

## ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПСОРИАЗА. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ, ДЖ.Ф. НИКОЛАС, Л. ПЬЮИГ, ДЖ. ПРИНЦ, О.Р. КАТУНИНА,  
Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

### Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotherapy

A.A. KUBANOVA, A.A. KUBANOV, J.F. NIKOLAS, L. PUIG, J. PRINCE, O.R. KATUNINA, L.F. ZNAMENSKAYA

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор  
А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

Дж.Ф. Николас — Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований, подразделение 503 (INSERM U 503 — Institut De la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 503), Федеральный исследовательский институт (IFR — Institut Fédératif de Recherche) № 128 и Служба клинической иммунологии и аллергологии, Лион-Сюд, Франция

Л. Пьюиг — Больница Creu i Sant Pau, дерматологическое отделение, Барселона, Испания

Дж. Принц — Факультет дерматологии, Университет имени Людвига Максимилиана, Мюнхен, Германия

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», к.м.н.

Псориаз — хроническое заболевание кожи, которым согласно данным многочисленных исследований страдает около 2% населения. Псориаз значительно снижает качество жизни, а сопутствующая патология, такая как метаболические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и депрессивные состояния, сокращает продолжительность жизни больных псориазом. В настоящее время достигнут значительный прогресс как в понимании механизмов заболевания и поиске новых способов лечения, так и в стандартизации оценки тяжести заболевания.

Современные научные данные указывают на то, что псориаз является иммунозависимым заболеванием с генетической предрасположенностью к его развитию. Важную роль в развитии псориаза играют дендритные клетки и активированные Т-лимфоциты, взаимодействие которых запускает ряд механизмов, приводящих в конечном итоге к развитию воспалительного процесса и формированию псориазных поражений кожи. Посредниками в данных механизмах выступают секретируемые иммунокомпетентными клетками цитокины, такие как IL-12, IL-23, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Новейший терапевтический подход к лечению псориаза состоит в создании и введении в организм больного специфических моноклональных антител к патогенетически значимым цитокинам. В настоящее время существуют препараты, успешно блокирующие развитие псориазных поражений кожи путем специфического связывания цитокинов IL-12, IL-23 и TNF- $\alpha$ . Препараты, названные устекинумаб и АВТ-874, подтвердили свою терапевтическую активность в отношении псориаза во 2-й и 3-й фазах клинических исследований. Препарат устекинумаб в ходе данных исследований также продемонстрировал сравнимый с плацебо профиль безопасности. Установлено, что с высокой интенсивностью ответа больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный ТТ генотип гена TNF-R-II в 676-м положении и высокий уровень IL10 в сыворотке крови (> 2,7 пг/мл); с ослабленным ответом или отсутствием ответа на лечение препаратом инфликсимаб ассоциировался гомозиготный GG генотип гена TNF-R-II в 676-м положении и низкий уровень IL10 в сыворотке крови (< 1,0 пг/мл). Полученные результаты послужили основанием для разработки метода прогнозирования эффективности лечения больных псориазом генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб.

Получены пилотные результаты, свидетельствующие о возможной взаимосвязи между составом протеома кожи и терапевтическим ответом больного псориазом на лечение препаратом инфликсимаб.

*Ключевые слова:* псориаз, патогенез, IL-12, IL-23, Th1, Th17, устекинумаб.

Psoriasis is a chronic skin disease – according to numerous studies, about 2% of the population suffer from it. Psoriasis degrades the life quality, and such concomitant pathologies as metabolic disorders, cardiovascular diseases and depression shorten the life expectancy of psoriasis patients. Substantial progress has been achieved today in understanding the mechanisms of the disease, searching for new treatment techniques and standardizing the disease severity.

According to the recent studies, psoriasis belongs to immune-dependent diseases with genetic predisposition to its development. Dendritic cells and T lymphocytes play an important part in psoriasis development. Their interaction launches a number of mechanisms ultimately leading to the inflammatory process development and formation of psoriatic skin affections. Such cytokines as IL-12, IL-23, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  secreted by immunocompetent cells serve as mediators during such processes. An advanced therapeutic approach to the treatment of psoriasis means creating pathogenetically important cytokine specific monoclonal antibodies and placing them into the body. Today there are drugs successfully blocking the development of psoriatic skin affections by means of specific binding of IL-12, IL-23 and TNF- $\alpha$  cytokines. Drugs called ustekinumab and ABT-874 confirmed their therapeutic activity with regard to psoriasis at Phases 2 and 3 of clinical trials. In the course of further trials, ustekinumab also demonstrated a safety profile comparable to that of placebo.

*Key words:* psoriasis, pathogenesis, IL-12, IL-23, Th1, Th17, ustekinumab, ABT-874.

### Проблема псориаза и неудовлетворенные потребности больных

Псориаз — хроническое заболевание, поражающее значительную часть населения земного шара. Этим недугом страдает около 2 % жителей России, Западной Европы и США [37, 43, 70, 93, 109].

Псориаз редко представляет угрозу для жизни, однако, вне всякого сомнения, становится причиной значительного снижения ее качества [56, 60, 103, 104], что в свою очередь негативно сказывается на социальной адаптации, возможностях выбора работы и карьерного роста [56, 104]. Кроме того, псориаз часто сопровождается стрессом, депрессией, тревогой и приводит к злоупотреблению психоактивными средствами [4, 21, 28, 34, 35, 46, 50, 60, 104, 107].

Пациенты, страдающие псориазом средней или тяжелой степени тяжести, имеют повышенный риск смертности в более молодом возрасте по сравнению с популяцией [39]. Причиной этого могут быть сопутствующие заболевания, такие как диабет 2-го типа, метаболический синдром, злокачественные новообразования [43]; существует также взаимосвязь между псориазом средней и тяжелой степени тяжести и сердечно-сосудистыми заболеваниями [38, 43].

### Оценка тяжести псориаза

Универсальных критериев для определения степени тяжести псориаза не существует, но часто ее оценивают по площади пораженной кожи. Национальный фонд псориаза (США) предлагает считать псориазом легкой степени тяжести поражение кожи менее 3 % поверхности тела, псориазом средней степени — поражение от 3 до 10 %, а тяжелой степени — поражение более 10 % всего кожного покрова. В руководстве Национального фонда псориаза по применению биологических препаратов, выпущенном Британской ассоциацией дерматологов, тяжелая степень псориаза определяется величиной индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс площади поражения и тяжести псориаза, превышающей 10, что соответствует поражению более 10% поверхности тела [92]. В руководстве по лечению псориаза, опубликованном Немецким дерматологическим обществом, индекс PASI > 10 соответствует псориазу умеренно тяжелой степени тяжести [75].

Однако с этими определениями не всегда можно согласиться. У некоторых пациентов с небольшой площадью поражения может быть диагностирована тяжелая форма псориаза, поскольку болезнь значительно ухудшает качество жизни, затрагивая повседневную физическую и социальную активность и психологические аспекты. Ярким примером является ладонно-подошвенный псориаз, при котором отмечается поражение кожи, занимающее менее 3 % поверхности тела, но при этом существенно страдает повседневная деятельность

человека. Для решения проблемы оценки тяжести псориаза некоторыми авторами предложено в качестве основного критерия использовать качество жизни. Это особенно важно для врачей, руководствующихся в работе нормативными требованиями, согласно которым выбор терапии зависит от тяжести заболевания [59].

