

ВОЗМОЖНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Шади Х. Р. Сарсур¹, Наталья Сергеевна Руднева²

^{1,2}Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия

¹Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

²Тульский государственный университет, Тула, Россия

¹Dr.shadi.sarsour@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9565-5469>

²Natalya.Rudneva@tularegion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>

Аннотация. Цель – анализ современных возможностей терапии псориаза генно-инженерными биологическими препаратами. **Материалы и методы.** Проанализированы метаанализы основных способов лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения за последние 10 лет, наиболее эффективные и безопасные биологические препараты и особенности их назначения при различных сопутствующих состояниях. **Результаты.** Оценка результатов долгосрочного применения биологических препаратов показала их относительную безопасность. Потенциально более высокие риски злокачественности и инфицирования при биологической терапии требуют их назначения строго с учетом сопутствующих состояний. Доказательств неблагоприятного влияния биологических препаратов на течение сопутствующих заболеваний недостаточно.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерные препараты, биологическая терапия, интерлейкины, ингибиторы ФНО-α

Шифр специальности: 3.1.23 Дерматовенерология.

Для цитирования: Сарсур Шади Х. Р., Руднева Н. С. Возможности биологической терапии при псориазе // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 13–20. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-13-20.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое, инвалидизирующее заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным воспалением, поражающим кожу, суставы или и то, и другое, часто связанное с несколькими метаболическими и неметаболическими нарушениями. В разных странах распространенность этого заболевания колеблется от 0,51 до 11,43 % [1]. Псориазические высыпания, особенно на открытых участках кожного покрова, иногда сопровождающиеся зудом, оказывают большое влияние на качество жизни пациентов и часто приводят к социальной замкнутости и психологическим расстройствам, таким как чувство неполноценности, депрессия и тревога. Концепция происхождения псориаза, как системного заболевания, вызванного каскадом воспалительных реакций, требует системного лечения пациентов, однако доступные в настоящее время традиционные методы лечения псориаза средней и тяжелой степени могут быть связаны со многими побочными эффектами при приеме в течение длительного времени.

С появлением широкого спектра эффективных биологических препаратов с различными характеристиками по скорости действия, длительности терапевтического эффекта и влиянию на сопутствующие заболевания лечение псориаза значительно изменилось. При этом достоверных данных об их эффективности и безопасности долгосрочного применения при лечении псориаза пока недостаточно. В данной статье рассматривается роль биологических препаратов при лечении псориаза, а также их влияние на сопутствующие заболевания.

Цель – анализ современных возможностей терапии псориаза генно-инженерными биологическими препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ доступных научных исследований отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в PubMed, Cyberleninka, eLibrary и др., посвященных современным способам лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения, возможностям генно-инженерных биологических препаратов в долгосрочной и краткосрочной перспективе. Глубина поиска составила 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности псориаза. Подавляющее большинство (85–90 %) случаев псориаза клинически проявляется в виде бляшечного псориаза – эритематозных асимметричных бляшек с толстыми чешуйками, причем наиболее частыми локациями являются разгибательные поверхности, туловище и волосистая часть головы. Бляшечный псориаз на сегодняшний день является наиболее распространенным подтипом, другие подтипы включают эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ладонно-подошвенный псориаз [2]. Псориазические поражения кожи могут сопровождать зуд, шелушение и боль, нарушая качество жизни. Кроме того, примерно у трети больных псориазом развивается псориазический артрит, который может проявляться в виде

полиартрита, энтезита и дактилита, а также псориазического поражения ногтей. Пациенты с псориазом также могут быть подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Псориаз вызывает большую психосоциальную нагрузку, приводящую к снижению физической активности, когнитивных функций и общего качества жизни, что может приводить к сокращению возможностей трудоустройства и производительности труда. Переживания социальной стигматизации и отвержения часто встречаются у пациентов с псориазом, поскольку активные поражения могут иметь негативные последствия, снижая уверенность в себе, самооценку и чувства благополучия.

Патогенез псориаза. Патогенез псориаза всегда считался комбинацией иммунологических нарушений, локусов чувствительности, связанных с псориазом, аутоантигенов псориаза и множества факторов окружающей среды; однако современные исследования показывают, что псориаз является Т-клеточным заболеванием, опосредованным в первую очередь патогенными Т-клетками [4]. С псориазом связано более 40 генетических мутаций, особенно мутации локуса восприимчивости к псориазу (PSORS1 и PSORS2). Воздействие факторов окружающей среды, таких как стресс, инфекция, травма и лекарства у генетически уязвимого пациента вызывает нарушение иммунной регуляции, что, в свою очередь, приводит к активным псориазическим поражениям.

В эксперименте на животных у мышей с псориазоподобным состоянием, вызванным имиквимодом, наблюдается увеличение эпидермальной экспрессии IL-23, IL-17A и IL-17F, в то время как развитие заболевания было почти полностью заблокировано у мышей с дефицитом рецептора IL-23 или IL-17. Более того, в некоторых из этих исследований было обнаружено, что IL-23, который секретируется дендритными клетками кожи, может индуцировать активацию лимфоци-

тов Th17 и приводить к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, ФНО- α и IFN- γ [5]. Сложные взаимодействия этих цитокинов в конечном итоге приводят к гиперплазии эпидермиса, рекрутированию нейтрофилов и ангиогенезу [6]. В последнее время некоторые исследования показали, что IL-12 и IL-23 имеют общую субъединицу (p40). Трансгенные мыши, которые сверхэкспрессируют IL-12, p40, развивают воспалительные поражения кожи. Таким образом, основываясь на теории путей передачи сигналов IL-12 и IL-23/IL-17, блокирование важных локусов сигнальной оси стало потенциальной терапией для разрушения воспалительного цикла псориаза.

