

# Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов

Т.В. Коротаева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** проанализировать и обобщить сведения о патогенезе псориатического артрита (ПсА), рассмотреть терапевтические мишени, актуальные и перспективные стратегии фармакотерапии при данном заболевании.

**Основные положения.** Патогенез ПсА до сих пор остается предметом дискуссий, ряд его механизмов еще не полностью изучен. Полагают, что у генетически предрасположенных пациентов в качестве триггеров заболевания выступают факторы внешней среды, дисбиоз, инфекции, стресс, которые могут вызывать и поддерживать aberrантную активацию врожденной и адаптивной иммунной систем. Установлено, что усиленная продукция таких цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17А, вызывают развитие синовита, активацию неоваскуляризации, резорбцию и эрозии костной ткани, разрушение и воспаление хряща путем индукции нескольких молекулярных путей в синовиальных фибробластах и макрофагах, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах, хондроцитах и иммунных клетках. С учетом современных представлений о механизмах патогенеза ПсА и псориаза разработан ряд лекарственных средств, мишени которых представлены клетками, цитокинами или другими медиаторами, играющими центральную роль в патогенезе заболевания.

**Заключение.** В настоящее время для лечения псориаза и ПсА применяют ряд традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерные биологические препараты, а также «таргетные» пероральные синтетические лекарственные препараты, в частности ингибиторы фосфодиэстеразы-4 и ингибиторы янус-киназ, большинство из которых способны влиять на весь спектр кожных и суставных проявлений заболевания. С учетом разнообразного клинического фенотипа ПсА, частого наличия сопутствующих заболеваний и широкого спектра лекарственных средств, находящихся в распоряжении специалистов, большинство авторов склоняются к необходимости совершенствования алгоритмов выработки индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; иммунопатогенез; генно-инженерные биологические препараты.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 19–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25

## Psoriatic Arthritis: Pathogenetic Justification of Current Therapeutic Approaches

T.V. Korotaeva

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyse and summarise information on the pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA); to discuss therapeutic targets, actual and long-term drug therapy strategies for this disease.

**Key Points.** PsA pathogenesis is still a matter of argument; some of its mechanisms are still studied poorly. It is assumed that, in patients with genetic predisposition, the disease is triggered by the environmental factors, dysbiosis, infections, stress, that can cause and maintain aberrant activation of the innate and adaptive immune system.

We found out that increased expression of such cytokines as IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-17A causes synovitis; activates neoangiogenesis, bone resorption and erosion; leads to destruction and inflammation of cartilage as a result of induction of several molecular paths in synovial fibroblasts and macrophages, endothelial cells, osteoblasts, osteoclasts, cartilage cells, and immune cells.

Taking into account available information on pathogenic mechanisms of PsA and psoriasis, we have developed several drugs targeting cells, cytokines or other mediators, playing a central role in the pathogenesis of the disease.

**Conclusion.** Currently, treatment of psoriasis and PsA involves the use of traditional basic synthetic anti-inflammatory medicines, genetically engineered biological agents, and target oral synthetic medications, particularly phosphodiesterase-4 inhibitors and Janus kinase inhibitors, a majority of which can treat the entire range of skin and bone manifestations of the disease. Taking into account the varying PsA phenotype, comorbidities and a wide range of medicinal products that can be used by medical professionals, a majority of authors are of the opinion that it is necessary to improve the algorithms of individual approaches to the management of each patient.

**Keywords:** psoriatic arthritis; immunopathogenesis; genetically engineered biological agents.

**Conflict of interest:** The author declares that she does not have any conflict of interests.

**For citation:** Korotaeva T.V. Psoriatic Arthritis: Pathogenetic Justification of Current Therapeutic Approaches. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 19–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25

Коротаева Татьяна Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9855-5954. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>. E-mail: [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)



Обзор



Review

## ВВЕДЕНИЕ

проявления часто предшествуют суставным симптомам, по разным оценкам, у 20–30% пациентов с псориазом со временем развивается артрит или энтезит [1, 2]. Отмечают широкий спектр проявлений заболевания различной степени выраженности с вовлечением в процесс опорно-двигательной системы, при этом наиболее частыми симптомами являются асимметричное моно- или олиго-суставное поражение, энтезит, дактилит и спондилит [2].

Этиопатогенез ПсА все еще является предметом дискуссий, большинство исследователей признают его многофакторный характер. Сложность изучения патогенетических механизмов связана с отсутствием экспериментальных моделей спонтанного развития заболевания, что, возможно, обусловлено гистопатологическими различиями, например, между структурами мышиной и человеческой кожи, тканями суставов и энтезов [3, 4]. В настоящее время в рамках многофакторной модели этиопатогенеза ПсА рассматривают комбинацию генетически обусловленной чувствительности организма к триггерным факторам окружающей среды (инфекциям, механическому стрессу, нарушению метаболизма), которые способствуют активации врожденного и приобретенного иммунитета [4].

В рамках современных терапевтических подходов предпринимаются попытки воздействия на весь спектр проявлений ПсА, от поражений суставов позвоночника и энтезов до нарушений состояния кожи и ее придатков. Открытия последних лет в области патогенеза заболевания способствовали разработке лекарственных средств (ЛС) с различными механизмами действия, влияющих на костно-мышечные и кожные проявления заболевания на молекулярном уровне. При этом большинство исследователей сходятся в том, что выбор оптимального подхода к терапии ПсА должен опираться на результаты комплексного анализа активности заболевания и доминирующих клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний и противопоказаний к данному виду лечения [3, 4].

