

А.О. Гумен

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Сучасні погляди на провідне значення автоімунних чинників у патогенезі псоріазу та перспективність імунобіологічної терапії цього дерматозу

**Мета роботи** — проаналізувати сучасні наукові дані щодо етіопатогенезу псоріазу, зокрема підтвердити основне значення імунологічних чинників у його розвитку, та визначити перспективність подальших досліджень для оцінки ефективності імунобіологічної терапії цього дерматозу.

**Матеріали та методи.** На підставі поглибленого аналізу даних сучасної спеціальної літератури та з урахуванням результатів власних попередніх досліджень визначено доцільність поглибленого вивчення клінічної ефективності імунобіологічних препаратів різних класів у терапії хворих на псоріаз.

**Результати та обговорення.** Розглянуто сучасні підходи до імунобіологічної терапії хворих на псоріаз, зокрема застосування таргетних препаратів, які націлені на специфічні молекулярні мішені запального каскаду. Окрему увагу приділено препаратам, що блокують фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкінам (IL)-12/IL-23 та IL-17, а також інгібіторам фосфодіестерази та Янус-кіназ (JAK). Антагоністи TNF- $\alpha$  (інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт) показали високу ефективність у лікуванні хворих на псоріаз завдяки зниженню рівня цитокінів та впливу на Th17-клітини. Інгібітори IL-12/IL-23 (устекінумаб) продемонстрували переконливі результати в клінічних дослідженнях, знижуючи активність Th17-клітин і зменшуючи вираженість симптомів псоріазу. Інгібітори IL-17 (секукінумаб, іксекізумаб) також визнано ефективними, причому секукінумаб забезпечив досягнення швидкого клінічного ефекту, а іксекізумаб проявив високу ефективність вже на 12-му тижні лікування. Інгібітори фосфодіестерази-4 (апреміласт) сприяли зменшенню запалення, демонструючи ефективність у хворих на псоріаз середньотяжкого та тяжкого перебігу. Інгібітор JAK (тофацитиніб) продемонстрував позитивні терапевтичні результати за перорального застосування, хоча його ефективність була нижчою порівняно з такою біологічних агентів. Аналіз сучасних наукових даних та результатів власних попередніх досліджень вказує на необхідність подальшого розроблення нових таргетних препаратів, які мають високу терапевтичну ефективність за збереження безпечного профілю, що відкриває нові можливості для лікування хворих на псоріаз.

**Висновки.** Імунобіологічну терапію визнано ефективною в лікуванні пацієнтів із хронічними запальними дерматозами і, зокрема, псоріазом. Сучасні біологічні препарати, спрямовані на ключові ланки патогенезу цього дерматозу (цитокіни IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , сигнальні шляхи JAK/STAT тощо), демонструють високу ефективність і мають сприятливий профіль безпеки. У статті проаналізовано механізми дії, клінічну ефективність та потенційні ризики застосування низки біологічних засобів у терапії хворих на псоріаз. Наголошено на важливості раціонального та персоналізованого підходу до вибору біологічної терапії, що враховує індивідуальні особливості пацієнта. Подальші поглиблені дослідження дії імунобіологічних препаратів різних класів у лікуванні хворих на псоріаз сприятимуть розробленню індивідуалізованого підходу та підвищенню ефективності терапії цього дерматозу.

## Ключові слова

Псоріаз, автоімунний патогенез, імунобіологічна терапія.

Псоріаз є одним з найпоширеніших хронічних дерматозів. Загальна захворюваність на псоріаз у різних країнах світу коливається від 0,2 до 5 %, при цьому вона є нижчою в окремих регіо-

нах Азії та Африки, а найвищою — у північному регіоні Європи [12, 33]. Дотепер етіологія псоріазу залишається нез'ясованою. Також продовжуються дискусії щодо патогенезу цього дерматозу.