Различные триггеры активируют плазмоцитойдные дендритные клетки, которые играют важную роль в ранней фазе псориазического воспаления и его поддержании: дендритные клетки, продуцирующие ФНО- α /iNOS (TIP-DCs); TIP-DC, активируемые ФНО- α , секретируют ФНО- α , которые активируются аутокринным путем; TIP-DC, продуцирующие IL-23, который поддерживает и пролиферирует клетки Th-17 [7].

Стимулированные IL-23 клетки Th17 являются патогенными и продуцируют избыточное количество IL-17A, F и IL-22. Эти цитокины приводят кератиноциты к аномальной дифференцировке и пролиферации, и в результате – к образованию псориазных бляшек. Активированные кератиноциты также работают как иммунные клетки. Они продуцируют антимикробные пептиды и ФНО- α , которые активируют дендритные клетки, включая TIP-DC. Активированные кератиноциты секретируют IL-17C, который активирует кератиноциты аутокринным путем. В последнее время все большее внимание привлекает вклад резидентных Т-клеток памяти, эпидермальных дендритных клеток в эпидермисе и врожденных лимфоидных клеток 3-го типа к развитию псориаза и рецидивирующей бляшки [8, 9].

Review article

POSSIBILITIES OF PSORIASIS BIOLOGICAL THERAPY

Shadi Kh. R. Sarsur^{1✉}, Natalya S. Rudneva²

^{1,2}Tula Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Tula, Russia

¹Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

²Tula State University, Tula, Russia

¹Dr.shadi.sarsour@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0002-9565-5469>

²Natalya.Rudneva@8tularegion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>

Abstract. The study aims to investigate the modern possibilities for psoriasis therapy using genetic engineering biological drugs. **Materials and methods.** The main meta-analyses on modern methods of treating moderate and severe psoriasis over the past 10 years have been examined. The most effective and safe biological drugs, as well as the features of their prescriptions for various concomitant conditions, have been identified. **Results.** Long-term use of biological drugs was evaluated and found to be relatively safe. Due to the potentially higher risks of malignancy and infection in biological therapy, biological drugs must be prescribed strictly according to concomitant conditions. There is insufficient evidence that biological drugs have a negative impact on the progression of concomitant diseases.

Keywords: psoriasis, genetic engineering, biological therapy, interleukins, TNF- α inhibitors

Code: 3.1.23. Dermatovenereology.

For citation: Sarsur Shadi Kh. R., Rudneva N. S. Possibilities of Psoriasis Biological Therapy // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 13–20. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-13-20.

Антагонисты IL-12/23, IL-17 и новые антагонисты IL-23p19 были произведены и применены в клиниках, что свидетельствует о революционном прорыве в лечении псориаза. В нескольких исследованиях были обобщены данные об эффективности и безопасности препаратов IL-17 и IL-23 [10].

Существующие методы лечения. В то время как местная терапия является первой линией как при локализованном, так и при распространенном псориазе, при обширном поражении может потребоваться системное лечение, так как применение только местных препаратов неэффективно [11]. Системные варианты лечения псориаза включают традиционные иммуносупрессивные препараты, биологические агенты и пероральные низкомолекулярные препараты.

Системные кортикостероиды не являются частью актуального протокола лечения псориаза, но все еще используются в клинической практике; однако системные кортикостероиды имеют множество серьезных побочных эффектов и не подходят в качестве долгосрочного варианта лечения. Метотрексат (MTX) – традиционный иммуносупрессивный препарат, менее эффективен, чем некоторые биологические агенты, и не может применяться у пациентов с заболеваниями печени или с высоким риском их развития [12]. Системные ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, обладают быстрым действием и быстрым выведением из организма, однако при длительном применении часто приводят к поражениям почек и артериальной гипертензии [7]. Среди ретиноидов ацитретин является препаратом выбора при некоторых формах псориаза, однако частота ответа PASI 75 на этот препарат обычно составляет всего около 25 %. Ацитретин также обладает тератогенным действием и не рекомендуется для взрослых пациентов с репродуктивным потенциалом, а его частыми побочными эффектами являются хейлит и алопеция [13].

Биологические препараты в терапии псориаза.

За последние десятилетия биологические препараты радикально изменили подходы к терапии пациентов, страдающих псориазом среднего и тяжелого течения. Эти препараты доказали свою эффективность и безопасность в долгосрочной перспективе благодаря отсутствию кумулятивной органной токсичности [14]. Они представляют собой отличный терапевтический инструмент для долгосрочного непрерывного терапевтического ведения пациентов с псориазом в отличие от традиционных схем лечения.

Имеющиеся данные, полученные на этапе расширения клинических испытаний с открытым доступом, о вероятности сохранения большинством пациентов хорошего профиля безопасности и эффективности при лечении биологическими препаратами в течение многих лет противоречивы и не вполне совпадают с реальными, поскольку конечные результаты PASI75 не полностью коррелируют с восприятием пациентами эффективности лечения, и пациенты, достигающие PASI75, часто не считают этот эффект оптимальным [15].

Имеющиеся свидетельства, что с каждым последующим годом лечения у 10–30 % пациентов наблюдалась потеря эффективности терапии биологическими препаратами, отсутствуют в регистрационных исследованиях. Анализ данных, полученных из национальных реестров, способен предоставить информацию о долгосрочной безопасности, схожую с той, которая встречаются в реальной жизни.