**Цель работы:** проанализировать и обобщить сведения о патогенезе ПсА, рассмотреть терапевтические мишени, актуальные и перспективные стратегии фармакотерапии при данном заболевании.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Установлено, что ПсА и псориаз чаще проявляются у пациентов с семейным анамнезом этих заболеваний или болезней из группы спондилоартритов. В исследованиях, посвященных анализу ассоциаций генома (GWAS), установлены связи между некоторыми полиморфизмами генов и риском возникновения псориаза и ПсА. Продemonстрирована ассоциация повышенной частоты развития псориаза с локусом *PSORS1* HLA-антигена [5, 6]. Установлено, что более 60 локусов чувствительности контролируют ряд иммунологических механизмов, участвующих в патогенезе заболевания, таких как дифференцировка Т-лимфоцитов, продукция ИЛ-17 и интерферона (ИФН), что позволило добавить эти локусы в генетическую панель псориаза [7].

Следует отметить, что полиморфизмы этих генов могут лежать в основе aberrантной активации иммунного ответа, наблюдаемой как при псориазе, так и при ПсА [6, 8]. Y. Liu и соавт. на основании данных исследования GWAS, в котором приняли участие 576 пациентов с ПсА и 480 обследуемых контрольной группы, установили общий генетический субстрат, играющий ключевую роль в развитии псориаза и ПсА,

определяемый вариантами гена рецептора ИЛ-23R и гена цитокина ИЛ-12B [9].

Полиморфизмы в локусе С главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса I, которые выявляются при псориазе, могут способствовать усиленному представлению аутоантигенов CD8+ лимфоцитам. Кроме того, белки ГКГ класса I могут напрямую взаимодействовать с Ig-подобными рецепторами клеток-киллеров, экспрессируемыми на NK-клетках, также способствуя активации врожденного иммунного ответа. Следовательно, фенотипическая экспрессия ПсА зависит от различных полиморфных вариантов генов ГКГ [9, 10].

Помимо ГКГ в патогенезе ПсА и псориаза играют важную роль полиморфизмы генов, кодирующих молекулы, которые участвуют в иммунном ответе, такие как супрессоры сигналов цитокинов 3, *TNFAIP3*, ИЛ-23 и ИЛ-15 [10]. В экспериментальных моделях на мышах с использованием метода мини-кольцевой ДНК было продемонстрировано, что aberrантная экспрессия цитокинов, таких как ИЛ-17, 22 и 23, связана с проявлениями кожных, энтезиальных и суставных поражений заболевания [2, 3].

Полагают, что аллельный полиморфизм генов ИЛ-12B и ИЛ-23A, кодирующих субъединицы p40 и p19, может играть роль в предрасположенности к развитию ПсА за счет усиления активности оси ИЛ-23/17. Отмечена связь заболевания с полиморфизмами генов *TNFAIP3-TNIP1*, участвующих в убиквитинировании гамма-субъединицы киназы ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) — основного модулятора NF-κB, что характерно и для других аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [11].

Мутации генов Toll-like рецепторов (TLR) могут фактически вызывать aberrантный иммунный ответ на микробиологические стимулы и запускать активацию клеток врожденной или адаптивной иммунной систем. По результатам недавнего исследования, было выявлено изменение экспрессии 196 генов, проявляющееся преимущественно усилением их активности, в клетках синовиальных мембран пациентов с ПсА, 90 из которых определяют активность мононуклеарных клеток. Продemonстрирована активация генов, кодирующих цитокины, хемокины, компоненты внеклеточного матрикса и факторы, активирующие остеокласты и остеобласты, такие как остеопонтин и остеоактивин, тогда как гены, кодирующие B-клеточный ответ, а также ингибиторы металлопротеаз, напротив, при данном заболевании дезактивированы [12].

Несмотря на то что ПсА развивается в большинстве случаев у генетически предрасположенных пациентов, хроническая активация иммунной системы, как правило, обусловлена пусковым механизмом, в основе которого лежит влияние патогенных микроорганизмов или регулярные механические стрессы (воздействия). Роль микробиома в индукции аутоиммунных реакций показана в большом количестве сообщений. У здорового человека существует определенный баланс между патогенными и непатогенными комменсальными видами микроорганизмов. Гиперпролиферация различных возбудителей лежит в основе такого явления, как дисбиоз. Выраженность развития дисбиоза в значительной степени определяется генетическим фактором, развитие этого состояния сопровождается aberrантной активацией иммунной системы, обеспечиваемой в первую очередь за счет рекрутирования Т-хелперных клеток 17 типа (Th17) [13].

Повторные травмы энтезисов также рассматривают в качестве факторов, запускающих воспалительные и аутоиммунные реакции. Повторяющиеся травмы могут вызывать повреждение тканей, которое активирует реакции врожденного

иммунитета посредством стимуляции связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) на TLR мононуклеарных клеток. В экспериментальных моделях животных было продемонстрировано, что локальная продукция ФНО стромальными энтезиальными клетками может представлять собой первую стадию воспаления суставов [13].

Субклинический энтезит выявляют с помощью УЗИ у 32–62% пациентов с псориазом, а собственно псориатический артрит регистрируется у 23% пациентов с псориазом и субклиническим энтезитом [14].

### ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В отличие от ревматоидного артрита при ПсА основными факторами иммунного каскада являются лимфоциты CD8+, CD4+, Th1, Th17, Th9 и Th22 и клетки врожденной иммунной системы, включая NK-клетки, гамма-, дельта-лимфоциты и макрофаги. CD8+ T-лимфоциты активируются после презентации антигена ГКГ класса I дендритными клетками. Эти клетки находятся в большом количестве в синовиальной жидкости и в коже пациентов с ПсА. Было продемонстрировано, что CD8+ T-лимфоциты у пациентов с ПсА могут представлять собой источник продукции ИЛ-17, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-22 [15].

Лимфоциты Th1 индуцируются ИФН- $\gamma$ , уровни которого повышены в коже больных псориазом [5]. Лимфоциты Th17 активируются после стимуляции трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . Кульминацией следующего этапа иммунопатогенеза заболевания является экспрессия гамма-T-клеточного рецептора (ТКР), связанного с транскрипционным фактором RAR, и секреция ИЛ-17 (главным образом изоформы А), чему способствуют и другие цитокины, такие как ИЛ-21, ИЛ-9 и ИЛ-23. После активации клетки Th17 способны продуцировать также ИЛ-21, ИЛ-22 и хемокин CCL20 [15].

ИЛ-17А представляет собой цитокин, играющий важнейшую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, включая ПсА. Этот цитокин может активировать макрофаги, кератиноциты, эпителиальные, дендритные, эндотелиальные клетки, фибробласты, хондроциты, нейтрофилы, остеокласты и остеобласты, которые, в свою очередь, способны высвобождать большое количество провоспалительных медиаторов, усиливая воспалительный каскад и способствуя тем самым активации репаративных процессов. Один из механизмов действия ИЛ-17А заключается в aberrантной экспрессии CCL20 на поверхности кератиноцитов с последующим накоплением мононуклеарных клеток в коже [10]. В коже больных псориазом ИЛ-17А может вызывать сверхэкспрессию кератина-17 и гипоэкспрессию филаггрина на кератиноцитах, способствуя тем самым гиперкератозу и дисфункции эпителиальных клеток. В свою очередь гиперэкспрессия кератина-17, антигенные эпитопы которого в значительной мере сходны с таковыми у стрептококка, может поддерживать локальную активацию иммунной системы больных ПсА, в первую очередь за счет механизма молекулярной мимикрии при стрептококковом поражении миокарда у генетически предрасположенных пациентов [3].

В моделях на мышах было показано, что ИЛ-17 является необходимым, но не достаточным посредником для развития фенотипа ПсА, что подтвердило гипотезу об участии в этом процессе других цитокинов, в частности ИЛ-23 [15]. Различные внутриклеточные каскады определяют передачу сигналов ИЛ-17 (фактор 2, связанный с рецептором ФНО, или TRAF2, TRAF5, TRAF6, IKK; активируемая митогеном протеинкиназа 1, или MAPK1; белок-активатор 1, или AP-1; NF- $\kappa$ B) и ИЛ-23 (тирозинкиназа 2, или Tyk2; Janus-киназа 2, или JAK2; активатор транскрипции 3, или STAT3) [15, 16].

Относительно недавно были обнаружены антитела, вступающие в реакцию с пептидами, содержащимися в цитоскелете кератиноцитов и в энтезисах у 85% больных ПсА, что в определенной степени объясняет механизмы вовлечения энтезов и кожи в спектр клинических проявлений заболевания [17].

Мононуклеарные фагоцитарные клетки, включая моноциты, дендритные клетки и макрофаги, являются ключевыми элементами координации иммунного ответа, нарушения которой наблюдаются при аутоиммунных и воспалительных реакциях. При псориазе отмечено возрастание в фагоцитирующих клетках кожи уровней белков S100A8/A9 — веществ из группы кальмодулинов, которые локализованы в цитоплазме и/или ядре различных клеточных популяций и участвуют в регуляции ряда клеточных процессов, таких как прогрессия и дифференцировка клеточного цикла. В свою очередь, это способствует усилению воспаления, о чем свидетельствует усиление миграции лейкоцитов и активации метаболизма арахидоновой кислоты [18].

Установлено, что для дендритных клеток пациентов с ПсА характерна повышенная экспрессия TLR2, кластера дифференцировки (CD) 40, НАДФ2 и LL37 — факторов, участвующих в клиренсе внутриклеточных патогенов [11]. Дисбиоз и механический стресс могут вызывать активацию TLR дендритных клеток и макрофагов, опосредованную патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), осуществляющими распознавание молекулярных структур патогенов. В этих процессах также участвует родственная группа молекул DAMPs — эндогенных веществ, сигнализирующих о повреждающем воздействии (температурном, лучевом, инфекционном и т. д.). PAMPs и DAMPs, способствуя высвобождению ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ , одновременно активируют врожденный и адаптивный компоненты иммунитета [11, 12, 19].

После активации, опосредованной TLR, с участием PAMPs и DAMPs, моноциты, макрофаги и дендритные клетки активируют NF- $\kappa$ B, который главным образом способствует транскрипции про-ИЛ-1 $\beta$ . Последующее образование активной изоформы ИЛ-1 опосредуется протеолитическим ферментом каспаза-1, который активируется агрегацией ряда провоспалительных молекулярных комплексов. К ним относятся NOD-подобный рецептор P3, наиболее характерный для воспаления, активация которого стимулируется PAMPs и DAMPs. Активность этого комплекса способствует, в частности, генерации активных форм кислорода в митохондриях, разрушению лизосом и потере клетками калия, что вызывает нарушение клеточных функций, усиливает локальное повреждение и дальнейшее высвобождение DAMPs [19]. После воздействия микробного либо механического стрессового стимула TLR фактически могут распознавать молекулы DAMPs, происходящие из воспаленных и поврежденных тканей, в числе которых фибриноген, тенасцин С, дополнительный домен А фибронектина, бигликан и декорин. Этот процесс увеличивает время активации дендритных клеток и макрофагов, реализующих антигенпрезентирующую функцию [19].