В клинических исследованиях для оценки тяжести заболевания и реакции на лечение обычно используется несколько шкал. Наиболее широко применяется шкала оценки площади поражения и тяжести псориаза PASI. С ее помощью оцениваются выраженность эритемы, инфильтрации и шелушения пораженных участков кожи с учетом их площади, а также изменение этих показателей в процессе лечения [31]. Тем не менее оказалось, что результаты оценки по данной шкале плохо соотносятся с показателями качества жизни пациентов [56, 104]. Поскольку все больше врачей признает, что показатели качества жизни важны для оценки эффективности лечения, расширяется спектр инструментов их оценки: дерматологический индекс качества жизни (DLQI — Dermatology Life Quality Index), шкала оценки псориаза Национального фонда псориаза (NPF-PS — The National Psoriasis Foundation Psoriasis Scale), анкета для оценки качества жизни больных с кожными заболеваниями Skindex [15, 30, 32]. В клинических исследованиях чаще всего используется индекс DLQI [31].

### Патогенез псориаза

По мнению многих исследователей, псориаз относится к заболеваниям, связанным исключительно с повышенной пролиферацией кератиноцитов, а воспаление и инфильтрация кожи иммунными клетками считались явлениями второго плана. Однако современные данные указывают на то, что псориаз является прежде всего иммунозависимым заболеванием [43].

Важную роль в развитии псориаза играет генетическая предрасположенность. В сочетании с факторами внешней среды она может спровоцировать аутоиммунную реакцию [43, 61]. Исследования распространенности заболевания внутри семей, а также конкордантности у близнецов выявили значительное влияние генетического фактора на развитие псориаза [29, 70]. Более поздние исследования обнаружили локусы генов, ассоциированных с псориазом, которые указывают на центральную роль иммунной системы в развитии псориаза [68]. В частности, при сканировании геномных сцеплений постоянно определялся один локус в главном комплексе гистосовместимости (MHC — major histocompatibility complex), известный как *PSORS1*, как участок, отвечающий примерно за 50 % генетической предрасположенности к псориазу [97]. Аллель *HLA-Cw6* в локусе *PSORS1* в значительной степени был ассоциирован с псориазом

[68, 95]. Кроме того, локусы предрасположенности к псориазу перекрываются с локусами, определяющими другие воспалительные заболевания (например болезнь Крона) [7, 23].

В различных исследованиях выявлено несколько групп факторов, провоцирующих развитие псориаза или усугубляющих его течение. К ним относятся вирусные или бактериальные инфекции, механические повреждения, применение некоторых лекарственных средств, курение и эмоциональный стресс [26, 45, 7, 87, 91, 94, 99]. Пораженные псориазом участки кожи характеризуются тремя основными гистологическими признаками: эпидермальной гиперплазией, сосудистой пролиферацией в коже и клеточной инфильтрацией. В коже неизменно обнаруживается инфильтрация дермы и эпидермиса Т-клетками в сочетании с повышенным количеством дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток [43]. Имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают главную роль дендритных клеток и Т-клеток в возникновении и поддержании «замкнутого круга» формирования псориазных бляшек. Этот круг бесконечен из-за постоянной активации иммунных клеток (рис. 1) [77].

Дендритные клетки являются составной частью иммунной системы кожи. Их основная роль заключается в обработке и презентации антигенов и выработке цитокинов. В псориазных очагах повышено количество определенных подтипов дендритных клеток (плазмацитоидных, CD11c+ и эпи-

дермальных дендритных клеток), которые более активно стимулируют пролиферацию Т-клеток, чем дендритные клетки кожи здоровых людей. Более того, известно, что секретируемые дендритными клетками цитокины (например, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  и ряд интерлейкинов: IL-12, IL-23, IL-15) являются важными факторами формирования псориазных папул [54].

Иммунопатогенез псориаза начинается с активации наивных Т-клеток дендритными антигенпрезентирующими клетками (АПК) [77]. Дендритные клетки презентуют антиген, связанный с молекулой главного комплекса гистосовместимости, Т-клетке, что представляет собой так называемый первый сигнал. Однако его самого по себе недостаточно для стимуляции наивных Т-клеток; требуется второй стимулирующий сигнал. Он формируется при взаимодействии специфических пар лигандов на поверхности В- и Т-клеток соответственно, например, пары ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1) и LFA-1 интегрин, гликопротеин LFA-3 и CD2-рецептор, B7 и CD28-рецептор [58]. После активации АПК Т-клетки могут дифференцироваться в один из множества подтипов. «Третий сигнал» обеспечивается цитокиновой средой в момент активации Т-клеток и влияет на образовавшуюся популяцию Т-клеток [19]. Считается, что при псориазе «третий сигнал» передается цитокинами IL-12 и IL-23 [36, 105].