В настоящее время все чаще для лечения псориаза применяются генно-инженерные биологические препараты. Препараты данного класса представлены моноклональными антителами, обладающими целенаправленным действием на патогенетические звенья псориазического воспалительного процесса [16]. Биологические препараты, одобренные для лечения псориаза, подразделяются на три группы: ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF)- α , ингибиторы интерлейкина IL-23 и ингибиторы IL-17. Инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб-пегол и голимумаб являются ингибиторами ФНО- α . Голимумаб зарегистрирован только для лечения псориазического артрита (ПсА). Устекинумаб представляет собой антитело против IL-12/23p40. Гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб и мирикизумаб представляют собой антитела против IL-23p19. Секукинумаб и иксекизумаб являются анти-IL-17A антитела. Бродалумаб представляет собой антитело против IL-17RA. Бимекизумаб представляет собой антитело против IL-17A/F, которое блокирует как IL-17A, так и IL-17F. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что препараты эффективны при бляшечном псориазе средней и тяжелой степени, а недавний сетевой метаанализ позволил провести косвенное сравнение между этими агентами [16].

Новые биологические препараты, такие как рисанкизумаб [17], гуселькумаб, иксекизумаб [18] и бродалумаб [19], продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени: показатель индекса PASI 90 (Psoriasis Area Severity Index) через 16 недель после начала каждого лечения составлял около 70–80 %, а через 52 недели – около 80–90 % в соответствующих клинических испытаниях; PASI 100 – примерно 50–60 % на 52-й неделе.

A. G. Ellis и соавт. [15] по результатам оценки двух сетевых системных методов лечения псориаза средней и тяжелой степени пришли к выводу, что новые биологические препараты, нацеленные на оси IL-12/23 и IL-17, по-видимому, более эффективны, чем старые биологические препараты и пероральные средства.

L. M. Sawyer и соавт. [20] проанализировали результаты 17 рандомных контролируемых исследований (РКИ) долгосрочной эффективности лечения через 40–64 недели. Четыре 52-недельных РКИ показали, что бродалумаб был значительно более эффективным, чем секукинумаб, устекинумаб и этанерцепт; секукинумаб был более эффективным, чем устекинумаб, и оба препарата превосходили этанерцепт. Данные 13 исследований препаратов и четырех РКИ методов лечения (адалимумаб, апремиласт, инфликсимаб и иксекизумаб) показали, что наиболее эффективным был бродалумаб и далее в порядке снижения эффективности: иксекизумаб и секукинумаб, устекинумаб, инфликсимаб и адалимумаб, и этанерцепт – с самой низкой ожидаемой долгосрочной эффективностью. Бродалумаб в группах сравнения связан с более высокой вероятностью устойчивого ответа PASI, включая полное очищение на 52-й неделе.

В сетевом метаанализе 77 исследований (34 816 пациентов) [21] выявлено превосходство в эффективности бродалумаба, иксекизумаба, секукинумаба, гуселькумаба и рисанкизумаба над тилдракизумабом, устекинумабом, всеми ингибиторами ФНО- α и небологическими системными методами лечения бляшечного псориаза. Кроме того, бродалумаб, иксекизумаб и ри-

санкизумаб показали более высокую эффективность, чем секукинумаб, но незначительно – по сравнению с гуселькумабом. С точки зрения ответа PASI 90 и PASI 100 наибольшие преимущества продемонстрировали бродалумаб, иксекизумаб, гуселькумаб и рисанкизумаб.

Согласно метаанализу 140 исследований, о которых сообщили E. Shidian и соавт. [22], с точки зрения процента пациентов, достигших PASI 90, инфликсимаб, иксекизумаб, секукинумаб, бимекизумаб, бродалумаб, рисанкизумаб и гуселькумаб показали более высокую эффективность, чем устекинумаб, адалимумаб, цертолизумаб и этанерцепт. Более того, адалимумаб и устекинумаб показали большую эффективность, чем цертолизумаб и этанерцепт. Не наблюдалось существенной разницы между любым из вмешательств и плацебо в отношении риска серьезных побочных эффектов.

В целом, можно ожидать быстрого начала эффективности ингибиторов IL-17, особенно бродалумаба и иксекизумаба. Ингибиторы IL-17 и IL-23, особенно бродалумаб, иксекизумаб и рисанкизумаб, показали в ходе клинических испытаний высокую эффективность в долгосрочной перспективе и приемлемые профили безопасности [23–25]. При этом накопленные фактические данные выявили с определенными препаратами некоторые проблемы. Ингибиторы ФНО- α связаны с риском развития (незначительно повышенный риск) серьезных инфекций, туберкулеза, парадоксальной реакции, волчанки и инфузионной реакции (только инфликсимаб). Ингибиторы IL-17 ассоциируются с кандидозом, нейтропенией и воспалительными заболеваниями кишечника, пока нет сообщений о побочных явлениях, специфичных для ингибиторов IL-23 [21]. Проблемы безопасности, характерные для биологических препаратов, включают реактивацию вируса гепатита В и интерстициальную пневмонию. Эти опасения были высказаны во время применения ингибиторов ФНО- α . Уровня доказательности применения новых препаратов, таких как ингибиторы IL-17 и IL-23, недостаточно.

Иммуногенность наблюдается у гуманизированных, а не у человеческих моноклональных антител. Влияние иммуногенности на эффективность и безопасность новых биологических агентов, по-видимому, ограничено. Однако, поскольку псориаз является хроническим заболеванием и некоторым пациентам необходимо получать биологические препараты в течение длительного периода времени, в долгосрочной перспективе это может повлиять на эффективность и безопасность, поэтому необходимо более длительное наблюдение. Что касается злокачественных новообразований, то их частота у пациентов с псориазом выше, чем у взрослого населения в целом, но эти методы лечения, по-видимому, не увеличивают риск злокачественных новообразований.

S. B. Kaushik и соавт. [26] исследовали системную терапию генно-инженерными препаратами в группах беременных пациенток, ВИЧ-инфицированных пациентов, больных гепатитами, туберкулезом, а также среди детей.