Фагоцитарные клетки также являются наиболее важным источником ФНО- $\alpha$ , который продуцируется в растворимой и трансмембранной форме, взаимодействует с ФНО-рецепторами (R) I и II на клетках-мишенях. Взаимодействие с ФНО рецептором-I запускает активацию NF- $\kappa$ B, легкой цепи активированных В-клеток, ответственного за трансляцию ряда провоспалительных генов и активацию паттерна клеточной гибели с участием прокаспазы-8 [3].

Стимуляция ФНО-рецептора-II способствует пролиферации клеток иммунной системы и с помощью других внутри-

клеточных каскадов, в которые вовлечены с-активаторные белки 1 и 2 (сAP-1 и сAP-2). Так, ФНО- $\alpha$  способствует хемотаксису и активации полиморфноядерных и мононуклеарных клеток, стимулирует резорбтивную активность остеокластов в отношении костной ткани, индуцирует пролиферацию синовиоцитов и экспрессию провоспалительного фенотипа эндотелиальными и другими резидентными клетками, способствует выработке ряда цитокинов, что вызывает синовит, нарушения минерального обмена и образование псориатических бляшек [1, 3].

Таким образом, патогенез ПсА представляет собой многофакторный процесс, определяющийся комбинацией генетических факторов, влияний внешней среды и метаболических нарушений, которые в совокупности способствуют активации иммунной системы и клиническим проявлениям заболевания.

### ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

До начала эры биологической терапии ПсА арсенал ревматологов был представлен, главным образом, стандартными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), которые часто применяли в комбинации с локальным введением глюкокортикоидов. В качестве «золотого стандарта» первой линии терапии как ранее, так и в современных рекомендациях рассматривают метотрексат — иммуносупрессивный препарат с выраженной противовоспалительной активностью, влияющий на активность дигидрофолатредуктазы и ингибирующий пролиферацию иммунных клеток [20].

Применение этой группы лекарственных средств (ЛС), к которым кроме метотрексата относят сульфасалазин, лефлуномид и циклоспорин А, характеризовалось противоречивыми результатами в отношении э, однако эти препараты использовали при наличии противопоказаний к применению метотрексата. Внедрение в клиническую практику биологических препаратов и синтетических малых молекул для воздействия на конкретные этапы «иммунологического сценария» ПсА способствовало значительному улучшению качества жизни и прогноза у этих пациентов [1, 20].

Известно, что фактор некроза опухоли — альфа (ФНО- $\alpha$ ) является ключевым цитокином в патогенезе аутоиммунного хронического артрита, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и ПсА. В настоящее время для лечения пациентов с ПсА и псориазом, устойчивых к обычной иммуносупрессивной терапии, доступны некоторые биологические препараты и их биоаналоги. Этот класс ЛС средств включает инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, которые представляют собой моноклональные антитела, этанерцепт, состоящий из белка рецептора р75, связанного с кристаллизуемым фрагментом человеческого Ig, и цертолизумаба пэгол — Fab-фрагмент антитела к ФНО- $\alpha$ , конъюгированный с полиэтиленгликолем. Анти-ФНО-препараты оказались эффективны в отношении клинических симптомов заболевания, они ингибируют прогрессирование суставных и кожных проявлений, обладают более высокой специфичностью действия по сравнению с обычными БПВП и практически безопасны [2, 4].

По результатам ряда рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ) ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов с ПсА, были получены сведения о быстром достижении ответов по критериям ACR (American College of Rheumatology) 20/50/70, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), с общим сопоставимым профилем эффективности и безопасности [21]. В отличие от традиционных сБПВП эти ЛС эффективны в лечении энтезита, дактилита и поражений осевого скелета.

Важность оси ИЛ-17/ИЛ-23 в патогенезе ПсА и псориаза способствовала разработке биологических препаратов, действие которых направлено на подавление активности этих цитокинов [22]. Одним из таких ЛС является устекинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело против субъединицы р40 ИЛ-23 и ИЛ-12, которые являются ключевыми медиаторами иммунопатогенеза ПсА и псориаза. В двух РККИ по применению устекинумаба при ПсА был продемонстрирован хороший профиль эффективности препарата при периферическом артрите, энтезите, дактилите, кожном поражении и поражении ногтей [23]. Эффективность этого ЛС в отношении энтезита обусловлена ингибированием активности ИЛ-23, а также развивающейся вследствие этого блокадой провоспалительных ИЛ-22 и ИЛ-17 [24].

