечника и метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет) — заболеваний, которые рассматриваются как коморбидные для псориаза [18–22]. Системное воспаление, ассоциированное с псориазом, способствует повышению риска смерти больных. Обнаружено, что больные тяжелым псориазом мужчины умирают на 3,5 года раньше, а женщины — на 4,4 года раньше, чем люди, не страдающие псориазом [23]. Отмечена повышенная смертность больных псориазом от инфаркта миокарда, инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний, особенно если псориаз протекает тяжело [24, 25]. Риск смерти от заболевания почек у больных легким псориазом повышен в 2 раза, а у больных тяжелым псориазом — в 4 раза [26, 27].

### Интерлейкины в патогенезе псориаза

Первоначально основное значение в патогенезе псориаза придавалось цитокинам, которые продуцируются Th1-лимфоцитами, — фактору некроза опухоли- $\alpha$ , интерферону- $\gamma$  [28]. Позднее в число цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, был внесен ИЛ-12, который вместе с интерфероном- $\gamma$  считается основным цитокином, регулирующим дифференцировку Th1-лимфоцитов [29, 30]. Однако в настоящее время основное значение в патогенезе псориаза придается ИЛ-17А [31].

ИЛ-17А преимущественно продуцируется отдельной субпопуляцией активированных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, называемых Th17-лимфоцитами, хотя большое количество этого цитокина в очагах поражения псориазом высвобождается нейтрофилами и тучными клетками

[32, 33]. Обнаружено, что в пораженной коже больных псориазом содержится повышенное количество лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 [34, 35]. Уровень ИЛ-17 повышен в пораженной коже и в крови больных псориазом [36–39]. Уровень его содержания в коже коррелирует с тяжестью псориаза [40].

Высокий уровень ИЛ-17А приводит к ускорению пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, индуцирует высвобождение антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов/хемокинов и тем самым ИЛ-17А способствует развитию воспалительной реакции в коже [41, 42]. Проллиферацию Th17-лимфоцитов и продукцию ими ИЛ-17 индуцирует ИЛ-23 [43, 44].

ИЛ-23 входит в семейство гетеродимерных цитокинов, в которое также входят ИЛ-12, ИЛ-У, ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-39 [45, 46]. Цитокины этого семейства образуются из двух различных субъединиц. ИЛ-23 состоит из субъединиц p19 и p40, которые продуцируются преимущественно макрофагами и миелоидными дендритными клетками [47–50]. У каждого цитокина этого семейства имеется общая субъединица с другими членами семейства. Помимо ИЛ-23, субъединицу p40 в этом семействе цитокинов содержат ИЛ-12 и ИЛ-39 [45, 51]. ИЛ-12 и ИЛ-23 считаются провоспалительными цитокинами, которые участвуют в патогенезе псориаза, а роль ИЛ-39 пока неясна [45, 46, 52]. Структурное отличие ИЛ-12 от ИЛ-23 состоит в том, что второй субъединицей ИЛ-12 является p35, а не p19.

ИЛ-23 действует, связываясь с рецепторным комплексом IL-23 на поверхности Т-лимфоцитов и клеток миелоидного происхождения, включая дендритные клетки, макрофаги и моноциты [53, 54]. Связывание ИЛ-23 с его рецептором приводит к активации внутриклеточных факторов транскрипции STAT3-STAT4 и NF- $\kappa$ B, которые перемещаются в ядро клетки и связываются с промотором гена IL-17, в результате чего Т-лимфоцит вступает в дифференцировку и превращается в Th17-лимфоцит [55].

Учитывая структурное сходство ИЛ-23 и ИЛ-12, а также их одновременную продукцию активированными фагоцитарными и дендритными клетками, предполагалось, что ИЛ-23, как и ИЛ-12, может регулировать дифференцировку Th1-лимфоцитов. Однако было показано, что в субпопуляции Т-лимфоцитов, в которой под влиянием ИЛ-23 увеличивалась продукция ИЛ-17, продукция интерферона- $\gamma$  и Th2-цитокина ИЛ-4 не возрастала [56]. Кроме того, было также показано, что ИЛ-23 не стимулирует продукцию ИЛ-17 Th1- и Th2-субпопуляциями лимфоцитов [57, 58].

В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственный ему цитокины [42, 59]. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующие повышению продукции воспалительных цитокинов интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17А и ИЛ-22 [60, 61]. Поэтому ИЛ-23 считается ключевым цитокином, который играет важную роль в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже из очагов поражения больных псориазом [52, 62, 63].

В связи с этим поиск эффективных средств терапии псориаза в настоящее время нацелен на сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17, в том числе на две субъединицы ИЛ-23 — p40 и p19 [47, 51, 52, 64].

Было обнаружено, что в псориазических бляшках повышен уровень субъединиц p40 и p19, которые составляют функциональный ИЛ-23, но не субъединицы p35, которая вместе с субъединицей p40 является компонентом ИЛ-12. Это означает, что ИЛ-23, а не ИЛ-12 является основным регулятором патогенных Th17-лимфоцитов, обнаруженных в очагах поражения псориаза [62, 65, 66].