Особый интерес вызывает влияние биологических препаратов на сопутствующие коморбидные заболевания. Псориаз характеризуется высокой степенью психологической нагрузки на пациентов. Систематический обзор и метаанализ 18 исследований, включающих в общей сложности 1 767 583 участника, из которых 330 207 страдали псориазом, показали, что

у пациентов с псориазом значительно выше вероятность суицидальных мыслей, попыток самоубийства и завершённых самоубийств [27].

B. Strober и соавт. [28] оценивали эффект биологической терапии (устекинумаб, инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) на депрессию у пациентов с псориазом (PSOLAR – Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry). Частота возникновения депрессивных симптомов составила 3,01, 5,85 и 5,70 на 100 пациенто-лет для биологических препаратов, фототерапии и традиционной терапии соответственно. По сравнению с традиционной терапией, биологические препараты снижали риск развития депрессивных симптомов, улучшая качество жизни пациентов с псориазом.

S. J. Lee и соавт. [29] установили, что IL-17A – зависящая регуляция белка плотного соединения окклюдина в слизистой оболочке кишечника во время повреждения эпителия ограничивает чрезмерную проницаемость и поддерживает целостность барьера, и что IL-23-независимая продукция IL-17 Т-клетками важна для поддержания и защиты эпителиальных барьеров в слизистой оболочке кишечника. В то время как ингибирование IL-17 усугубляет воспалительные заболевания кишечника, ингибиторы ФНО- α одобрены для лечения болезни Крона и язвенного колита, а ингибиторы IL-23 продемонстрировали клиническое улучшение.

В последнее время получила широкое распространение концепция причинно-следственной связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями – т. н. «псориатический марш». Системное воспаление может вызвать резистентность к инсулину, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, приводящую к атеросклерозу и, наконец, к инфаркту миокарда или инсульту. Метаанализ 14 работ, включавший в общей сложности 25 042 пациентов с псориазом, выявил связь псориаза с метаболическим синдромом у 31,4 % пациентов [30]. В других статьях указано, что ожирение связано с возникновением, обострением и трудной излечимостью псориаза. K. Ikumi и соавт. [31] выявили, что с псориазом тесно связана гипергликемия, главным образом через IL-17. У пациентов тяжесть псориаза коррелировала с высоким уровнем глюкозы в крови, а терапия моноклональными антителами против IL-17A значительно снижала уровень гликированного гемоглобина в крови.

При псориазоподобном дерматите, вызванном имиквимодом, лечение моноклональными антителами против IL-17A снижало уровень глюкозы в крови натощак. Что касается дисфункции эндотелиальных клеток, то опосредованная потоком дилатация (FMD – Flow Mediated Vasodilatation) является маркером, отражающим дисфункцию эндотелиальных клеток.

E. von Stebut и соавт. [32] провели 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени без клинических сердечно-сосудистых заболеваний, названное оценкой маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом, получавших Секукинумаб (CARIMA). Хотя статистическая разница в скорректированном на исходные данные среднем значении между пациентами, получавшими секукинумаб, и теми, кто получал плацебо, на 12-й неделе не наблюдалась, FMD был значительно выше исходного уровня у пациентов, получавших маркированную дозу секукинумаба 300 мг в течение 52 недель.

К. F. Hjulер и соавт. [33], изучая влияние псориаза на развитие атеросклероза, исследовали кальцинированную коронарную бляшку, применяя КТ-ангиографию сердца у пациентов с тяжелым псориазом, пациентов с тяжелым атопическим дерматитом и ретроспективно подобранных контрольных групп. Они продемонстрировали, что у пациентов с псориазом наблюдалась повышенная распространенность тяжелого коронарного стеноза и поражение коронарных сосудов или заболевание левой магистральной артерии, тогда как у пациентов с атопией, страдающих бронхиальной астмой, наблюдалась повышенная распространенность поражения одного сосуда.

У. А. Elnabawi и соавт. [34] провели проспективное обсервационное исследование с целью изучения влияния биологической терапии на бляшки коронарных артерий. Анализ данных 121 участника, которые изначально не принимали биологические препараты, а после назначения в рамках исследования получали биологическую терапию в течение одного года, продемонстрировал, что биологическая терапия была связана с уменьшением на 6 % количества некальцинированных бляшек, уменьшением некротического ядра без влияния на фиброзные изменения. Таким образом, на фоне биологической терапии при тяжелом течении псориаза была отмечена благоприятная молекулярная показатели коронарных бляшек.

После одного года биологической терапии количество некальцинированных бляшек уменьшилось на 5 % у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , на 2 % – у пациентов, получавших антитела против IL-12/23, и на 12 % – у пациентов, получавших ингибиторы IL-17. Пациенты, получавшие ингибиторы IL-17, продемонстрировали значительно большее снижение нагрузки на некальцинированные коронарные бляшки по сравнению с теми, кто получал лечение с антителами против IL-12/23 и без биологического лечения. У пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , наблюдалось значительно большее снижение нагрузки только на некальцинированные коронарные бляшки по сравнению с пациентами, получавшими небиологическое лечение [34]. Что касается сердечно-сосудистых осложнений, системный обзор и метаанализ показали, что псориаз легкой и тяжелой степени связан с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта, и что тяжелый псориаз также связан с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

По сравнению с местным фотолечением, ингибиторы ФНО- α связаны со значительно более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, риск сердечно-сосудистых событий также заметно снижен в группе ингибиторов ФНО- α по сравнению с лечением MTX.

В исследовании J. J. Wu и соавт. [35] 9 148 пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , имели более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с 8 581 пациентами, получавшими MTX. О прямом влиянии ингибиторов IL-17 или IL-23 на сердечно-сосудистые осложнения пока не сообщалось. Определенные сопутствующие заболевания и принципы выбора подходящего системного лечения у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести описаны также S. B. Kaushik и соавт. [26].