Гуселькумаб, тилдракизумаб и ризанкизумаб представляют собой три моноклональных антитела против субъединицы р19 ИЛ-23. По результатам двух РККИ, продемонстрирована эффективность гуселькумаба при умеренной и тяжелой формах заболевания, требующих проведения системной терапии [25–27]. Результаты РККИ NAVIGATE III фазы показали, что гуселькумаб может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с псориазом, которые не получали ранее устекинумаб. Эти данные свидетельствуют, что блокада ИЛ-23 является патогенетически обоснованным методом лечения псориаза [28]. Получены интересные результаты применения ингибиторов ИЛ-23 (гуселькумаба, ризанкизумаба) в лечении всех основных проявлений ПсА [29], однако полученные к настоящему времени данные, подтверждающие эффективность ингибиторов ИЛ-23 при аксиальных проявлениях ПсА, являются ограниченными, что следует учитывать при выборе терапии [30].

Тилдракизумаб показал эффективность при умеренной и тяжелой формах псориаза, в настоящее время проводятся РККИ II и III фаз по применению этого ЛС при ПсА и спондилоартрите [31].

Использование ингибиторов ИЛ-17А представляет собой новое направление в лечении ПсА и псориаза. К этим ЛС относят секукинумаб, иксекизумаб и нетакимаб [32, 33].

Нетакимаб — гуманизированное моноклональное антитело против ИЛ-17А, разрешенное для применения у пациентов с ПсА, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В рамках клинического исследования III фазы PATERA, в которое вошли 194 пациента с активным ПсА, была проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата в течение 54 недель [34]. Этим больным ранее проводили терапию НПВП, синтетическими БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба (120 мг) и в группу плацебо. Нетакимаб и плацебо применяли в виде подкожных инъекций на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22 неделях. Пациенты группы плацебо, не достигшие 20%-ного улучшения, по критериям ACR20, на 16 неделе лечения, начинали получать терапию нетакимабом с сохранением заслепления, после 24-й недели все пациенты были переведены на нетакимаб и получали препарат открыто. Установлено, что 94,9% пациентов в группе нетакимаба достигли ACR20 на 54-й неделе, в 89,5% случаев наблюдался ответ PASI75. Применение нетакимаба приводило к снижению выраженности аксиальных проявлений заболевания, а также энтезита и дактилита. Установлено, что пациенты хорошо переносили нетакимаб при длительном применении. Наиболее частыми нежелательными явлениями, для которых была установлена связь с проводимым лечением, явились

лимфопения, повышение активности АЛТ, гиперхолестеринемия. Зарегистрированные нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести. Было установлено, что ответ на терапию наталиумабом со стороны всех ключевых проявлений ПСА сохраняется на протяжении 54 недель [34].

Секукинумаб и иксекизумаб являются полностью человеческими и гуманизированными моноклональными антителами, распознающими и нейтрализующими ИЛ-17А. В крупных многоцентровых РККИ и наблюдательных исследованиях была доказана эффективность ингибиторов ИЛ-17А при псориазе, ПсА и аксиальном спондилоартрите. Впервые при оценке энтезита и дактилита был использован столь строгий критерий как полное исчезновение данных проявлений у 70–80% пациентов. Накопленная доказательная база и результаты первых прямых сравнительных исследований эффективности этих препаратов и ингибиторов ФНО- $\alpha$  позволяют утверждать, что данный класс препаратов становится одним из ключевых в лечении ПсА [32]. Ингибиторы ИЛ-17А, так же как ингибиторы ФНО- $\alpha$ , позволяют предотвратить развитие необратимого повреждения суставов и тормозят остеопролиферацию, проявляющиеся признаками периостита, костной пролиферации по краям суставов и синдесмофитами в позвоночнике.

У пациентов с аксиальным поражением и сопутствующим тяжелым псориазом использование секукинумаба может рассматриваться в качестве эффективного варианта терапии [35, 36]. В то же время следует отметить, что применение ингибиторов ИЛ-17А ограничено при наличии воспалительного заболевания кишечника из-за риска его обострения. Следует также учитывать риск возникновения этого заболевания *de novo* при использовании ингибиторов ИЛ-17А. Эти ограничения обусловлены блокированием данной группой препаратов протективной функции ИЛ-17А в отношении слизистой оболочки кишечника.

В настоящее время в стадии разработки находится ряд ГИБП с альтернативными механизмами действия, которые потенциально могут быть эффективными у пациентов с ПсА и псориазом. Алефацепт и эфализумаб, распознающие субъединицу LFA-3 и LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen), способны ингибировать процессы хемотаксиса и диапедеза лимфоцитов, что обуславливает эффективность этих ЛС в отношении псориаза, хотя снижение суставных проявлений заболевания выражено слабо. Лучшие результаты были получены у пациентов с псориазом при использовании итализумаба — гуманизированного моноклонального антитела, нейтрализующего молекулу-костимулятор CD6. Дальнейшие разработки подобных ЛС пока не проводятся.

В некоторых странах одобрен абатацепт, который преимущественно используют для лечения ревматоидоподобной формы ПсА. Имеются единичные сообщения об успешном применении анакинры — антагониста рекомбинантных рецепторов ИЛ-1, используемого при ревматоидном артрите и аутовоспалительных синдромах, при ладонно-подошвенном и пустулезном псориазе [37].

В последние годы был разработан и предложен к применению ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ-4) апремиласт, который относят к группе таргетных синтетических БПВП. Апремиласт имеет благоприятный профиль безопасности, зарегистрирован в США и Европе для лечения активного ПсА или псориаза у пациентов, которые не проходили лечение с использованием БПВП или ГИБП в качестве первой линии терапии [38].