В экспериментах было показано, что в мышинной модели псориазиформного дерматита у мышей, у которых не экспрессируется p35-субъединица ИЛ-12, развивалось значительно более выраженное воспаление, которая индуцировалась ИЛ-23 и Т-лимфоцитами [67]. Это означает, что субъединица p35 может обладать противовоспалительными свойствами, которые она придает ИЛ-12, в связи с чем блокада ИЛ-12 путем связывания его другой субъединицы p40 может отрицательно влиять на способность организма уменьшать выраженность воспалительной реакции. Тем самым использование анти-p40 антител для блокады ИЛ-12 и ИЛ-23 может привести к менее выраженному улучшению псориаза по сравнению с блокадой субъединицы p19, которая нейтрализует ИЛ-23 и ИЛ-39, но не ИЛ-12, что позволяет ИЛ-12 сохранить свое супрессивное действие на индуцируемое Th17-лимфоцитами воспаление кожи [42].

С субъединицей p19 ИЛ-23 с высоким сродством связывается и тем самым предупреждает связывание ИЛ-23 с его рецептором IL-23R на поверхности различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета гуселькумаб — моноклональное антитело, представляющее собой полностью человеческий иммуноглобулин G1 ламбда (IgG1 $\lambda$ ) который состоит из двух тяжелых цепей, каждая из которых содержит 447 аминокислот и двух легких цепей, каждая из них включает 217 аминокислот [51, 52, 68]. В результате действия гуселькумаба блокируется сигнальный путь ИЛ-23/Th17 и уменьшается выраженность воспалительных эффектов ИЛ-23 [52, 68]. Ингибирование ИЛ-23 уменьшает уровень циркулирующего ИЛ-17A за счет уменьшения числа и активности Th-17-лимфоцитов, однако ингибирование секреции ИЛ-23 не ведет к полному прекращению образования ИЛ-17, таким образом, сохраняется физиологическая роль ИЛ-17, вырабатываемого по пути, независимому от ИЛ-23, что необходимо для реализации противогрибковой защиты и обеспечения функционирования и целостности кишечного эпителия [69, 70]. Рекомендуемая разовая доза гуселькумаба для терапии больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести составляет 100 мг, первые две инъекции гуселькумаба вводят подкожно один раз в 4 недели, последующие — один раз в 8 недель. Эффективность и безопасность гуселькумаба в лечении больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях 1–3-й фаз [68, 71–73].

В исследовании фазы 1 было показано, что у больных псориазом, у которых терапия гуселькумабом была эффективной (достижение PASI  $\geq 50$  %), уменьшалось содержание ИЛ-17A в сыворотке крови на 1-й и 12-й неделе терапии [68]. На 12-й неделе терапии гуселькумабом у больных псориазом статистически значимо уменьшались толщина эпидермиса, а в воспалительном инфильтрате становилось меньше число Т-лимфоцитов и CD11c+ дендритных клеток по сравнению с исходным

уровнем [68]. При исследовании биоптатов кожи больных псориазом на 12-й неделе терапии обнаружено значительное уменьшение экспрессии мРНК ИЛ-17F (в среднем в 26 раз), а экспрессия мРНК ИЛ-17A уменьшилась в 2 раза. После терапии гуселькумабом в коже из очагов поражения больных псориазом отмечено также снижение исходно повышенной под влиянием ИЛ-17 экспрессии LCN2, CXCL1 и S100A7 (S100A15), а также CXCL10 и ИЛ-22 [68].

В исследованиях 2-й и 3-й фаз оценивалась эффективность терапии гуселькумабом в сравнении с другими генно-инженерными биологическими препаратами, его эффективность в терапии больных псориазом с учетом поражения определенных участков тела, например волосистой части головы, ногтей пластин, ладоней и подошв. Результаты клинических исследований фазы 3 VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE и ECLIPSE позволили оценить эффективность и безопасность ингибитора субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаба в сравнении с блокатором ФНО- $\alpha$  адалимумабом, блокатором субъединицы p40 ИЛ-12/23 устекинумабом, ингибитором ИЛ-17A секукинумабом. Результаты этих исследований также позволяют моделировать ситуации, которые могут возникнуть в реальной клинической практике, так как в рамках данных клинических исследований рассматривается эффективность терапии гуселькумабом, в том числе при его назначении больным, у которых была отмечена недостаточная эффективность другого биологического препарата, сроки сохранения терапевтического эффекта гуселькумаба при длительной терапии этим препаратом или при его отмене.

В исследованиях включались взрослые пациенты с обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, у которых перед началом терапии значение индекса PASI  $\geq 12$ , площадь поражения кожи (BSA)  $\geq 10$  %, а значение общей оценки степени тяжести псориаза исследователем (IGA)  $\geq 3$ .

В исследовании 2-й фазы оценивалась эффективность терапии гуселькумаба в сравнении с блокатором ФНО- $\alpha$  адалимумабом [51]. В случае когда гуселькумаб использовался в режиме терапии по 100 мг подкожно каждые 8 недель, на 16-й неделе терапии 86 % больных псориазом достигли основной конечной точки — значения PGA 0 или 1, то есть состояния чистой или почти чистой кожи, по сравнению с 58 % пациентов, получавших адалимумаб, и 7 % пациентов, получавших плацебо. PASI 90 достигли на 16-й неделе терапии 62 % больных, получавших гуселькумаб (100 мг), 44 % больных, получавших адалимумаб, и только 2 % пациентов, получавших плацебо. На 40-й неделе терапии значение PGA 0 и 1 отмечалось у 77 % пациентов, получавших 100 мг гуселькумаба подкожно, что было больше, чем 49 % больных, получавших адалимумаб.