Важным показателем, определяющим эффективность препарата, является его лекарственная выживаемость. Анализ лекарственной выживаемости био-

логических препаратов при псориазе имеет чрезвычайно важное значение, так как прекращение продолжающегося лечения из-за потери или отсутствия эффекта, развития нежелательных реакций происходит довольно часто, что требует замены препарата [36].

Лекарственная выживаемость определяется как продолжительность времени, в течение которого пациент остается под специфической терапией, со дня первого применения до момента прекращения лечения [37]. Лекарственная выживаемость является важным показателем терапевтического успеха не только потому, что она охватывает объективные клинические результаты (такие как эффективность и безопасность), но и потому, что она позволяет анализировать другие значимые факторы, которые связаны как с назначением лекарств врачом (например, заместительная терапия), так и с приверженностью пациента лечению, включая побочные эффекты и непереносимость препарата [38]. Выживаемость генно-инженерных препаратов имеет важное значение при определении клинических параметров, которые могут предсказать наиболее длительное лечение для каждого пациента.

Предикторами прекращения приема биологических препаратов чаще всего являются женский пол, ожирение, предыдущая биологическая терапия. Пациенты женского пола представляют более высокий риск прекращения лечения по сравнению с пациентами мужского пола, что, по-видимому, связано со снижением толерантности женщин к побочным эффектам, а также их меньшей удовлетворенностью биологическим лечением [39, 40]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с высоким риском прекращения приема препарата, более частыми побочными эффектами и более низкой эффективностью, что оказывает важное влияние на выживаемость при приеме препарата.

Назначение биологических препаратов проводится строго с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, а также с учетом его социального статуса. С особой осторожностью назначаются препараты беременным женщинам, а систематических данных о применении биологических препаратов при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у данной категории пациентов в настоящее время недостаточно.

Данные, собранные Британским обществом по Регистру биологических препаратов ревматологии (BSRBR – British Society for Rheumatology Biologics Register) показал более высокую частоту самопроизвольных аборт у пациенток с ревматоидным артритом при лечении ингибиторами ФНО- α во время зачатия, хотя не исключалась роль и других методов лечения [41]. Согласно рекомендациям производителей для этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба и устекинумаба, пациентки женского пола должны прекратить прием биологических препаратов в течение 3 недель, 6 месяцев, 5 месяцев и 15 недель до зачатия соответственно.

У пациентов, инфицированных гепатитом В, ингибиторы ФНО- α играют важную роль в течении вирусной инфекции, поскольку была отмечена реактивация вируса в ходе лечения ингибиторами ФНО- α , поэтому Британская ассоциация дерматологов (BAD – British Association of Dermatologists) и европейские рекомендации рекомендуют избегать терапии ингибиторами ФНО- α у пациентов, которые являются хроническими носителями вируса гепатита В [42].

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование 2-й фазы показало, что этанерцепт способен улучшать показатели вирусного клиренса у пациентов, инфицированных гепатитом С, а этанерцепт рекомендован BAD для применения у пациентов с гепатитом С при условии проведения мониторинга во время лечения [43].

Пациенты, инфицированные ВИЧ, подвергаются повышенному риску заражения, поэтому биологические препараты потенциально могут считаться неподходящими из-за их иммуносупрессивного действия, однако имеются случаи благоприятного лечения этанерцептом и успешного применения адалимумаба в течение 30 месяцев без каких-либо побочных явлениях при приеме этих препаратов у данной категории пациентов [44].

К особой категории пациентов относятся также пациенты с псориазом, которым планируется оперативное вмешательство. Хотя данные, относящиеся к биологическим препаратам как к фактору, повышающему общий риск, связанный с хирургическим вмешательством, неубедительны, риск увеличения инфекций, связанных с биологическими препаратами, требует осторожности при назначении биологических препаратов пациентам данной категории.

Применение терапии ингибиторами ФНО- α у пациентов с ревматоидным артритом связано с удвоением риска септического артрита, потенциально опасного для жизни осложнения хирургического вмешательства, поэтому BAD рекомендует прекратить биологическую терапию ингибиторами ФНО- α исходя из четырехкратного периода их полувыведения (т. е. 2 недели для этанерцепта, 6–8 недель – для адалимумаба, 4–6 недель – для инфликсимаба) и возобновить ее после операции при условии, что заживление ран проходит удовлетворительно и нет признаков инфекции [45].

Потенциальным препятствием для разработки новых биологических препаратов является их предполагаемая небезопасность по сравнению с другими видами терапии: потенциально более высокие риски злокачественности и инфицирования при биологической терапии, какими бы незначительными они ни были, могут сделать другие формы терапии более привлекательными для пациентов. Потеря эффективности некоторых биологических препаратов с течением времени из-за роста специфических антител

у некоторых пациентов также может препятствовать их разработке, а их высокая стоимость сделать другие виды терапии более доступными для пациентов, несмотря на их меньшую эффективность. Только новые биоаналоги могут предложить экономичное решение для пациентов без ущерба для эффективности.