Апремиласт избирательно ингибирует ФДЭ-4, фермент, снижающий внутриклеточную концентрацию циклического

аденозинмонофосфата (цАМФ), экспрессируемого в активированных иммунных клетках. Предотвращая деградацию цитозольного цАМФ, апремиласт способствует цАМФ-зависимой активации нескольких протеинкиназ и белков, связывающих элемент цАМФ-ответа, таким образом модулируя экспрессию нескольких генов цитокинов и хемокинов. Показано, что в процессе лечения с использованием этого ЛС значительно снижалась продукция ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-23А, ФНО- $\alpha$  наряду с увеличением синтеза ИЛ-10 [39]. В пяти РККИ установлена эффективность апремиласта в отношении кожных, энтезиальных и суставных проявлений ПсА, при этом отмечен устойчивый контроль симптомов болезни в течение длительного времени. В отличие от других биологических агентов профиль безопасности данного препарата является более приемлемым, случаев развития оппортунистических инфекций, новообразований или сердечной недостаточности не отмечено. Тем не менее отсутствие данных о способности апремиласта задерживать прогрессирование рентгенологических проявлений артрита и спондилита не позволяет использовать данный препарат в качестве универсального средства для лечения ПсА.

Тофацитиниб и упадацитиниб являются пероральными ингибиторами активации JAK-сигнального пути и STAT [40]. Ряд лигандов, включая ИФН- $\alpha$  и ИЛ-23, передают сигналы клеткам-мишеням путем аутофосфорилирования семейства белков JAK, связанных с рецепторами цитокинов, с последующей димеризацией молекул STAT и миграцией их в ядро, где они способствуют транскрипции генов, участвующих в воспалении [41–43]. Тофацитиниб снижает активность артрита, дактилита, энтезита и задерживает прогрессирование структурных изменений в суставах, что показано в РККИ программы OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial), Broaden и OPAL Beyond [44]. Упадацитиниб является селективным JAK-ингибитором, который преимущественно блокирует сигнальные пути JAK1. Способность упадацитиниба при использовании в дозах 15 мг/сутки и 30 мг/сутки снижать активность артрита, дактилита, энтезита, псориаза и задерживать прогрессирование структурных изменений в суставах пациентов с ПсА продемонстрирована в ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПККИ) SELECT-PsA1 и SELECT-PsA2. В этих исследованиях упадацитиниб был использован в качестве препарата активного сравнения [45].

Есть мнение, что перспективным направлением в лечении ПсА является разработка ингибиторов тирозинкиназы 2, которая относится к семейству JAK-киназ, потенциально блокирует ИЛ-12, ИЛ-23 и тип 1 ИФН- $\alpha$  [46].

В настоящее время тофацитиниб и упадацитиниб зарегистрированы для лечения ПсА в Российской Федерации.

## СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В 2019 г. Европейская Антиревматическая Лига (EULAR, European League Against Rheumatism) представила обновленные рекомендации по фармакологическим методам лечения пациентов с ПсА. Терапия включает в себя следующие группы ЛС: НПВП, синтетические БПВП (метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид), таргетные синтетические БПВП (ингибитор ФДЭ-4 — апремиласт; ингибитор JAK — тофацитиниб) и ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ингибиторы ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17) [47–49]. Цель терапии обозначена как достижение ремиссии или минимальной активности ПсА, что коррелирует с улучшением общего прогноза заболевания и с задержкой прогрессирования рентгенологических

изменений. При назначении лечения оценивают клинический вариант ПсА (полиартрит, олигоартрит, энтезит, спондилит, псориаз) и его активность, а также наличие факторов неблагоприятного прогноза (полиартрита, повышенного уровня СОЭ/СРБ, структурных повреждений, дактилита, псориаза ногтей) и клинически значимой коморбидности (например, увеита, воспалительных заболеваний кишечника, кардиоваскулярных заболеваний). При этом дактилит и псориаз ногтей дополнили список факторов неблагоприятного прогноза на основании накопленных к настоящему времени данных о высоком риске развития эрозий суставов, риске ассоциации этих проявлений со спондилитом и ухудшения качества жизни у пациентов с ПсА. Согласно этим рекомендациям, метотрексат остается первой линией терапии ПсА. Причем даже при наличии ограниченного поражения суставов, но при выявлении факторов неблагоприятного прогноза, сБПВП назначают как можно скорее.

Отмечена возможность быстрого назначения ГИБП различных классов у пациентов с преимущественным энтезитом и спондилитом. Больным с тяжелым псориазом и активным артритом следует в первую очередь назначать ингибиторы ИЛ-17А. Эта рекомендация основана на результатах РККИ с использованием прямых сравнений эффективности препаратов — SPIRIT2H и EXEED, где была продемонстрирована превосходящая или сопоставимая эффективность ингибиторов ИЛ-17А (иксекизумаба и секукинумаба соответственно) по сравнению с ингибитором ФНО- $\alpha$  адалимумабом. Была впервые выделена когорта больных аксиальным ПсА, которым рекомендуется назначение ингибиторов ИЛ-17А. По результатам РККИ MAXIMISE было показано, что применение секукинумаба в дозе 300 и 150 мг значимо снижало выраженность МРТ-воспаления в аксиальных структурах и общую активность ПсА.

ЖАК-ингибиторы рекомендованы при показании к применению ГИБП или при отсутствии их эффективности. Эта рекомендация основана на полученных данных о сопоставимой эффективности ГИБП и ЖАК-ингибиторов (к тому времени были доступны результаты программы исследования тофацитиниба, где в качестве «рукава» активного сравнения был использован адалимумаб).