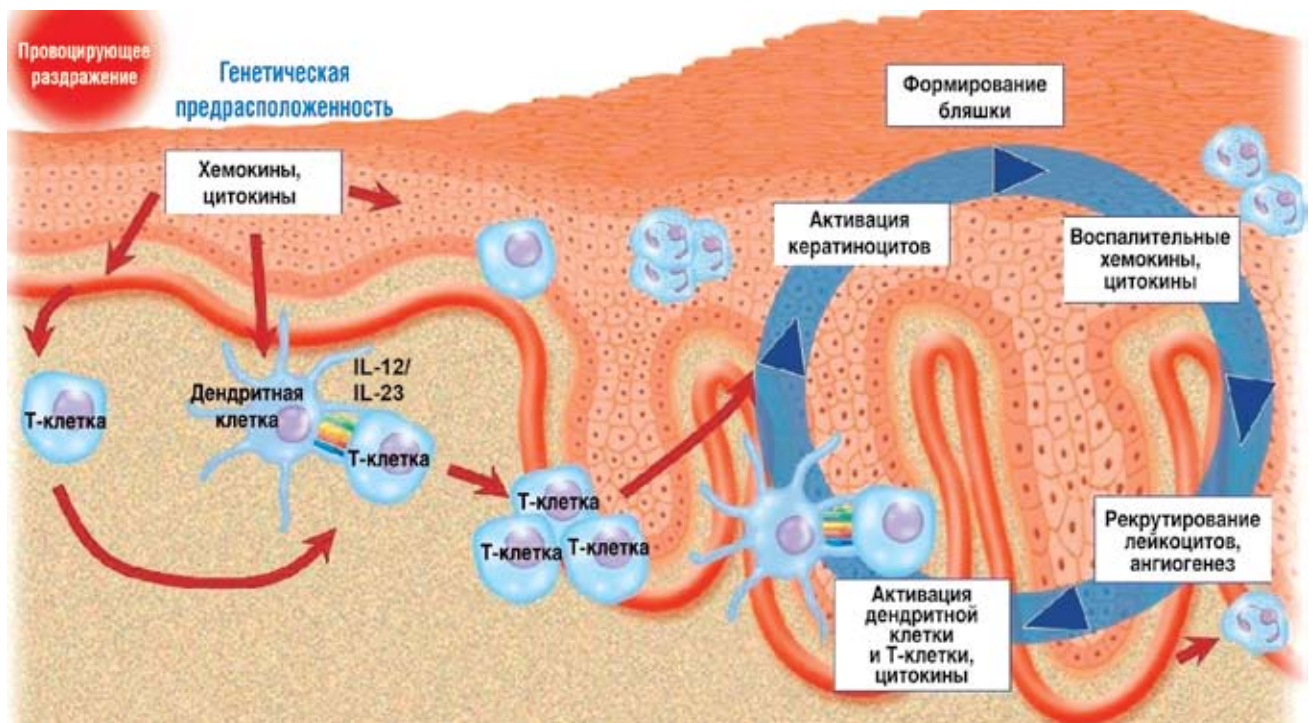


Рис. 1. Рабочая модель иммунопатогенеза псориаза

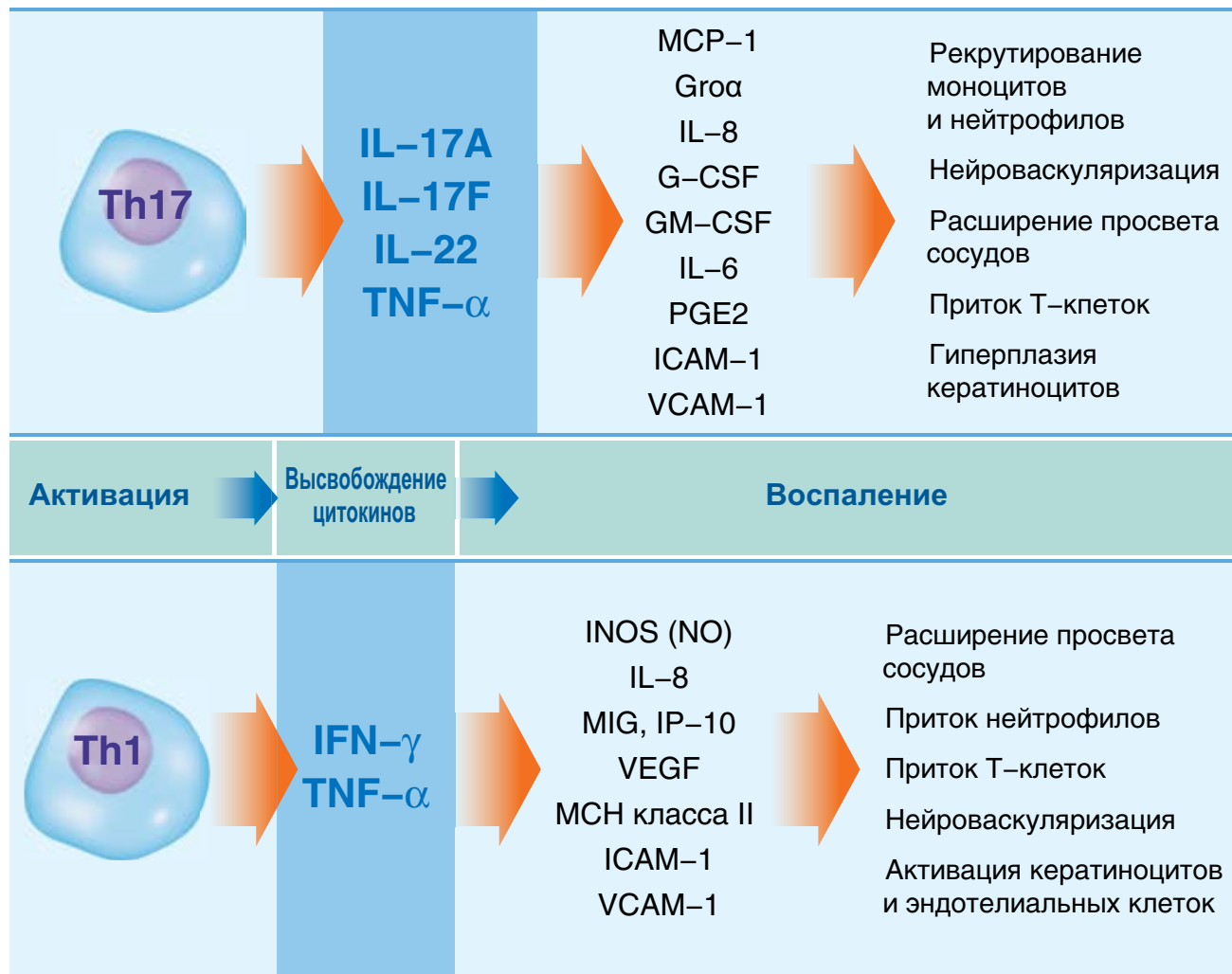
Одним из первых вопросов, к которому обратились исследователи, был вопрос о том, может ли нарушение содержания популяций Т-хелперов (Th) служить характеристикой псориаза. Классически клетки Th определяются как клетки Th1 либо Th2 типа. Клетки Th1 играют ключевую роль в клеточном иммунитете. Они реагируют на внутриклеточные патогены и бактериальные инфекции. Клетки Th2 стимулируют гуморальный иммунитет и необходимы для борьбы с паразитарными инфекциями [105]. Изучение цитокинов в псориатических папулах показало преобладание Th1 над Th2, а также наличие IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-2 (но не IL-4, IL-5 или IL-10) [77, 85, 102]. Это согласуется с фактом, что болезни Th2, такие как атопический дерматит, встречаются у больных псориазом гораздо реже, чем у пациентов контрольной группы [49]. Именно поэтому некоторое время псориаз был известен как «заболевание Th1».

Недавно был выявлен новый подтип Т-хелперов — Th17, который, скорее всего, играет важную роль в развитии псориаза и представляет собой новую мишень для терапии. Клетки Th17 были впервые обнаружены благодаря своей способности секретировать IL-17 и IL-22; их наличие обычно ассоциировано с развитием аутоиммунных заболеваний. По имеющимся данным, в псориатических очагах были выявлены дискретные популяции клеток Th1 и Th17 [72].

Цитокины клеток Th1 и Th17 стимулируют продукцию некоторых воспалительных медиаторов, которые способны через множество факторов влиять на патогенетический процесс и приводить к развитию и поддержанию воспаления в псориатических поражениях (табл. 1). IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , вырабатываемые клетками Th1, связываются с поверхностными клеточными рецепторами и активируют пути транскрипции STAT-1 и NF $\kappa$ B, приводя к возникно-

Таблица 1

Th1 и Th17 цитокины активируют воспалительные процессы в псориатической бляшке. [2, 18, 71, 106, 110].



вению ряда факторов, влияющих на инфильтрацию кожи лейкоцитами, ангиогенез и активацию кератиноцитов. Так, iNOS катализирует выработку окиси азота, которая стимулирует вазодилатацию, IL-8 стимулирует миграцию нейтрофилов, производные кератиноцитов MIG и IP-10 рекрутируют Т-клетки; VEGF является посредником ангиогенеза; молекулы МНС II класса участвуют в презентации антигенов Т-клеткам. Молекулы ICAM-1 и VCAM-1, синтезируемые эндотелиальными клетками, усиливают миграцию лейкоцитов в очаги псориазического поражения, связываясь с поверхностными молекулами лейкоцитов [71].

Клетки Th17 продуцируют фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и ряд интерлейкинов (IL-17A, IL-17F, IL-22). IL-17 стимулирует локальную продукцию хемокинов, других цитокинов и молекул адгезии; IL-8, MCP-1 и G $\alpha$  стимулируют инфильтрацию моноцитами и нейтрофилами; G-CSF и GM-CSF повышают выработку фагоцитов в костном мозге; IL-6 и PGE2 усиливают местную воспалительную реакцию; а ICAM-1 стимулирует ответ Т-клеток [2]. Установлено, что IL-22 регулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и при псориазе является посредником в развитии эпидермального акантоза через активацию пути STAT-3 [110].