Клиническая эффективность подкожного введения гуселькумаба при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести оценивалась в рандомизированных, двойных слепых, многонациональных, исследованиях фазы 3 VOYAGE 1 и VOYAGE 2, а также в исследовании NAVIGATE, в которые в общей сложности было включено 1829 пациентов [71–73]. Исследования VOYAGE 1 и VOYAGE 2 были плацебо-контролируемыми. Кроме того, их дизайном была предусмотрена группа сравнения, в которой пациенты получали терапию адалимумабом. Полученные в них

данные подтверждаются результатами японского испытания фазы 3 ( $n = 192$ ) [74].

Пациенты, которым в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 проводили терапию гуселькумабом ( $n = 825$ ), препарат вводили подкожно по 100 мг на неделе 0 и 4-й неделе, а затем каждые 8 недель на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) или 20 недель (VOYAGE 2). Пациенты, которые получали терапию адалимумабом ( $n = 582$ ), вводили подкожно препарат в дозе 80 мг на 0-й неделе и 40 мг на 1-й неделе, затем 40 мг каждые две недели на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) и 24 недель (VOYAGE 2). Пациентам, которые в результате рандомизации составили группу, получавших плацебо ( $n = 422$ ), вводили плацебо до 16-й недели, затем эти пациенты начали получать терапию гуселькумабом в дозе 100 мг на 16-й и 20-й неделях исследования, а после этого — 1 раз в 8 недель в обоих исследованиях [71, 72].

Исследование VOYAGE 2 [72] включало рандомизированный сегмент «отмены и возобновления терапии»: пациенты, получавшие после первоначальной рандомизации гуселькумаб и достигшие значения PASI 90 на 28-й неделе, были повторно рандомизированы для продолжения лечения гуселькумабом в режиме 1 раз в 8 недель (поддерживающее лечение) или для получения плацебо (отмена лечения). Пациенты, не ответившие на терапию адалимумабом, то есть не достигшие PASI 90, начали терапию гуселькумабом на 28-й неделе, затем — на 32-й неделе и в режиме 1 раз в 8 недель в последующем. За всеми пациентами наблюдали в течение 48 недель после первого введения исследуемого препарата.

В исследованиях VOYAGE 1 и 2 была отмечена высокая эффективность гуселькумаба в терапии больных обыкновенным псориазом, статистически значимо отличавшаяся от группы плацебо ( $p < 0,001$ ). Уже на 2-й неделе терапии было отмечено более выраженное уменьшение индекса PASI у больных, получавших гуселькумаб, по сравнению с больными, получавшими плацебо ( $p < 0,001$ ) [72]. На 16-й неделе терапии уменьшение значения PASI на 75 % (PASI 75) было отмечено у значительно большего числа больных, получавших терапию гуселькумабом в исследовании VOYAGE 1 (91,2 %) и в исследовании VOYAGE 2 (86,3 %), чем у пациентов, получавших плацебо, — 5,7 и 8,1 % со-

ответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Значения PASI 90 на 16-й неделе терапии также достигло значительно большее число больных, получавших терапию гуселькумабом в исследовании VOYAGE 1 (73,3 %) и в исследовании VOYAGE 2 (70,0 %), по сравнению с пациентами, получавшим плацебо (2,9 и 2,4 % соответственно) ( $p < 0,001$ ). Полный регресс высыпаний, то есть достижение PASI 100, в результате терапии гуселькумабом на 16-й неделе терапии был отмечен у 37,4 % больных, получавших гуселькумаб в исследовании VOYAGE 1, и у 34,1 % в исследовании VOYAGE 2, что статистически значимо больше, чем у пациентов, получавших плацебо (0,6 и 0,8 % соответственно) ( $p < 0,001$ ).

На 24-й неделе терапии гуселькумабом ее эффективность сохранялась как в исследовании VOYAGE 1, так и в исследовании VOYAGE 2. В исследовании VOYAGE 1 терапия продолжалась 48 недель, и в этот момент PASI 75 в группе больных, получавших лечение гуселькумабом, составило 87,8 %, PASI 90 — 76,3 %, PASI 100 — 47,4 %.

При оценке степени тяжести псориаза исследователем значение IGA также статистически значимо уменьшилось в процессе терапии гуселькумабом в отличие от группы больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Значение IGA 0/1, соответствующее чистой или почти чистой коже, на 16-й неделе терапии гуселькумабом отмечено у 85,1 % пациентов в исследовании VOYAGE 1 и у 84,1 % пациентов в исследовании VOYAGE 2, что статистически значимо больше, чем у больных, получавших плацебо (6,9 и 8,5 %) ( $p < 0,001$ ). Значение IGA0, соответствующее свободной от высыпаний коже, в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 значительно чаще отмечалось у пациентов, получавших терапию гуселькумабом (47,7 и 43,3 % соответственно), чем у пациентов, получавших плацебо (1,1 и 0,8 % соответственно) ( $p < 0,001$ ). На 48-й неделе терапии у больных, включенных в исследование VOYAGE 1, терапевтический эффект гуселькумаба сохранялся, и значение IGA 0/1 на 48-й неделе терапии констатировано у 80,5 % больных, а IGA0 — у 50,5 % больных.