В мае 2021 года на заседании Европейской Антиревматической Лиги (EULAR) были представлены обновленные рекомендации международной группы по изучению псориаза и псориазического артрита GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), полнотекстовый вариант которых до настоящего времени не опубликован. Необходимо отметить, что, в отличие от рекомендаций EULAR специалисты GRAPPA учитывают периферический артрит в целом без уточнения числа пораженных суставов. Также сохраняются выделенные ранее (в версии 2015 г.) клинические варианты заболевания (дактилит, спонди-

лит, энтезит, псориаз кожи и ногтей). Метотрексат, так же, как и в рекомендациях EULAR, остается препаратом первой линии терапии. Возросла роль ЖАК-ингибиторов, в том числе и при аксиальном варианте ПсА. Широко рекомендуются ГИБП с различными механизмами действия (в частности, при энтезите, дактилите и спондилите), при этом общая схема назначения терапии сохранилась [50–52]. При этом при выборе ГИБП рекомендуется учитывать не только доминирующее проявление ПсА, но и наличие клинически значимых коморбидностей, например, воспалительное заболевание кишечника, увеит, кардиоваскулярная патология.

В Российской Федерации зарегистрированы 5 ингибиторов ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол, адалимумаб) и 5 ингибиторов ИЛ (устекинумаб, иксекизумаб, секукинумаб, нетакимаб, гуселькумаб, ризанкизумаб).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ПсА до сих пор остается предметом дискуссий, ряд механизмов его развития еще не полностью изучен. Полагают, что у генетически предрасположенных пациентов в качестве триггеров заболевания выступают влияния среды обитания, дисбиоз, инфекции, стресс, которые могут вызывать и поддерживать aberrantную активацию врожденной и адаптивной иммунной системы. Усиленная продукция таких цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17А, вызывает развитие синовита, активацию неогенеза, резорбцию и эрозии костной ткани, разрушение и воспаление хряща путем индукции различных молекулярных каскадов в синовиальных фибробластах и макрофагах, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах, хондроцитах и иммунных клетках.

С учетом современных представлений о механизмах патогенеза ПсА и псориаза разработан ряд ЛС, мишени которых представлены клетками, цитокинами или другими медиаторами, играющими центральную роль в патогенезе заболевания. Часть из этих препаратов зарегистрирована и применяется в США и Европе, а также в РФ, некоторые находятся в настоящее время на разных фазах клинических исследований.

В настоящее время для лечения ПсА применяют ряд традиционных синтетических БПВП, ГИБП различных классов, а также таблетированные таргетные синтетические БПВП («малые» молекулы иммунного каскада ингибиторов ФДЭ-4 и ЖАК-ингибиторов), большинство из которых способны влиять на весь спектр кожных и суставных проявлений заболевания. С учетом разнообразного клинического фенотипа ПсА, распространенности сопутствующих заболеваний и широкого спектра лекарственных средств, находящихся в распоряжении специалистов, большинство авторов склоняются к необходимости совершенствования алгоритмов выработки индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(10): 957–70. DOI: 10.1056/NEJMr1505557
- Chimenti M.S., D'Antonio A., Conigliaro P. et al. An Update for the Clinician on Biologics for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Biologics.* 2020; 14: 53–75. DOI: 10.2147/BTT.S260754
- Szczerkowska-Dobosz A., Krasowska D., Bartosińska J. et al. Pathogenesis of psoriasis in the «omic» era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2020; 37(5): 625–34. DOI: 10.5114/ada.2020.100478
- Toussi A., Mavarakis N., Le S.T. et al. Updated therapies for the management of Psoriatic Arthritis. *Clin. Immunol.* 2020; 220: 108536. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108536

- Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14(4): 286–92. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
- Oliveira-Toré C.F., Moraes A.G., Martinez G.F. et al. Genetic Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 9 as Susceptibility Factors for the Development of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 1492092. DOI: 10.1155/2019/1492092
- Elder J.T. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2018; 19(2): S77–8. DOI: 10.1016/j.jisp.2018.09.005
- Juneblad K., Kastbom A., Johansson L. et al. Association between inflammasome-related polymorphisms and psoriatic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2021; 50(3): 206–12. DOI: 10.1080/03009742.2020.183461