В рабочей модели иммунопатогенеза псориаза активация кератиноцитов и их последующая гиперпролиферация завершают цикл событий, отвечающих за развитие и сохранение псориазических поражений (рис. 1). Активированные кератиноциты продуцируют хемокины и цитокины, включая IL-8, MCP-1, IP-10, IL-15, IL-18, MIP-3 $\alpha$  и MCP-4 [5], которые также стимулируют воспалительный процесс, привлечение лейкоцитов, а также способствуют нарушению функции самих кератиноцитов.

### Роль IL-12 и IL-23 в развитии псориаза

IL-12 и IL-23 принадлежат к небольшой группе гетеродимерных цитокинов и имеют общую субъединицу p40 (рис. 2). Рецептор IL-12 состоит из 2 цепей, IL12R $\beta$ 1 и IL-12R $\beta$ 2. Связывание IL-12 приводит к активации клеточных реакций, опосредованных STAT-4 путем. Рецептор IL-23 также состоит из 2 цепей [98]. Связывание IL-23 также активирует передачу сигнала через STAT-4, однако, судя по различиям в последующих каскадах реакций, можно предположить, что IL-23 в отличие от IL-12 может активировать другие гены [17].

IL-12 является сильным индуктором Th1-опосредованных иммунных ответов, включая индукцию выработки IFN- $\gamma$ , и необходим для оптимального развития Th1 [36, 98].

Продуцирование IL-12 дендритными клетками стимулируется главным образом CD40-CD40L связями между дендритными и Т-клетками и создает специфическое цитокиновое окружение, которое

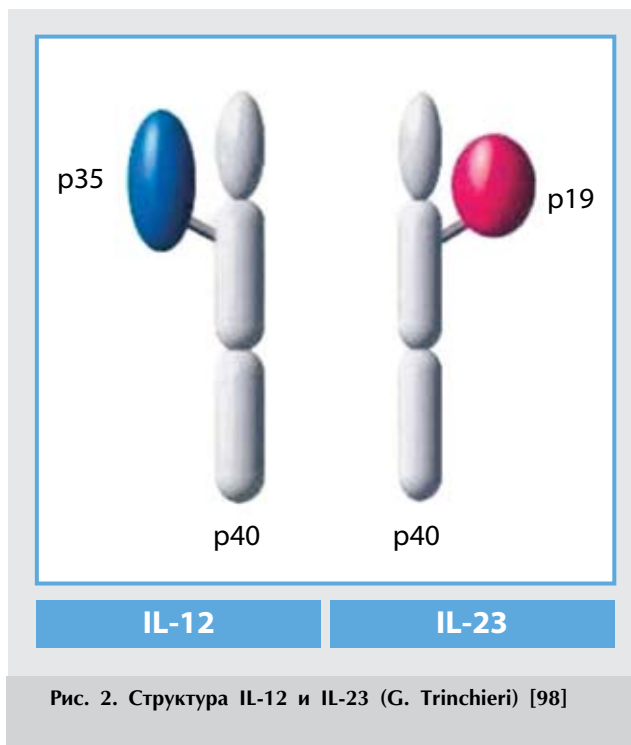


Рис. 2. Структура IL-12 и IL-23 (G. Trinchieri) [98]

выступает в качестве «третьего сигнала» при активации Т-клеток для их дальнейшей дифференцировки в Th1 и роста популяции [71]. В экспериментах на мышах IL-12 стимулировал патогенные Th1, связанные с образованием псориазоподобных очагов [52]. Обнаружено, что у человека содержание IL-12 *in situ* увеличено в пораженных псориазом участках кожи по сравнению с кожей здоровых лиц или непораженной кожей больных. На образцах, взятых при биопсии, отмечено различие в экспрессии двух субъединиц IL-12. Мессенджеры для p35-субъединицы в равной степени обнаруживались в здоровой, пораженной псориазом и непораженной псориазом коже, тогда как мРНК p40-субъединицы была представлена в значительной степени только в псориазических очагах [108].

В отличие от IL-12, стимуляция посредством IL-23 приводила к секреции Т-клетками IL-17 и IL-22 и, в меньшей степени, IFN- $\gamma$  [3, 110]. Эти находки позволили охарактеризовать Th17 как новую субпопуляцию клеток Т-хелперов, которая отличается от Th1 и Th2. Было показано, что наивные человеческие CD4<sup>+</sup> Т-клетки преобразуются в Th17-клетки в ответ на стимуляцию IL-23 или IL-1 $\beta$ ; при исследовании *in situ* эти клетки экспрессировали рецептор IL-23 [105].

В экспериментальных моделях на животных внутрикожное введение IL-23 приводило к развитию каскада реакций, в результате которых развивались эритема и эпидермальная гиперплазия с наличием паракератоза [14]. В ходе исследования поражен-

ной псориазом кожи, участков без поражений и кожи здорового человека была отмечена повышенная экспрессия IL-23 в псориазных очагах [84]. Активация обеих субъединиц (p19 и p40) происходит главным образом клетками кожи, в том числе дендритными клетками и моноцитами, что позволяет предположить более значимую роль IL-23, чем IL-12 [65] в развитии патологического процесса. Кроме того, клиническое улучшение клинической картины заболевания после успешного лечения сопровождается снижением уровня IL-23 [33].

Генетические исследования показали, что повышенный риск возникновения псориаза в значительной степени связан с полиморфизмами в аллелях гена *il12b*, кодирующего общую субъединицу IL-12 и IL-23 — p40, и гена *il23r*, который кодирует рецептор IL-23 [11, 12, 100]. Установлено, что у пациентов с предрасполагающим гаплотипом в аллелях *il12b* и *il23r* риск возникновения псориаза повышен; таким образом, можно предположить фундаментальное значение этих генов в патогенезе псориаза [12]. Анализ гена *il23r*, связанного также с болезнью Крона, у жителей севера Европы показал, что вариации данного гена в значительной степени ассоциированы с псориазом. Эти данные подтверждают патогенетическую значимость сигнального каскада IL-23 [11].

Таким образом, целый ряд экспериментальных и клинических исследований подтверждает важную роль IL-12 и IL-23 в патогенезе псориаза (через дифференцировку и клональную экспансию клеточных линий Th1 и Th17). Их структурная взаимосвязь представляет потенциально многообещающую и эффективную «мишень» для терапии.

### Современные методы лечения псориаза средней и тяжелой степени

Традиционное лечение больных псориазом включает наружные средства (кератолитические, кератопластические, кортикостероиды, препараты, содержащие аналоги витамина D<sub>3</sub>) [71], а также системную терапию. Средства для наружного применения используются преимущественно для лечения пациентов с незначительной площадью поражения. При распространенных формах псориаза основными средствами терапии остаются препараты системного действия (небиологические), к которым относятся ретиноиды, метотрексат, циклоспорин. Они продемонстрировали свою эффективность даже при тяжелых формах заболевания [51, 64]. Однако эти препараты вызывают ряд серьезных нежелательных явлений, таких как миелосупрессия, гепатотоксичность, нефротоксичность, иммуносупрессия и тератогенность, что ограничивает их долгосрочное применение (табл. 2) [73]. Кроме того, в ряде работ сообщается о высоком уровне неудовлетворенности пациентов традиционными схемами системного лечения [16, 23, 60, 78].