В исследовании VOYAGE 1 эффективность терапии гуселькумабом была ассоциирована со значительным по сравнению с исходным уровнем уменьшением уровня ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в сыворотке крови на 4, 24

Таблица 1. Результаты терапии больных обыкновенным псориазом гуселькумабом. Оценка на 16-й и 24-й неделях, % [74, 75]  
Table 1. Results of Guselkumab treatment in patients with ordinary psoriasis. Assessment at the 16th and 24th weeks, % [74, 75]

	VOYAGE 1			VOYAGE 2			Японское исследование	
	плацебо ( $n = 174$ )	гуселькумаб, 100 мг ( $n = 329$ )	адалимумаб ( $n = 334$ )	плацебо ( $n = 248$ )	гуселькумаб, 100 мг ( $n = 496$ )	адалимумаб ( $n = 248$ )	плацебо ( $n = 64$ )	гуселькумаб, 100 мг ( $n = 63$ )
Неделя 16								
PASI 75	5,7	91,2* <sup>†</sup>	73,1	8,1	86,3* <sup>†</sup>	68,5	6,3	84,1*
PASI 90	2,9	73,3* <sup>†</sup>	49,7	2,4	70,0* <sup>†</sup>	46,8	0	69,8*
PASI 100	0,6	37,4* <sup>†</sup>	17,1	0,8	34,1* <sup>†</sup>	20,6	0	27,0*
IGA 0/1	6,9	85,1* <sup>†</sup>	65,9	8,5	84,1* <sup>†</sup>	67,7	7,8	88,9*
IGA 0	1,1	47,7	26,3	0,8	43,3*	28,6	0	44,4
Неделя 24								
PASI 75	—	91,2*	72,2	—	89,1*	71,0	—	—
PASI 90	—	80,2*	53,0	—	75,2*	54,8	—	—
PASI 100	—	44,4*	24,9	—	44,2*	26,6	—	—
IGA 0/1	—	84,2*	61,7	—	83,5*	64,9	—	—
IGA 0	—	52,6*	29,3	—	51,8*	31,5	—	—

Примечание: \* — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ); <sup>†</sup> — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших терапию адалимумабом ( $p < 0,001$ ).

Note: \* — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving placebo ( $p < 0,001$ ); <sup>†</sup> — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving adalimumab therapy ( $p < 0,001$ ).

и 48-й неделях терапии. Уменьшение уровня цитокинов в сыворотке крови больных, получавших лечение гуселькумабом, было более выраженным и длительным, чем при использовании адалимумаба [71]. В исследовании VOYAGE 2 устойчивый ответ PASI 90 после отмены гуселькумаба был связан с сохранением уменьшенного уровня ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 на 48-й неделе, тогда как потеря ответа (PASI < 75) была связана с повышением уровня этих цитокинов на 48-й неделе ( $p \leq 0,05$ ) [72].

Результатам исследований VOYAGE 1 и VOYAGE 2 соответствуют результаты исследования фазы 3, проведенного в Японии [74]. В японском исследовании приняли участие 192 пациента, которым в зависимости от результатов рандомизации проводили инъекции гуселькумаба в дозе 50 или 100 мг или плацебо. На 16-й неделе исследования пациенты, получавшие плацебо, начали получать терапию гуселькумабом. На 16-й неделе терапии значительно ( $p < 0,001$ ) более высокая доля пациентов, получавших гуселькумаб 100 мг по сравнению с плацебо, достигла IGA 0/1 (88,9 % против 7,8 %), PASI 90 (69,8 % против 0 %) и PASI 75 (84,1 % против 6,3 %) на 16-й неделе; при этом достигнутое улучшение сохранялось на 52-й неделе терапии.

В исследовании ECLIPSE — первом сравнительном исследовании анти-ИЛ-23p19 и анти-ИЛ-17 препаратов в лечении больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести — оценивалась эффективность длительной, на протяжении 48 недель, терапии гуселькумабом в сравнении с терапией ингибитором ИЛ-17А секукинумабом [76]. Было обнаружено, что в срок между 3-й и 12-й неделями терапии число пациентов с ответом PASI 90 в группе получавших терапию гуселькумабом, было меньше, чем в группе получавших лечение секукинумабом. В среднем значение PASI уменьшалось на 50 % от исходного через 2,7 недели терапии гуселькумабом и через 2,3 недели терапии секукинумабом, а на 90 % от исходного — через 8,2 недели лечения гуселькумабом и через 7,4 недели лечения секукинумабом [76].

На протяжении от 16-й до 20-й недели терапии число пациентов, достигших ответа PASI 90, в группах больных, получавших терапию гуселькумабом и секукинумабом, стало сопоставимым. После 20-й недели терапии больных, достигших терапевтического ответа PASI 90, уже было больше в группе получавших лечение гуселькумабом, чем в группе получавших лечение

секукинумабом, причем эта разница увеличивалась со временем. Число больных, у которых отмечалось уменьшение степени тяжести псориаза на 90 % и более (PASI 90), в группе получавших лечение секукинумабом достигало максимума к 20-й неделе лечения, а затем снижалось, тогда как в группе больных, получавших лечение гуселькумабом, оно достигало максимума позже, на 28-й неделе терапии, и оставалось стабильным до 48-й недели [76].

На 48-й неделе терапии, проводившейся участникам исследования ECLIPSE, была отмечена высокая эффективность терапии гуселькумабом, что соответствовало результатам ранее проведенных исследований эффективности этого препарата (табл. 2). Улучшения, соответствующего уровню PASI 90, достигли 84 % больных, получавших лечение гуселькумабом, что было значительно больше, чем в группе пациентов, получавших терапию секукинумабом (70 %,  $p < 0,001$ ) [76]. Тем самым результаты исследования ECLIPSE продемонстрировали значительно большую эффективность терапии больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести гуселькумабом по сравнению с секукинумабом через 48 недель после начала терапии.