В настоящее время разрабатывается множество новых препаратов для лечения псориаза, в том числе для перорального применения, и успех зависит от их эффективности и безопасности, а наличие побочных эффектов или неэффективность могут остановить дальнейшее развитие этих классов. Когда низкомолекулярные препараты одобрены для лечения псориаза, их стоимость, в зависимости от особенностей рынка, может быть немногим меньше, чем у очень эффективных биологических препаратов. Неясно, может ли какой-либо низкомолекулярный препарат конкурировать с точки зрения клинической эффективности с биологическими препаратами, особенно ингибирующими IL-17 и IL-23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что псориаз является хроническим инвалидирующим заболеванием, долгосрочная безопасность является основным критическим фактором, определяющим выбор лечения. Лечение псориаза становится динамичной и быстро развивающейся медицинской темой. На выбор подходящей биологической терапии для пациента должно влиять наличие сопутствующих заболеваний, однако доказательств долгосрочной эффективности, безопасности и воздействия новых лекарств на сопутствующие заболевания пока немного. В настоящее время для лечения псориаза доступны различные биологические средства, отличающиеся по скорости начала действия, долгосрочной эффективности, профилю безопасности и влиянию на сопутствующие заболевания. Лучшее понимание этих характеристик приводит к правильному выбору терапии для пациентов, повышению эффективности лечения и высокой удовлетворенности пациентов минимизацией влияния болезни на человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 12.10.2022).
2. Бакулев А. Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния // Клинич. фармакология и терапия. 2019. Т. 28, № 1. С. 35–39.
3. Олисова О. Ю., Гаранян Л. Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219.
4. Смольяникова В. А., Карамова А. Э. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 1. С. 30–37.
5. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. A. et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis // The Journal of Immunology. 2014. Vol. 182, Is. 9. P. 5836–5845. DOI 10.4049/jimmunol.0802999.
6. Матушевская Е. В., Коновалова М. В. Патогенез и терапия псориаза и псориазического артрита // Клинич. дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 5. С. 634–643.

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: 12.10.2022). (In Russian).
2. Bakulev A. L. Clinical Features of Psoriasis, Risk Factors and Associated Comorbidity // Clinical Pharmacology and Therapy. 2019. Vol. 28, No. 1. P. 35–39. (In Russian).
3. Olishova O. Yu., Garanyan L. G. Epidemiology, Etiopathogenesis, Comorbidity in Psoriasis – New Facts // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017. Vol. 20, No. 4. P. 214–219. (In Russian).
4. Smolyannikova V. A., Karamova A. E. Role of IL-17a and Neutrophilic Granulocytes in the Pathogenesis of Psoriasis // Arkhiv Patologii. 2020. Vol. 82, No. 1. P. 30–37. (In Russian).
5. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. A. et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis // The Journal of Immunology. 2014. Vol. 182, Is. 9. P. 5836–5845. DOI 10.4049/jimmunol.0802999.
6. Matushevskaya E. V., Kononova M. V. Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Psoriatic Arthritis // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2019. Vol. 18, No. 5. P. 634–643. (In Russian).

7. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel Targeted Immune Therapies // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, Is. 3. P. 645–653.
8. Потехаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. М.: МДВ, 2014. 264 с.
9. Cheuk S., Schlums H., Gallais Serezal I. et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin // *Immunity*. 2017. Vol. 46, Is. 2. P. 287–300.
10. Kim W. B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and Management of Psoriasis // *Can Fam Physician*. 2017. Vol. 63, Is. 4. P. 278–285.
11. Bagel J., Gold L. S. Combining Topical Psoriasis Treatment to Enhance Systemic and Phototherapy: A Review of the Literature // *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, Is. 12. P. 1209–1222.
12. Singh S. K., Singnarpri S. R. Safety and Efficacy of Methotrexate (0.3 mg/kg/week) versus a Combination of Methotrexate (0.15 mg/kg/week) with Cyclosporine (2.5 mg/kg/day) in Chronic Plaque Psoriasis: A Randomised Non-Blinded Controlled Trial // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021. Vol. 87, Is. 2. P. 214–222. DOI 10.25259/IJDVL_613_19.
13. Laws P. M., Young H. S. Current and Emerging Systemic Treatment Strategies for Psoriasis // *Drugs*. 2012. Vol. 72, Is. 14. P. 1867–1880.
14. Коротаева Т. В., Корсакова Ю. Л. Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию // *Эффектив. фармакотерапия*. 2019. Т. 15, № 8. С. 42–50.
15. Ellis A. G., Flohr C., Drucker A. M. Network Meta-Analyses of Systemic Treatments for Psoriasis: A Critical Appraisal // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 180, Is. 2. P. 282–288.
16. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Is. 12. P. CD011535.
17. Gordon K. B., Strober B., Lebwohl M. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials // *Lancet*. 2018. Vol. 392, Is. 10148. P. 650–661.
18. Paul C., Griffiths C. E. M., van de Kerkhof P. C. M. et al. Ixekizumab Provides Superior Efficacy Compared with Ustekinumab over 52 Weeks of Treatment: Results from IXORA-S, a Phase 3 Study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 70–79.E3.
19. Puig L., Lebwohl M., Bachelez H., Sobell J., Jacobson A. A. Long-Term Efficacy and Safety of Brodalumab in the Treatment of Psoriasis: 120-Week Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 AMAGINE-2 Trial // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82, Is. 2. P. 352–359.
20. Sawyer L. M., Cornic L., Levin L. A. et al. Long-Term Efficacy of Novel Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, Is. 2. P. 355–366.
21. Sawyer L. M., Malottki K., Sabry-Grant C. et al. Assessing the Relative Efficacy of Interleukin-17 and Interleukin-23 Targeted Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14, Is. 8. P. e0220868.
22. Sbidian E., Chaimani A., Afach S. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Is. 1. P. CD011535.
23. Кунгуров Н. В., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В., Кокхан М. М. Клинический опыт применения препарата ixekizumab в терапии пациентки с тяжелым псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии // *Лечащий врач*. 2020. № 5. С. 42. DOI 10.26295/OS.2020.20.45.008.
24. Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом // *Клинич. дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 4. С. 479–485.
25. Сердюкова Е. А., Цой А. Я. Эффективность терапии этанерцептом у пациентов с тяжелыми формами псориаза: клинические наблюдения // *Клинич. дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 1. С. 75–81.
26. Kaushik S. B., Lebwohl M. G. Psoriasis: Which Therapy for Which Patient. Psoriasis Comorbidities and Preferred Systemic Agents // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 27–40.
27. Singh S., Taylor C., Kornmehl H., Armstrong A. W. Psoriasis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77, Is. 3. P. 425–440. E2.
7. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel Targeted Immune Therapies // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, Is. 3. P. 645–653.
8. Potekaev N. N., Kruglova L. S. Psoriaticeskaja bolezn. Moscow : MDV, 2014. 264 p. (In Russian).
9. Cheuk S., Schlums H., Gallais Serezal I. et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin // *Immunity*. 2017. Vol. 46, Is. 2. P. 287–300.
10. Kim W. B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and Management of Psoriasis // *Can Fam Physician*. 2017. Vol. 63, Is. 4. P. 278–285.
11. Bagel J., Gold L. S. Combining Topical Psoriasis Treatment to Enhance Systemic and Phototherapy: A Review of the Literature // *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, Is. 12. P. 1209–1222.
12. Singh S. K., Singnarpri S. R. Safety and Efficacy of Methotrexate (0.3 mg/kg/week) versus a Combination of Methotrexate (0.15 mg/kg/week) with Cyclosporine (2.5 mg/kg/day) in Chronic Plaque Psoriasis: A Randomised Non-Blinded Controlled Trial // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021. Vol. 87, Is. 2. P. 214–222. DOI 10.25259/IJDVL_613_19.
13. Laws P. M., Young H. S. Current and Emerging Systemic Treatment Strategies for Psoriasis // *Drugs*. 2012. Vol. 72, Is. 14. P. 1867–1880.
14. Korotaeva T. V., Korsakova Yu. L. Psoriatic Arthritis: Focus on Targeted Therapy // *Effective Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 15, No. 8. P. 42–50. (In Russian).
15. Ellis A. G., Flohr C., Drucker A. M. Network Meta-Analyses of Systemic Treatments for Psoriasis: A Critical Appraisal // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 180, Is. 2. P. 282–288.
16. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Is. 12. P. CD011535.
17. Gordon K. B., Strober B., Lebwohl M. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials // *Lancet*. 2018. Vol. 392, Is. 10148. P. 650–661.
18. Paul C., Griffiths C. E. M., van de Kerkhof P. C. M. et al. Ixekizumab Provides Superior Efficacy Compared with Ustekinumab over 52 Weeks of Treatment: Results from IXORA-S, a Phase 3 Study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 70–79.E3.
19. Puig L., Lebwohl M., Bachelez H., Sobell J., Jacobson A. A. Long-Term Efficacy and Safety of Brodalumab in the Treatment of Psoriasis: 120-Week Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 AMAGINE-2 Trial // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82, Is. 2. P. 352–359.
20. Sawyer L. M., Cornic L., Levin L. A. et al. Long-Term Efficacy of Novel Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, Is. 2. P. 355–366.
21. Sawyer L. M., Malottki K., Sabry-Grant C. et al. Assessing the Relative Efficacy of Interleukin-17 and Interleukin-23 Targeted Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14, Is. 8. P. e0220868.
22. Sbidian E., Chaimani A., Afach S. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Is. 1. P. CD011535.
23. Kungurov N. V., Keniksfest Yu. V., Grishaeva E. V., Kokhan M. M. Clinical Experience of Using Ixekizumab in Treatment of a Female Patient with Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Resistant to the Therapy // *Lechaschi Vrach*. 2020. No. 5. P. 42. DOI 10.26295/OS.2020.20.45.008. (In Russian).
24. Kruglova L. S., Khotko A. A., Pomazanova M. Yu. Innovative Domestic Product – A New Era of Psoriasis Therapy // *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 18, No. 4. P. 479–485. (In Russian).
25. Serdyukova E. A., Tsoi A. Ya. Efficacy of Etanercept Therapy in Patients with Severe Psoriasis: Clinical Observations // *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 75–81. (In Russian).
26. Kaushik S. B., Lebwohl M. G. Psoriasis: Which Therapy for Which Patient. Psoriasis Comorbidities and Preferred Systemic Agents // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 27–40.
27. Singh S., Taylor C., Kornmehl H., Armstrong A. W. Psoriasis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77, Is. 3. P. 425–440. E2.