У некоторых пациентов, страдающих псориазом средней или тяжелой степени тяжести, отсутствует эффект при традиционном системном лечении и фототерапии или имеются противопоказания к ним. Для лечения этих пациентов приходится рассматривать возможность применения биологических агентов. Биологическая терапия обладает целенаправленной фармакологической активностью в отношении специфических молекулярных структур, ответственных за развитие псориаза. Одобрены на данный момент биологические препараты

Таблица 2

Аспекты безопасности традиционного (небиологического) системного лечения псориаза (Menter A., Grobiths C.E.) [73]

	Циклоспорин	Метотрексат	Пероральный ретиноид (Ацитретин)
Противопоказания	Нарушение функции почек, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, инфекции, сопутствующая терапия ультрафиолетовым излучением, каменноугольным дегтем; беременность или кормление грудью.	Беременность или кормление грудью, нарушение функции печени, алкоголизм, иммунодефициты, хроническая почечная недостаточность	Беременность или кормление грудью, планирование беременности или несистематическое применение надежных контрацептивов женщинами, способными к деторождению (во время лечения или в течение 3 лет после него), хронически повышенное содержание липидов в сыворотке крови, одновременное применение тетрациклина
Основное токсическое действие	Нефротоксичность, артериальная гипертензия, иммуносупрессия (повышенный риск инфекций и злокачественных новообразований)	Гибель или аномалии развития плода, миелосупрессия, гепатотоксичность, развитие пневмонии, стоматита	Гибель или аномалии развития плода, гепатотоксичность
Другие распространенные побочные эффекты	Избыточное оволосение, гиперплазия десен, расстройств желудочно-кишечного тракта, неврологические расстройства	Тошнота, анорексия, повышенная утомляемость, головные боли, алопеция	Выпадение волос, сухость губ, хейлит, сухость кожи, гиперлипидемия

для лечения больных псориазом можно разделить на две большие группы. К первой группе принадлежат препараты, механизм действия которых опосредован влиянием на провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$ , ко второй группе — препараты, воздействующие на Т-клетки. Инфликсимаб, этанерсепт и адалимумаб нейтрализуют TNF- $\alpha$  и/или блокируют его взаимодействие с рецепторами TNF- $\alpha$ . Эфализумаб и алефасепт (одобренные к применению в США и Швейцарии) снижают активацию Т-клеток и их миграцию в кожу [6, 90].

Эффективность биопрепаратов различна. Снижение индекса PASI на 75% (PASI 75) наблюдается у 80,4 % пациентов на 10-й неделе лечения инфликсимабом (в дозе 5 мг/кг) [53] и у 70,9 % пациентов на 16-й неделе лечения адалимумабом. Поскольку псориаз является хроническим рецидивирующим заболеванием, лечение которого может продолжаться много лет, для биопрепаратов чрезвычайно важна долговременная эффективность и безопасность.

При отсутствии клинических исследований по сравнению эффективности и безопасности различных биопрепаратов невозможно дать достоверную оценку сравнительной эффективности биопрепаратов [80]. Однако мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований препаратов алефасепт, эфализумаб, этанерсепт и инфликсимаб показал, что существуют очевидные различия в их эффективности (PASI 75) при длительности лечения 10—14 недель [9]. По сравнению с плацебо в порядке убывания эффективности препараты можно расположить следующим образом: инфликсимаб, эфализумаб, алефасепт. Результаты длительных исследований указывают на то, что улучшение, достигнутое с помощью препарата эфализумаб за 12—24 недели лечения, сохраняется до 60 недель при непрерывном лечении [80]. Показатель индекса PASI 75, достигнутый с помощью применения препарата этанерсепт в дозе 50 мг дважды в неделю, незначительно снижался, когда пациенты переходили на пониженную дозировку 25 мг дважды в неделю. Первоначально высокий показатель индекса PASI (PASI 75) для препарата инфликсимаб (у 80,4 % больных на 10-й неделе лечения) сохранялся до 24-й недели. Но при последующей инфузионной терапии каждые 8 недель PASI 75 к 50-й неделе наблюдался только у 60,5 % больных [80]. Показатель индекса PASI 75, достигнутый при режиме дозирования препарата адалимумаб в начальной дозе 80 мг, затем по 40 мг каждые 2 недели, сохранялся до 33-й недели непрерывного лечения. Однако у 28 % пациентов, прекративших лечение на 33-й неделе, к 52-й неделе наблюдения клиническая картина заболевания соответствовала исходному состоянию до начала терапии [74]. Эти данные могут быть объяснены выработкой нейтрализующих антител у некоторых пациентов [1, 41, 53, 74, 86].

Основными побочными эффектами при применении этих препаратов являются инфекции и злокачественные новообразования. Сообщается, что осложнения, связанные с инфекциями, обычно развиваются в первые 6 месяцев лечения [91]. О повышенной заболеваемости тяжелыми инфекциями, такими как туберкулез, сообщалось при применении препаратов инфликсимаб, этанерсепт и адалимумаб. У больных, получавших лечение препаратами инфликсимаб и адалимумаб, заболеваемость туберкулезом составила 71,5 случая на 100 000 пациентов [101]. С применением препаратов этанерсепт и инфликсимаб были связаны редкие случаи демиелинизирующих расстройств и острой сердечной недостаточности [1, 26, 53, 90, 92]. В нескольких отчетах был отмечен потенциальный риск развития лимфом, меланом и рака кожи у пациентов, получавших лечение ингибиторами TNF- $\alpha$  [74]. Отчеты об отдельных случаях показали, что лимфомы возникали во время курса терапии ингибиторами TNF- $\alpha$  и исчезали после прекращения лечения [74]. У больных ревматоидным артритом, получавших лечение ингибиторами TNF- $\alpha$ , мета-анализ выявил суммарное отношение рисков развития злокачественных новообразований, равное 3,3 (95 % доверительный интервал; 1,2—9,1) [8]. Отношение рисков развития злокачественных новообразований при лечении высокими дозами ингибиторов TNF- $\alpha$  составило 4,3 (95 % доверительный интервал; 1,6—11,8); при лечении низкими дозами этот показатель был равен 1,4 (95% доверительный интервал; 0,3—5,7). Масштабные обсервационные исследования больных ревматоидным артритом выявили повышенный риск развития немеланомного рака кожи (отношение рисков 1,5; 95 % доверительный интервал; 1,2—1,8) и тенденцию к повышенному риску развития меланомы (отношение рисков 2,3; 95 % доверительный интервал; 0,9—5,4) при использовании ингибиторов TNF- $\alpha$  [74].

В 2008 году в США FDA (Food and Drug Administration — Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) добавило строгое предупреждение к информации о препарате эфализумаб. Это произошло после того, как появились отчеты о случаях развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, длительно принимавших данный препарат [29]. Вслед за этим ЕМА (European Medical Association — Европейская медицинская ассоциация) рекомендовала отозвать регистрационное удостоверение препарата эфализумаб. Эксперты ЕМА заключили, что «положительный эффект препарата Раптивва больше не оправдывает рисков, связанных с опасностью развития ПМЛ у применявших его пациентов» [пресс-релиз ЕМА от 19 февраля 2009 года]. На основании полученной информации Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных

ных средств направил соответствующее письмо в Росздравнадзор с предложением принять административные меры, соответствующие современному состоянию вопроса о безопасности препарата Раптива. Регистрационное удостоверение на препарат Раптива отозвано приказом Росздравнадзора от 29.06.2009 № 5181-Пр/09.