Проведенные исследования показали, что на эффективность и безопасность терапии гуселькумабом не влияли возраст, пол, раса, масса тела пациента, локализация высыпаний, исходная тяжесть псориаза, наличие сопутствующего псориатического артрита [75]. Эффективность гуселькумаба не зависела от ранее проводившейся системной, в том числе биологической, терапии. Лечение гуселькумабом приводило к более выраженному улучшению псориатического поражения волосистой части головы, ногтевых пластин, ладоней и/или подошв по сравнению с адалимумабом к 48-й неделе от начала терапии [71, 77].

Не требуется коррекции дозы гуселькумаба в случае его назначения пожилым пациентам или в зависимости от массы тела [75, 78].

Показано, что гуселькумаб является эффективным средством терапии больных псориазом при его назначении больным, которым была недостаточно эффективна терапия другими биологическими препаратами. На 28-й неделе исследования VOYAGE 2 терапию гуселькумабом начали 112 пациентов, получавших перед этим лечение адалимумабом и не достигших

Таблица 2. Результаты терапии больных обыкновенным псориазом гуселькумабом, адалимумабом и секукинумабом в исследованиях VOYAGE 1 и ECLIPSE. Оценка на 48-й неделе терапии [71, 76]

Table 2. The results of treating patients with ordinary psoriasis using guselkumab, adalimumab and secukinumab in the studies VOYAGE 1 and ECLIPSE. Evaluation at week 48 of therapy [71, 76]

	VOYAGE 1		ECLIPSE	
	гуселькумаб (n = 329)	адалимумаб (n = 334)	гуселькумаб (n = 534)	секукинумаб (n = 514)
PASI 75	289 (87,8 %)*	209 (62,6 %)	452 (85 %)	412 (80 %)
PASI 90	251 (76,3 %)*	160 (47,9 %)	451 (84 %) <sup>†</sup>	360 (70 %)
PASI 100	156 (47,4 %)*	78 (23,4 %)	311 (58 %)	249 (48 %)
IGA 0/1	265 (80,5 %)*	185 (55,4 %)	454 (85 %)	385 (75 %)
IGA 0	166 (50,5 %)*	86 (25,7 %)	332 (62 %)	259 (50 %)

Примечание: \* — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших терапию адалимумабом ( $p < 0,001$ ); <sup>†</sup> — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших терапию секукинумабом ( $p < 0,001$ ).

Note: \* — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving placebo ( $p < 0,001$ ); <sup>†</sup> — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving adalimumab therapy ( $p < 0,001$ ).

ответа PASI 90. Последняя инъекция адалимумаба этим пациентам была проведена за 5 недель до первой инъекции гуселькумаба. На 48-й неделе исследования 66,1 и 28,6 % из них, получая терапию гуселькумабом, достигли ответа PASI 90 и PASI 100 соответственно [72]. В ходе дополнительного анализа данных исследования VOYAGE 1 было показано, что у пациентов с недостаточным ответом на лечение адалимумабом достижение ответа PASI 90 и PASI 100 к неделе 100 отмечалось у 73 и 42 % соответственно после их переключения на гуселькумаб на неделе 52 [79]. Долгосрочное трехлетнее наблюдение за пациентами в рамках исследования VOYAGE 1 показало, что терапия гуселькумабом характеризуется стойким удержанием достигнутого эффекта: 97,4 и 84,0 % пациентов удерживали PASI 90 или PASI 100 в течение 156 недель соответственно [80].

Результаты проведенных исследований VOYAGE 1 и 2, NAVIGATE и ECLIPSE позволяют сравнить эффективность блокатора субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаба и других генно-инженерных биологических препаратов — блокатором ФНО- $\alpha$  адалимумабом или блокатором субъединицы p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, устекинумабом, блокатором ИЛ-17А секукиумабом.

В результате исследований VOYAGE 1 и 2 обнаружено, что число больных, достигших ответа PASI 90, было больше в группе больных, получавших терапию гуселькумабом, чем в группе больных, которым проводили лечение адалимумабом, начиная с 8-й недели лечения, и эта разница достигла максимума примерно на 20-й неделе терапии (VOYAGE 1 и 2) и сохранялась на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) [71, 72].

В исследовании NAVIGATE изучалась безопасность и эффективность гуселькумаба для пациентов, у которых была неэффективной терапия устекинумабом [73]. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 сначала 871 пациент получал открытое лечение устекинумабом (антитела к субъединице p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23) (45 мг или 90 мг) в недели 0 и 4. Затем на 16-й неделе исследования 268 пациентов с недостаточным ответом на терапию устекинумабом [глобальная оценка (IGA)  $\geq 2$ ] были рандомизированы, в результате чего они случайным образом распределялись в две группы. Первая группа больных с отсутствием эффекта от терапии устекинумабом начала терапию гуселькумабом в дозе 100 мг подкожно. Вторая группа больных продолжила открытое лечение устекинумабом.