28. Strober B., Gooderham M., de Jong E. M. G. J. et al. Depressive Symptoms, Depression, and the Effect of Biologic Therapy among Patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, Is. 1. P. 70–80.
29. Lee S. J., Tato M. C., Joyce-Saikh B. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability // *Immunity*. 2015. Vol. 43, Is. 4. P. 727–738. DOI 10.1016/j.immuni.2015.09.003.
30. Rodriguez-Zuniga M. J. M., Garcia-Perdomo H. A. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Psoriasis and Metabolic Syndrome // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77, Is. 4. P. 657–666.E8.
31. Ikumi K., Odanaka M., Shime H. et al. Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, Is. 6. P. 1329–1338.E7. DOI 10.1016/j.jid.2019.01.029.
32. Von Stebut E., Reich K., Thaci D. et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, Is. 5. P. 1054–1062.
33. Hjuler K. F., Bottcher M., Vestergaard C. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis // *Am J Med*. 2015. Vol. 128, Is. 12. P. 1325–1334.E2.
34. Elnabawi Y. A., Dey A. K., Goyal A. et al. Coronary Artery Plaque Characteristics and Treatment with Biologic Therapy in Severe Psoriasis: Results from a Prospective Observational Study // *Cardiovasc Res*. 2019. Vol. 115, Is. 4. P. 721–728.
35. Wu J. J., Guerin A., Sundaram M. et al. Cardiovascular Event Risk Assessment in Psoriasis Patients Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors Versus Methotrexate // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76, Is. 1. P. 81–90.
36. Hu Y., Chen Z., Gong Y., Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis // *Clin Drug Investig*. 2018. Vol. 38. P. 191–199.
37. Costanzo A., Malara G., Pelucchi C. et al. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival // *Dermatology*. 2018. Vol. 234, No. 1–2. P. 1–12.
38. Van den Reek J. M. P. A., Kievit W., de Jong E. M. G. J. Comment on “Drug Survival Analysis Is not a Good Method for Assessing the Safety or Effectiveness of Systemic Therapies in Psoriasis” // *Actas Dermosifliogr*. 2017. Vol. 108, Is. 7. P. 695–696.
39. Mourad A., Straube S., Armijo-Olivo S., Gniadecki R. Factors Predicting Persistence of Biologic Drugs in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, Is. 3. P. 450–458.
40. Van der Schoot L. S., van den Reek J. M. P. A., Groenewoud J. M. M. et al. Female Patients Are Less Satisfied with Biological Treatment for Psoriasis and Experience More Side-Effects than Male Patients: Results from the Prospective BioCAPTURE Registry // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, Is. 10. P. 1913–1920.
41. Verstappen M. M. S., King Y., Watson K. D. et al. Anti-TNF Therapies and Pregnancy: Outcome of 130 Pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann Rheum Dis*. 2015. Vol. 70, Is. 5. P. 823–826. DOI 10.1136/ard.2010.140822.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection // *J Hepatol*. 2017. Vol. 67, Is. 2. P. 370–398.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series // *J Hepatol*. 2020. Vol. 73, Is. 5. P. 1170–1218.
44. Alpalhão M., Borges-Costa J., Filipe P. Psoriasis in HIV Infection: An Update // *National Library of Medicine*. 2019. Vol. 30, Is. 6. P. 596–604. DOI 10.1177/0956462419827673.
45. Boehncke W. H., Schon M. P. Psoriasis // *Lancet*. 2015. Vol. 386, Is. 9997. P. 983–994. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
28. Strober B., Gooderham M., de Jong E. M. G. J. et al. Depressive Symptoms, Depression, and the Effect of Biologic Therapy among Patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, Is. 1. P. 70–80.
29. Lee S. J., Tato M. C., Joyce-Saikh B. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability // *Immunity*. 2015. Vol. 43, Is. 4. P. 727–738. DOI 10.1016/j.immuni.2015.09.003.
30. Rodriguez-Zuniga M. J. M., Garcia-Perdomo H. A. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Psoriasis and Metabolic Syndrome // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77, Is. 4. P. 657–666.E8.
31. Ikumi K., Odanaka M., Shime H. et al. Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, Is. 6. P. 1329–1338.E7. DOI 10.1016/j.jid.2019.01.029.
32. Von Stebut E., Reich K., Thaci D. et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, Is. 5. P. 1054–1062.
33. Hjuler K. F., Bottcher M., Vestergaard C. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis // *Am J Med*. 2015. Vol. 128, Is. 12. P. 1325–1334.E2.
34. Elnabawi Y. A., Dey A. K., Goyal A. et al. Coronary Artery Plaque Characteristics and Treatment with Biologic Therapy in Severe Psoriasis: Results from a Prospective Observational Study // *Cardiovasc Res*. 2019. Vol. 115, Is. 4. P. 721–728.
35. Wu J. J., Guerin A., Sundaram M. et al. Cardiovascular Event Risk Assessment in Psoriasis Patients Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors Versus Methotrexate // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76, Is. 1. P. 81–90.
36. Hu Y., Chen Z., Gong Y., Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis // *Clin Drug Investig*. 2018. Vol. 38. P. 191–199.
37. Costanzo A., Malara G., Pelucchi C. et al. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival // *Dermatology*. 2018. Vol. 234, No. 1–2. P. 1–12.
38. Van den Reek J. M. P. A., Kievit W., de Jong E. M. G. J. Comment on “Drug Survival Analysis Is not a Good Method for Assessing the Safety or Effectiveness of Systemic Therapies in Psoriasis” // *Actas Dermosifliogr*. 2017. Vol. 108, Is. 7. P. 695–696.
39. Mourad A., Straube S., Armijo-Olivo S., Gniadecki R. Factors Predicting Persistence of Biologic Drugs in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, Is. 3. P. 450–458.
40. Van der Schoot L. S., van den Reek J. M. P. A., Groenewoud J. M. M. et al. Female Patients Are Less Satisfied with Biological Treatment for Psoriasis and Experience More Side-Effects than Male Patients: Results from the Prospective BioCAPTURE Registry // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, Is. 10. P. 1913–1920.
41. Verstappen M. M. S., King Y., Watson K. D. et al. Anti-TNF Therapies and Pregnancy: Outcome of 130 Pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann Rheum Dis*. 2015. Vol. 70, Is. 5. P. 823–826. DOI 10.1136/ard.2010.140822.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection // *J Hepatol*. 2017. Vol. 67, Is. 2. P. 370–398.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series // *J Hepatol*. 2020. Vol. 73, Is. 5. P. 1170–1218.
44. Alpalhão M., Borges-Costa J., Filipe P. Psoriasis in HIV Infection: An Update // *National Library of Medicine*. 2019. Vol. 30, Is. 6. P. 596–604. DOI 10.1177/0956462419827673.
45. Boehncke W. H., Schon M. P. Psoriasis // *Lancet*. 2015. Vol. 386, Is. 9997. P. 983–994. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**Шади Х. Р. Сарсур** – аспирант.**Н. С. Руднева** – кандидат медицинских наук, главный врач, доцент.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****Shadi Kh. R. Sarsur** – Postgraduate.**N. S. Rudneva** – Candidate of Sciences (Medicine), Chief Medical Officer, Associate Professor.