### Терапия псориаза антителами к IL-12/IL-23

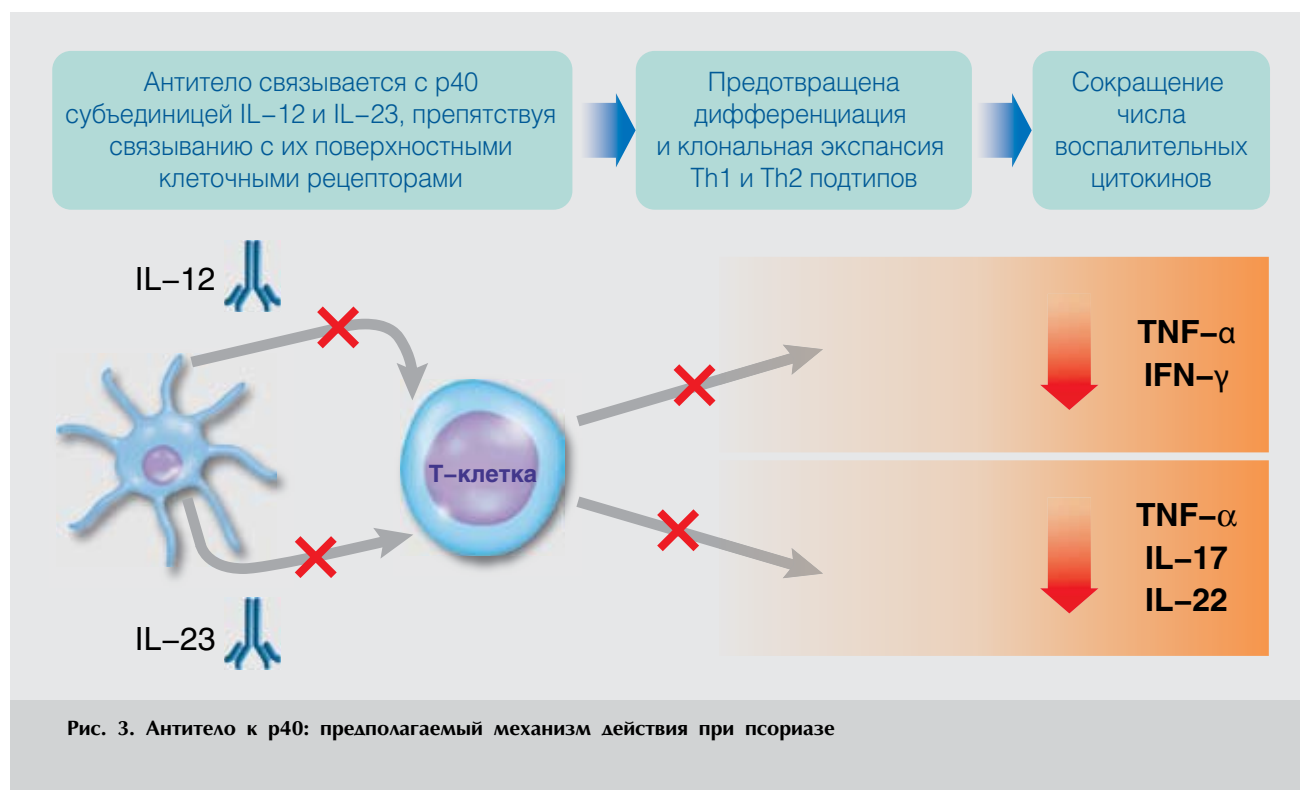
Новейший терапевтический подход к лечению больных псориазом состоит в подборе специфических антител к общей для IL-12 и IL-23 субъединице p40. Такой подход имеет свое обоснование. Антитела к субъединице p40 будут препятствовать взаимодействию IL-12 и IL-23 с поверхностными рецепторами Т-клеток. Отсутствие «третьего сигнала» IL-12/IL-23 при активации Т-клеток предотвратит формирование подтипов Th1 и Th17, что приведет к снижению секреции воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 и IL-22), разбивая тем самым «замкнутый круг» формирования псориазных бляшек (рис. 3).

Ранее на некоторых моделях животных была продемонстрирована возможность воздействия на IL-12/IL-23 для уменьшения проявлений псориаза и других Th1-опосредованных аутоиммунных заболеваний [96]. В эксперименте на модели псориаза у мышей введение антител к IL-12p40 успешно остановило развитие псориазоподобных поражений. Очевидно, этого удалось добиться путем снижения количества TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [52]. У приматов на модели

рассеянного склероза (заболевание, которое также расценивается как Th1-ассоциированное) применение антител к IL-12p40 привело к подавлению формирования неврологических нарушений и нейрпатологических изменений, включая ингибирование инфильтрации ЦНС Т-клетками и предотвращение экспрессии воспалительных медиаторов, таких как IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и MMP-9 [10].

В одном из первых клинических исследований с участием человека оценивались гистологические изменения и экспрессия мРНК цитокинов и хемокинов, а также клинический ответ на однократное применение анти-IL-12p40 у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза (с вовлечением  $\geq 3\%$  площади поверхности тела (BSA) [55, 96].

Был отмечен дозозависимый клинический ответ, при этом у двух третей пациентов отмечалось уменьшение величины индекса PASI  $\geq 75\%$  (высокий уровень ответа) между 8-й и 16-й неделями после лечения. Быстрое снижение экспрессии IFN- $\gamma$ , IL-8, IP-10 и MCP-1 было отмечено через 2 недели еще до гистологических изменений в коже и регистрации клинического ответа у больных. У всех пациентов существенно снизилось количество IL-12p40 и IL-23p19, а у пациентов с высоким уровнем ответа на лечение в отличие от пациентов с низким уровнем ответа (< 75% улучшения показателя индекса PASI) в биоптатах пораженной кожи выявлено значительное снижение уровня TNF- $\alpha$  и инфильтрирующих Т-клеток. Исходный уровень TNF- $\alpha$  в значи-





тельной степени коррелировал с клиническим улучшением на 16-й неделе.

В настоящее время проводятся клинические исследования двух человеческих моноклональных антител, воздействующих на p40 IL-12/IL-23: устекинумаба и АВТ-874. Программа клинического исследования устекинумаба находится на более поздней стадии, чем программа исследования АВТ-874. Уже опубликованы результаты двух крупномасштабных исследований 3-й фазы клинических испытаний препарата устекинумаб (PHOENIX I и PHOENIX II) и результаты 12-недельного сравнительного исследования с препаратом этанерсепт [42, 67, 81].

Среди больных псориазом тяжелой или средней степени тяжести было проведено исследование 2-й фазы клинических испытаний по определению дозировки препарата АВТ-874 [57]. После 12 недель лечения наблюдались дозозависимый клинический эффект и статистически значимое снижение величины индекса PASI 75 (снижение PASI 75 наблюдалось у 63%—93% пациентов) по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших АВТ-874, частота развития нежелательных явлений была значительно выше, чем у получавших плацебо. Такой результат был получен, главным образом, из-за возникновения местных реакций на инъекционное введение препарата. Наиболее часто встречались такие нежелательные явления, как назофарингит и другие инфекции верхних дыхательных путей. Ожидаются результаты 3-й фазы клинических испытаний для подтверждения эффективности и безопасности различных доз препарата АВТ-874.

Эффективность и безопасность препарата устекинумаб были оценены в ходе исследований PHOENIX I ( $n = 766$ ) и PHOENIX II ( $n = 1230$ ). Это двойные слепые, плацебо-контролируемые, многоцентровые исследования с участием больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести (площадь поражения тела  $\geq 10\%$ , индекс PASI  $\geq 12$ ). В исследовании PHOENIX I оценивались эффективность долгосрочного лечения (до 76 недель) и влияние прекращения лечения на 40-й неделе. Исследование PHOENIX II включало стадию увеличения курсовой дозы благодаря сокращению периода между введением препарата (с 28-й по 52-ю неделю) для тех больных, у которых был отмечен лишь частичный клинический ответ на первичное лечение. В обоих исследованиях также оценивались показатели качества жизни по шкале DLQI [67, 81].