Первичной конечной точкой в исследовании NAVIGATE было количество визитов на протяжении от 28-й до 40-й недели, на которых у рандомизированных пациентов было достигнуто значение IGA 0/1 и улучшение IGA по меньшей мере на 2 балла (начиная с 16-й недели). Число таких визитов было значительно больше в группе больных, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с рандомизированной группой больных, получавших терапию устекинумабом (1,5 и 0,7 визита соответственно;  $p < 0,001$ ). Кроме того, начиная с 28-й до 40-й недели у пациентов, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с пациентами, которым была продолжена терапия устекинумабом, было отмечено достоверно больше среднее количество визитов, на которых регистрировалось улучшение, соответствующее PASI 90 (2,2 против 1,1 визита), или значение IGA, равное 0 (0,9 против 0,4) ( $p \leq 0,001$ ) [73]. Раз-

личия в частоте ответов на терапию между пациентами, получавшими терапию гуселькумабом и устекинумабом, отмечались уже через 4 недели после рандомизации (11,1 и 9,0 % соответственно) и достигли максимума через 24 недели после рандомизации. Значительно большая доля пациентов, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с устекинумабом достигла PASI 90 (51,1 % против 24,1 %;  $p < 0,001$ ) и PASI 100 (20 % против 7,5 %;  $p = 0,003$ ) на 52-й неделе [73].

Оценена длительность сохранения эффекта терапии после прекращения лечения. На 48-й неделе исследования VOYAGE 2 улучшение состояния, соответствующее PASI 90, было отмечено у 89 % пациентов, получавших поддерживающее лечение гуселькумабом, по сравнению с 37 % пациентов, которые прекратили лечение на 28-й неделе исследования ( $p < 0,001$ ). Медиана времени до потери ответа PASI 90 составляла 15,2 недели [72]. Через 12 недель после возобновления терапии гуселькумабом восстановление ответа PASI 90 отмечалось у 67,5 % пациентов, через 20 недель доля пациентов, достигших PASI 90, возросла до 82,3 % [81].

### Безопасность терапии

Терапия гуселькумабом, как правило, хорошо переносилась взрослыми больными бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести [71–73]. Это подтвердил объединенный анализ результатов исследований VOYAGE через 100 недель наблюдения, показавший, что частота развития нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, серьезных инфекций, злокачественных новообразований, основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (смерть от заболевания сердца, инфаркт, инсульт) была сопоставимой в группах больных, получавших гуселькумаб, адалимумаб и плацебо [82].

Нежелательные явления, регистрировавшиеся у больных, получавших терапию гуселькумабом, как правило, имели легкую степень тяжести и не требовали прекращения лечения. Как указывают Т. Wechter и соавт. (2018), в каждом из клинических исследований менее 3 % пациентов, получавших гуселькумаб, прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений, а серьезные нежелательные явления зарегистрированы менее чем у 7 % пациентов [83]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными более чем у 1 % больных, получавших гуселькумаб, были назофарингит и другие инфекции верхних дыхательных путей (12,9 %), головная боль (4,6 %), реакции в местах инъекций в виде эритемы или гематомы (3,2 %), артралгии (2,7 %), артериальная гипертензия (2,4 %), диарея (1,6 %), зуд (1,6 %), боли в спине (1,2 %), кашель (1,2 %), утомляемость (1,1 %), гастроэнтерит (1,1 %) [82]. Инфекция вирусом простого герпеса была отмечена у 1 % больных, получавших лечение гуселькумабом, также у 1 % больных, которым проводили терапию гуселькумабом, зарегистрированы грибковые инфекции гладкой кожи [84]. Серьезные нежелательные явления имели место у 2 и 1 % пациентов в группах получавших гуселькумаб и плацебо (в расчете 6,3 и 4,7 события у 100 пациентов за год наблюдения соответственно) [84].

Ни в одном из исследований у пациентов, получавших терапию гуселькумабом, не было отмечено случаев развития каких-либо оппортунистических инфекций, активации туберкулезной инфекции или развития

реакций гиперчувствительности, а у 105 пациентов с латентным туберкулезом, которым одновременно было назначено как профилактическое лечение туберкулеза, так и терапия гуселькумабом, реактивация туберкулеза не наблюдалась [83].

При проведении объединенного анализа безопасности исследований VOYAGE была оценена частота развития нежелательных явлений терапии гуселькумабом или адалимумабом в течение 52 недель из расчета числа событий, развивающихся у 100 пациентов, получающих терапию в течение 1 года. Результаты анализа показали, что во время лечения гуселькумабом наблюдалось всего 262,45 нежелательного явления у 100 пациентов за 1 год терапии, а во время терапии адалимумабом было отмечено 328,28 нежелательного явления у 100 пациентов за 1 год лечения. Число зарегистрированных серьезных нежелательных явлений составило 6,20 у 100 пациентов, получавших в течение 1 года терапию гуселькумабом, и 7,77 у 100 пациентов, получавших в течение 1 года терапию адалимумабом. Число зарегистрированных инфекций, расцененных как серьезные, составило 1,22 у 100 пациентов за 1 год лечения гуселькумабом и 1,79 у 100 пациентов за 1 год — адалимумабом. Было также рассчитано, что число выявленных во время исследований злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи, составило 0,28/100 пациентов за год терапии гуселькумабом и 0,40/100 пациентов за год терапии адалимумабом. Немеланомный рак кожи выявлялся в исследованиях у 0,56/100 пациентов за год терапии гуселькумабом и у 0,40/100 пациентов за год терапии адалимумабом. Основные сердечно-сосудистые нежелательные явления наблюдались у 0,47/100 пациентов за 1 год лечения гуселькумабом и у 0,40/100 пациентов за 1 год терапии адалимумабом [82].