9. Liu Y., Helms C., Liao W. et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008; 4(3): e1000041. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000041
10. Caruntu C., Boda D., Dumitrascu G. et al. Proteomics focusing on immune markers in psoriatic arthritis. *Biomark. Med.* 2015; 9(6): 513–28. DOI: 10.2217/BMM.14.76
11. Smith R.L., Hébert H.L., Massey J. et al. Association of Toll-like receptor 4 (TLR4) with chronic plaque type psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308(3): 201–5. DOI: 10.1007/s00403-016-1620-4
12. Rahmani F., Rezaei N. Therapeutic targeting of Toll-like receptors: a review of Toll-like receptors and their signaling pathways in psoriasis. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(12): 1289–98. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1204232
13. Castellino M., Eyre S., Upton M. et al. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatol. (Oxford)*. 2014; 53(5): 777–84. DOI: 10.1093/rheumatology/ket319
14. Sakkas L.I., Alexiou I., Simopoulou T. et al. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013; 43(3): 325–34. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005
15. Suzuki E., Mellins E.D., Gershwin M.E. et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4–5): 496–502. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
16. Ciccia F., Guggino G., Ferrante A. et al. Interleukin-9 Overexpression and Th9 Polarization Characterize the Inflamed Gut, the Synovial Tissue, and the Peripheral Blood of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(8): 1922–31. DOI: 10.1002/art.39649
17. Dolcino M., Lunardi C., Ottria A. et al. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115424. DOI: 10.1371/journal.pone.0115424
18. Chimentì M.S., Ballanti E., Perricone C. et al. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(5): 599–606. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.002
19. Bryant C.E., Gay N.J., Heymans S. et al. Advances in Toll-like receptor biology: Modes of activation by diverse stimuli. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2015; 50(5): 359–79
20. Haddad A., Gazitt T., Feldhamer I. et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23: 44. DOI: 10.1186/s13075-021-02417-x
21. Lemos L.L.P., de Oliveira Costa J., Almeida A.M. et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol. Int.* 2014; 34(10): 1345–60. DOI: 10.1007/s00296-014-3006-2
22. Vecellio M., Hake V.X., Davidson C. et al. The IL-17/IL-23 Axis and Its Genetic Contribution to Psoriatic Arthritis. *Front. Immunol.* 2021; 11: 596086. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596086
23. Letarouilly J.G., Flachaire B., Labadie C. et al. Secukinumab and ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: results of a direct comparison. *Rheumatol. (Oxford)*. 2020; keaa710. DOI: 10.1093/rheu
24. Benfremo D., Paci V., Luchetti M.M. et al. Novel Therapeutic Approaches and Treatment Targets for Psoriatic Arthritis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021; 22(1): 85–98. DOI: 10.2174/1389201021666200928095521
25. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E.M. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(3): 405–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.041
26. Ismail F.F., May J., Moi J. et al. Clinical improvement in psoriatic nail disease and psoriatic arthritis with tildrakizumab treatment. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(2): e13216. DOI: 10.1111/dth.13216
27. Reich K., Armstrong A.W., Foley P. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(3): 418–31. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.042
28. Langley R.G., Tsai T.-F., Flavin S. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178(1): 114–23. DOI: 10.1111/bjd.15750
29. Deodhar A., Gottlieb A.B., Boehncke W.-H. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2018; 391(10136): 2213–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8
30. Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak M., Brzezińska-Wcisło L. et al. Anti-cytokine therapy for psoriasis — not only TNF- $\alpha$  blockers. Overview of reports on the effectiveness of therapy with IL-12/IL-23 and T and B lymphocyte inhibitors. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2016; 70: 1198–1205. DOI:10.5604/01.3001.0009.6898
31. Haugh I.M., Preston A.K., Kivelevitch D.N. et al. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 3879–83. DOI: 10.2147/DDDT.S167149
32. McInnes I.B., Behrens F., Mease P.J. et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020; 395(10235): 1496–1505. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X
33. O'Rielly D.D., Rahman P. A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018; 14(12): 993–1002. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1540931
34. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М. и др. Эффективность и безопасность нестатикума у пациентов с псоратическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(5): 480–8. [Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M. et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2020; 58(5): 480–8. (in Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-480-488
35. Mease P., McInnes I.B. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2016; 3(1): 5–29. DOI: 10.1007/s40744-016-0031-5
36. Blair H.A. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2021; 81(4): 483–94. DOI: 10.1007/s40265-021-01476-3
37. Skendros P., Papagoras C., Lefaki I. et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1b inhibition. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(1): 212–5. DOI: 10.1111/bjd.14685
38. Chen Y., Li Z., Li H. et al. Apremilast Regulates the Teff/Treg Balance to Ameliorate Uveitis via PI3K/AKT/FoxO1 Signaling Pathway. *Front. Immunol.* 2020; 11: 581673. DOI: 10.3389/fimmu.2020.581673
39. Deeks E.D. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2015; 75(12): 1393–403. DOI: 10.1007/s40265-015-0439-1
40. Papp K.A., Menter M.A., Abe M. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(4): 949–61. DOI: 10.1111/bjd.14018
41. Ahmed C.M., Johnson H.M. The role of a non-canonical JAK-STAT pathway in IFN therapy of poxvirus infection and multiple sclerosis: An example of Occam's Broom? *JAKSTAT*. 2013; 2(4): e26227. DOI: 10.4161/jkst.26227
42. Raychaudhuri S.K., Abria C., Raychaudhuri S.P. Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(10): e36. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211046
43. Crispino N., Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 39(3): 668–75
44. Masmijà J.G., Fernández C.M.G., Castro S.G. et al. Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Adv. Ther.* 2021; 38(2): 868–84. DOI: 10.1007/s12325-020-01585-7
45. McInnes I.B., Anderson J., Magrey M. et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(13): 1227–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2022516
46. Gerstenberger B.S., Banker M.E., Clark J.D. et al. Demonstration of in Vitro to In Vivo Translation of a TYK2 Inhibitor That Shows Cross Species Potency Differences. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 8974. DOI: 10.1038/s41598-020-65762-y
47. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S. et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(2): 318–28
48. Krueger J., Clark J.D., Suárez-Fariñas M. et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(4): 1079–90. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318
49. Papp K.A., Menter M.A., Raman M. et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(6): 1266–76. DOI: 10.1111/bjd.14403
50. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2019; 71(1): 2–29. DOI: 10.1002/acr.23789
51. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
52. Coates L.C., Soriano E., Corp N. et al. The group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) treatment recommendations 2021. *Ann Rheum Dis.* 2021. 47

Поступила / Received: 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 08.06.2021