В обоих исследованиях PHOENIX I и PHOENIX II исходные показатели тяжести заболевания были сходны по площади поражения кожи (BSA) (26—27 %) и индексу PASI (примерно 20). Псориатический артрит был диагностирован у 34 % и 25 % пациентов соответственно [67, 81].

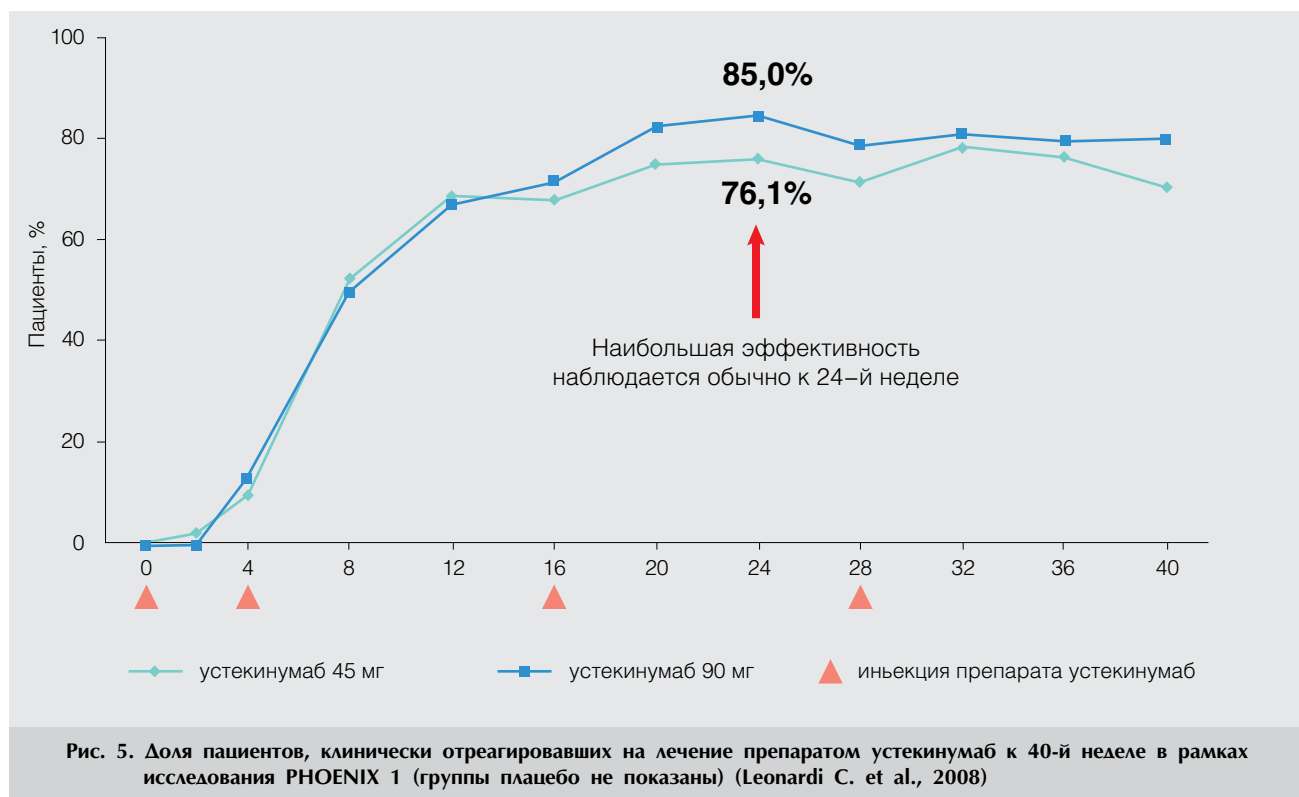
Клинические результаты двух исследований очень хорошо согласуются. Уменьшение величины

индекса PASI на 75% отмечалось на 12-й неделе лечения у 66—76% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 3—4% больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования эффективности препарата устекинумаб, оцененные в клиническом исследовании PHOENIX 1, были подтверждены данными, полученными в последующем исследовании PHOENIX 2. Количество пациентов с показателем индекса PASI 75 продолжало расти и на 28-й неделе составило 71 % (PHOENIX 1) и 70% (PHOENIX 2) при применении устекинумаба в дозе 45 мг и 79 % в обоих исследованиях при применении устекинумаба в дозе 90 мг. На 28-й неделе более чем у 90 % пациентов, получавших лечение устекинумабом, отмечено уменьшение величины индекса PASI на 50%. Примерно у 50 % пациентов достигнуто снижение индекса PASI на 90%. Более того, эффективность лечения сохранялась до 40-й недели (при введении препарата каждые 12 недель) (рис. 4) [81, 67].

Эффективное поддержание высокого показателя снижения индекса PASI до 76-й недели было продемонстрировано в ходе исследования PHOENIX I при введении препарата каждые 12 недель (рис. 5). На 76-й неделе у 82% пациентов в группе дозировки 45 мг и у 87% пациентов в группе дозировки 90 мг по-прежнему отмечен показатель снижения индекса PASI 75 [67].

В ходе обоих исследований 3-й фазы клинических испытаний препарат устекинумаб продемонстрировал сравнимый с плацебо профиль безопасности. До 12-й недели наиболее часто встречающимися (как минимум у 5 % пациентов в любой группе лечения) нежелательными явлениями были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головные и суставные боли. Эти явления наблюдались менее чем у 10 % пациентов. Число случаев в группах плацебо и устекинумаба было почти аналогичным. Частота возникновения нежелательных явлений, повлекших за собой исключение из исследования, была низкой во всех группах (0,9—1,0 % при применении устекинумаба; 2,0—2,4 % при применении плацебо). Тяжелые инфекции наблюдались у 1,2—1,6% пациентов в группах лечения устекинумабом и у 0,8—2,0 % пациентов в группах плацебо. Длительное лечение (до 76 недель) не выявило каких-либо проблем с безопасностью препарата. Антитела к устекинумабу были выявлены у 5,1% и 5,4% пациентов, получивших лечение, в исследованиях PHOENIX I и PHOENIX II соответственно. При этом наличие антител не было ассоциировано с потерей клинической эффективности у этих пациентов. Титр антител был низким, аллергических реакций не наблюдалось. Реакции в месте введения препарата наблюдались менее, чем у 1% пациентов, получивших лечение устекинумабом, и носили слабовыраженный характер [67, 81].



При лечении больных препаратом устекинумаб оценивалось также качество жизни больных. На начало исследования пациенты в RHOENIX I и RHOENIX II имели низкие показатели качества жизни (по шкале DLQI). Статистические различия в качестве жизни пациентов группы плацебо и группы устекинумаба стали заметны на 2-й неделе лечения. Клинически значимое улучшение показателей DLQI было отмечено на 12-й неделе лечения примерно у 77% пациентов, получавших устекинумаб, в сравнении с 21% пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ) [62].