Увеличение длительности терапии гуселькумабом не приводило к повышению частоты развития нежелательных явлений. При длительности терапии гуселькумабом 100 недель частота развития нежелательных

явлений составляла 210,41/100 пациентов в год, серьезных нежелательных явлений — 6,29/100 пациентов в год, серьезных инфекций — 1,06/100 пациентов в год, злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи, — 0,38/100 пациентов в год, основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений — 0,38/100 пациентов в год [82].

На протяжении клинических исследований 2-й и 3-й фаз, в которых изучалась иммуногенность гуселькумаба, доля пациентов, у которых были выявлены антитела к гуселькумабу, составляла от 4 до 9 %. Антитела к гуселькумабу, как правило, присутствовали в низких титрах. Нейтрализующие антитела были обнаружены у 0,4 % из всех 1730 больных, получавших терапию гуселькумабом по данным объединенного анализа. Эти антитела не влияли на эффективность лечения или на частоту развития реакций в месте инъекции [71–73].

### Заключение

Таким образом, первый специфический ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб показал высокую эффективность и безопасность терапии больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести в дозе 100 мг подкожно. Помимо высокого уровня терапевтического ответа, клинические исследования эффективности и безопасности гуселькумаба показали и другие ожидаемые свойства лекарственных препаратов из группы ингибиторов ИЛ-23. Терапевтический ответ на лечение гуселькумабом сохраняется с течением времени. Сравнительные исследования показали, что терапевтическая эффективность блокады ИЛ-23 гуселькумабом при псориазе выше по сравнению с блокадой ФНО- $\alpha$ , субъединицы р40 ИЛ-12 или ИЛ-17. После прекращения терапии отмечается длительная ремиссия (или медленная потеря ответа PASI 90), а при возобновлении лечения после рецидива у большинства пациентов отмечается восстановление ответа PASI 90. Препарат характеризуется отличным профилем безопасности. ■

## Литература/References

- Helmick C. G., Lee-Han H., Hirsch S. C. et al. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Prev Med.* 2014;47(1):37–45.
- Бакулев А. Л., Фитилева Т. В., Новодержкина Е. А. и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(3):67–76. [Bakulev A. L., Fitileva T. V., Novodezherkina E. A. et al. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(3):67–76. (In Russ.)]
- Кубанов А. А., Богданова Е. В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):8–23. [Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. *Results of 2018. Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):8–23. (In Russ.)]
- Khawaja A. R., Bokhari S. M., Tariq R. et al. Disease severity, quality of life, and psychiatric morbidity in patients with psoriasis with reference to sociodemographic, lifestyle, and clinical variables: a prospective, cross-sectional study from Lahore, Pakistan. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2015;17(3). DOI: 10.4088/PCC.14m01629
- Mattei P. L., Corey K. C., Kimball A. B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):333–337.
- Barankin B., DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician.* 2002;48:712–716.
- Kimball A. B., Jacobson C., Weiss S. et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):383–392.
- Basavaraj K. H., Navya M. A., Rashmi R. Relevance of psychiatry in dermatology: present concepts. *Indian J Psychiatry.* 2010;52(3):270–275.
- Vardy D., Besser A., Amir M. et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):736–742.