### Заключение

Псориаз — хроническое заболевание, наличие которого часто имеет крайне негативное влияние на жизнь пациентов. В настоящее время существует потребность в эффективном долговременном лечении, которое было бы удобно в применении и безопасно при длительном использовании, что необходимо для повышения качества жизни пациентов. Современные исследования раскрыли патофизиологические механизмы развития псориаза. Результатом научных работ стало понимание роли многочисленных типов клеток-эффекторов и химических мессенджеров в развитии псориазных поражений. В частности, идентификация нового подтипа Т-хелперов, Th17 и выявление важнейшей роли IL-12 и IL-23 в воспалительном иммунном ответе открыли новые возможности для целенаправленной терапии. На данный момент существует несколько биологических препаратов для лечения псориаза. Все они имеют различную краткосрочную и долгосрочную эффективность. Последними клиническими исследованиями установлена существенная эффективность двух препаратов — антител к IL-12/IL-23 для лечения больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести. Применение нового терапевтического подхода в сочетании с оптимизацией дозирования позволяет снизить частоту введения препарата и открывает новые перспективы для лечения псориаза. Если в ходе продолжающихся исследований будут подтверждены благоприятные профили эффективности и безопасности биологических препаратов, они будут включены в клиническую практику, что позволит улучшить результаты терапии больных псориазом.

### Литература

- Adalimumab SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-en.pdf>. Accessed 13 Nov 2008.
- Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol.* 2002;71(1):1–8.
- 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;278:1910–4.
- Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE, et al. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *JEADV.* 2002;16:347–52.
- Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):581–8.
- Alefacept SPC. Available from [http://www.astellas.com/ca/en/derma\\_amevive\\_PM.html](http://www.astellas.com/ca/en/derma_amevive_PM.html). Accessed 27 Jan 2009
- Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:9979–84.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA.* 2006;295:2275–85.
- Brimhall AK, King LN, Liccardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:274–85.
- Brok HP, van Meurs M, Blezer E et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in common marmosets using an anti-IL-12p40 monoclonal antibody. *J Immunol.* 2002 Dec 1;169(11):6554–63.
- Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007;122(2):201–6.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007;80(2):273–90.
- Carrascosa JM, Pujol R, Daudén E, et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: phase II). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7):840–5.
- Chan JR, 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(12):2577–87.
- Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* 1997;133(11):1433–40.
- Christophers E, Griffiths CE, Gaitanis G, et al. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:921–5.
- Cordoba-Rodriguez R, Frucht DM. IL-23 and IL-27: new members of the growing family of IL-12-related cytokines with important implications for therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3(5):715–23.
- Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis.* 2007;10(3):149–66.
- Curtsinger JM, Schmidt CS, Mondino A, et al. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol.* 1999;162(6):3256–62.
- Data on file: C0743T09 Clinical Study, Centocor Inc.
- Davidsson S, Blomqvist K, Molin L, et al. Lifestyle of Nordic people with psoriasis. In *J Dermatol.* 2005;44:378–83.
- Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, et al. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(4):267–71.
- Dubertret L, Mrowietz U, Rank A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006;155:729–36.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006; 314:1461–3.
- Efalizumab SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-en.pdf>. Accessed 13 Nov 2008.
- Etanercept SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-en.pdf>. Accessed 13 Nov 2008.
- Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity: Koebner and 'reverse' Koebner reactions. *Br J Dermatol.* 1982;106(2):153–9.
- Farber EM, Nall L. Psoriasis and alcoholism. *Cutis.* 1994; 53:21–7.

29. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109(2):207–11.
30. Food and Drug Administration. FDA approves updated drug labelling for psoriasis drug Raptive: Safety concerns drove labelling changes. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01905.html>. Accessed 27 January 2009.
31. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii65–ii68.
32. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)<sup>3/4a</sup> simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19:210–6.
33. Fitch E, Harper E, Skorcheva I et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Dec;9(6):461–7.
34. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1580–4.
35. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, et al. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol.* 1997; 137(5):755–60.
36. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:495–521.
37. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537–41.
38. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–41.
39. Gelfand JM; Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–99.
40. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl II):ii14–ii17.
41. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(4):534–42.
42. Griffiths C, Strober B, van de Kerkhof PCM, et al. A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing Ustekinumab and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Poster presented at EADV, Sep 17-21 2008, Paris. Poster FP1336.
43. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263–71.
44. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):530–4.
45. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):535–46.
46. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846–50.
47. EMEA Press release. 19 Feb, 2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf>. Accessed 6 Mar 2009.
48. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13:450–6.
49. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32: 982–6.
50. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527–34.
51. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658–65.
52. Hong K, Chu A, Lüdvißsson BR, et al. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol.* 1999;162(12):7480–91.
53. Infliximab SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-en.pdf>. Accessed on 13 Nov 2008.
54. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007 Oct;299(8):359–66.
55. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2004;123(6):1037–44.
56. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(6):383–92.
57. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol.* 2008;144(2):200–7.
58. Kindt TJ, et al. *Immunology.* 6th ed. New York: WH Freeman; 2007.
59. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:281–5.
60. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):280–4.
61. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564–9.
62. Langley R, Lebwohl M, Krueger GG, et al. CNTO 1275 significantly improves quality of life in patients with psoriasis: Results from PHOENIX 2 (a phase III, randomized, controlled trial. Oral presentation. 21st World Congress of Dermatology, October 1–5, 2007, Buenos Aires, Argentina.
63. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(10):1725–34.
64. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125–30.
65. Leonardi C, et al. Poster presented at AAD, Feb 1-5 2008, San Antonio, Texas.
66. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665–74.
67. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun.* 2007;8(1):1–12.
68. Lomholt G. Psoriasis: Prevalence, spontaneous course and genetics. A census study of skin diseases on the Faroe Islands. Ph.D Thesis. Copenhagen, 1963.
69. Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population: A census study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull.* 1964;11(1):1–7.
70. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22(4):349–69, vii.
71. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207–11.
72. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):272–84.
73. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106–15.
74. Nast A, Kopp IB, Augustin M et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007 Jul;5 Suppl 3:1–119
75. National Psoriasis Foundation. About psoriasis: statistics. Accessed at [www.psoriasis.org/about/stats](http://www.psoriasis.org/about/stats) on 15th August 2008.
76. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1664–75.
77. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):434–44.
78. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1304–12.
79. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298 (1):7–15.
80. Papp K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675–84.

81. Petty AA, Balkrishnan R, Rapp SR, et al. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: Implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:271–5.
82. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, et al. 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(3):1908–15.
83. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(3 Pt 1):401–7.
84. Ramsay B, O'Reagen M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;118(2):195–201.
85. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367–74.
86. Richards HL, Ray DW, Kirby B, et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1114–20.
87. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994;102(2):145–9.
88. Schoffski O, Augustin M, Prinz J, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(3):209–18.
89. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis. Do biologicals hold the key to improved tolerability? *Drug Safety.* 2006;29(11):49–66.
90. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med.* 2007;120(11):953–9.
91. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005 *Br J Dermatol.* 2005;153:486–97.
92. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136–139.
93. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(1):39–42.
94. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, et al. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980;102(2):179–84.
95. Toichi E, Torres G, McCormick TS, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol.* 2006;177(7):4917–26.
96. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(5):813–20.
97. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):133–46.
98. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159–65.
99. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2002;30(2):161–6.
100. Tubach F, Salmon D, Ravaut P, et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Results of the French 3-year prospective ratio observatory. Presentation at EULAR, Jun 11–14 2008, Paris.
101. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993;101:701–5.
102. 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):736–42.
103. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:512–18.
104. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(9):950–7.
105. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol.* 2000;165(10):5814–21.
106. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Alcohol intake and psoriasis. *Clin Dermatol.* 1999;17:423–30.
107. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1053–7.
108. Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:965–8.
109. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445(7128):648–51.
110. www.regmed.ru