10. Schmid-Ott G. Future trends in psychodermatological psoriasis research: somatopsychic or psychosomatic focus? *Dermatol Psychosom.* 2003;4(3):129–130.
11. Schmid-Ott G., Künsebeck H. W., Jäger B. et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm-Venereol.* 2005;85(1):27–32.
12. Schmid-Ott G., Schallmayer S., Calliess I. T. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):547–554.
13. Kurd S. K., Troxel A. B., Crits-Christoph P. et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):891–895.
14. Weiss S. C., Kimball A. B., Liewehr D. J. et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):512–518.
15. Mattoo S. K., Handa S., Kaur I. et al. Psychiatric morbidity in psoriasis: prevalence and correlates in India. *Ger J Psychiatry.* 2005;8:17–22.
16. Russo P. A., Ilchef R., Cooper A. J. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):155–159. Quiz 160–161.
17. Sharma S., Bassi R., Singh A. A comparative study of depression and anxiety in psoriasis and other chronic skin diseases. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2011;21(4):235–240.
18. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J. M. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1031–1042.
19. Oliveira M. F., Rocha B. O., Duarte G. V. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9–20.
20. Langan S. M., Seminara N. M., Shin D. B. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 1):556–562.
21. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:393–403.
22. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377–390.
23. Gelfand J. M., Troxel A. B., Lewis J. D. et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–1499.
24. Armstrong E. J., Harskamp C. T., Armstrong A. W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
25. Samarasekera E. J., Neilson J. M., Warren R. B. et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2340–2346.
26. Abuabara K., Azfar R. S., Shin D. B. et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586–592.
27. Svedbom A., Dalen J., Mamolo C. et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta DermVenereol.* 2015;95(7):809–815.
28. Lew W., Bowcock A. M., Krueger J. G. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004;25:295–305.
29. Austin L. M., Ozawa M., Kikuchi T. et al. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* 1999;113:752–759.
30. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R. et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111:1053–1057.
31. Brembilla N. C., Senra L., Boehncke W.-H., The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol.* 2018 Aug 2;9:1682.
32. Lin A. M., Rubin C. J., Khandpur R. et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187:490–500.
33. Schön M. P., Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol.* 2018 Jun 15;9:1323.
34. Lowes M. A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207–1211.
35. Haider A. S., Lowes M. A., Suarez-Farinas M. et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008;180:1913–1920.
36. Lowes M. A., Russell C. B., Martin D. A. et al. The IL-23/Th17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013;34:174–181.
37. Zaba L. C., Cardinale I., Gilleaudeau P. et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204:3183–3194.
38. Kryczek I., Bruce A.T., Gudjonsson J. E. et al. Induction of IL-171 T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol.* 2008;181:4733–4741.
39. Kagami S., Rizzo H. L., Lee J. J. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1373–1383.
40. Zhang L., Yang X. Q., Cheng J. et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(1) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin Immunol.* 2010;135:108–117.
41. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653.
42. Hawkes J. E., Yan B. Y., Chan T. C., Krueger J. G. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613.
43. Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007;8(4):345–350.
44. Raychaudhuri S. P. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44(2):183–193.
45. Wang X., Wei Y., Xiao H. et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol.* 2016;46(6):1343–1350.
46. Vignali D. A., Kuchroo V. K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13(8):722–728.
47. Oppmann B., Lesley R., Blom B. et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13:715–725.
48. Krueger J. G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii30–36.
49. Nograles K. E., Davidovici B., Krueger J. G. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:3–9.
50. Yawalkar N., Tschanner G. G., Hunger R. E., Hassan A.S. Increased expression of IL-12p70 and IL-23 by multiple dendritic cell and macrophage subsets in plaque psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2009;54:99–105.
51. Gordon K. B., Duffin K. C., Bissonnette R. et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(2):136–144.
52. di Cesare A., di Meglio P., Nestle F. O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350.
53. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:900–911.
54. Zúñiga L. A., Jain R., Haines C., Cua D. J. Th17 cell development: from the cradle to the grave. *Immunol Rev.* 2013;252(1):78–88.
55. Gaffen S. L., Jain R., Garg A. V., Cua D. J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600.

56. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M. H. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278:1910–1914.
57. Ferber I. A., Brocke S., Taylor-Edwards C. et al. Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Immunol.* 1996;156:5–7.
58. Langrish C. L., Chen Y., Blumenschein W. M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:233–240.
59. Chan T. C., Hawkes J. E., Krueger J. G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–119.
60. Yang L., Li B., Dang E. et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):85–92.
61. Bovenschen H. J., van de Kerkhof P. C., van Erp P. E. et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1853–1860.
62. Lee E., Trepicchio W. L., Oestreicher J. L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199:125–130.
63. Michalak-Stoma A., Bartosińska J., Kowal M. et al. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers.* 2013;35(6):625–631.
64. Lupardus P. J., Garcia K. C. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol.* 2008;382(4):931–941.
65. Chan J. R., Blumenschein W., Murphy E. et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203:2577–2587.
66. Piskin G., Sylva-Steenland R. M., Bos J. D., Teunissen M. B. *In vitro* and *in situ* expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176:1908–1915.
67. Kulig P., Musiol S., Freiburger S. N. et al. IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat Commun.* 2016 Nov 28;7:13466.
68. Sofen H., Smith S., Matheson R. T. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032–1040.
69. Mylly S., Grine L., Speeckaert R. et al. 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):625–637.
70. Gooderham M. J., Papp K. A., Lynde C. W. Shifting the focus — the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1111–1119.
71. Blauvelt A., Papp K. A., Griffiths C. E. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405–417.
72. Reich K., Armstrong A. W., Foley P. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418–431.
73. Langley R. G., Tsai T.-F., Flavin S. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:114–123.
74. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H. et al. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol.* 2018;45:1053–1062.
75. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(6):589–597.
76. Reich K., Armstrong A. W., Langley R. W. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839.
77. Foley P., Gordon K., Griffiths C. E. et al. Efficacy of guselkumab compared with adalimumab and placebo for psoriasis in specific body regions: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2018;154:676–683.
78. Hu C., Yao Z., Chen Y. et al. A comprehensive evaluation of exposure-response relationships in clinical trials: application to support guselkumab dose selection for patients with psoriasis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45:523–535.
79. Griffiths C. E., Radtke M. A., Youn S. W. Clinical Response after Guselkumab Treatment among Adalimumab PASI 90 Non-responders: Results from the VOYAGE 1 and 2 Trials. Poster P6858 presented at EADV Congress 2019, Madrid.
80. Griffiths C. E., Papp K. A., Song M. et al. Maintenance of response with guselkumab for up to 3 years' treatment in the phase 3 VOYAGE 1 trial of patients with plaque psoriasis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2018;2:S90. <https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/487> (accessed 16.12.2019).
81. Gordon K. B., Armstrong A. W., Foley P. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(12):2437–2446.
82. Reich K., Papp K. A., Armstrong A. W. et al. Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1039–1049.
83. Wechter T., Cline A., Feldman S. R. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1489–1497.
84. Al-Salama Z. T., Scott L. J. Guselkumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:907–918.

---

## Информация об авторе

**Вадим Викторович Чикин** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [chikin@cnikvi.ru](mailto:chikin@cnikvi.ru)

---

## Information about the author

**Vadim V. Chikin** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: [chikin@cnikvi.ru](mailto:chikin@cnikvi.ru)