На сучасному етапі псоріаз розглядають як хронічний дерматоз мультифакторної природи. Результати наукових досліджень, проведених протягом останніх десятиліть, вказують на значення імунних, генетичних, ендокринних і метаболічних порушень у патогенезі цього дерматозу. Основне значення у виникненні та розвитку псоріазу мають імунологічні та генетичні чинники. Псоріаз вражає чоловіків і жінок з однаковою частотою та має два пікових періоди виникнення: у віці 20–30 та 60–70 років [39]. Його найбільш поширеною клінічною формою є вульгарний (звичайний) псоріаз, який характеризується виникненням мономорфної папульозної висипки, розташованої здебільшого симетрично на розгинальних поверхнях кінцівок, а також на тулубі та волосистій частині голови. Часто вражаються нігті й опорно-руховий апарат. Первинними елементами шкірної висипки є епідермодермальна запальна папула. Псоріатична папула округла, з чіткими межами, рожево-червоного кольору різної інтенсивності. Поверхню елементів висипки вкривають сріблясто-білі висівково-подібні або дрібнопластинчасті лусочки, які в процесі зішкрібвання легко знімаються. Спочатку папули мають правильні округлі контури й діаметр 1–2 мм. У міру прогресування процесу вони збільшуються, утворюючи бляшки, і нерідко досягають значних розмірів та набувають химерних обрисів. Тому залежно від розмірів висипки віділяють такі клінічні форми псоріазу: крапкоподібний, краплеподібний, нумулярний, бляшковий, великобляшковий, дифузний бляшковий, універсальний. Залежно від поширеності шкірного псоріатичного процесу вирізняють обмежений псоріаз, за якого візуалізуються одиночні бляшки на шкірі волосистої частини голови або розгинальних поверхонь ліктів, колін та інших ділянок тіла, та дисемінований, або поширений, псоріаз із численними елементами висипки на різних ділянках тіла. Крім цього, оцінка тяжкості псоріазу ґрунтується на таких стандартизованих критеріях, як відсоток ураження поверхні тіла (Body Surface Area — BSA) та Psoriasis Area and Severity Index (PASI), а також на впливі захворювання на якість життя пацієнта за шкалою Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Перебіг за площею ураження (BSA):

- Легкий — ураження < 3 % поверхні тіла.
- Середньої тяжкості — ураження 3–10 % поверхні тіла.
- Тяжкий — ураження > 10 % поверхні тіла.

Додаткові критерії:

- PASI  $\geq$  10 розцінюють як середньотяжкий або тяжкий ступінь перебігу захворювання.

- DLQI  $\geq$  10 свідчить про істотний негативний вплив псоріазу на якість життя незалежно від площі ураження.

- Ураження функціонально або соціально значущих ділянок (обличчя, волосиста частина голови, кисті, стопи, геніталії) може підвищувати клінічну тяжкість захворювання навіть у разі незначної площі ураження.

Псоріаз також асоціюється з численними коморбідними станами, такими як артрит, ожиріння, цукровий діабет, депресивні та тривожні розлади, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання [12].

У разі виникнення і розвитку псоріазу в організмі хворого відбувається динамічна взаємодія між різними типами клітин та численними цитокинами у відповідь на пускові фактори, що призводить до порушення імунного гомеостазу шкіри. У генетично схильних осіб із псоріазом асоційовано понад 80 генів головного комплексу гістосумісності людини (HLA), серед яких найтісніший зв'язок виявлено з алелем HLA-C\*06:02 [6]. Гістологічні особливості псоріатичної бляшки дають змогу краще зрозуміти імунологічну складність цього захворювання. Спостерігають потовщення епідермісу (акантоз), що зумовлене підвищеною проліферацією кератиноцитів [25]. Затримка ядер кератиноцитів у роговому шарі (паракератоз) пов'язана з аномальною диференціацією, що додатково підкреслює роль цих клітин у розвитку псоріазу. Псоріатичні ураження щільно інфільтровані Т-лімфоцитами та дендритними клітинами (ДК), які продукують прозапальні цитокини, такі як фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкін-17 (IL-17), IL-22, IL-23 та IL-1 $\beta$ . Уражена псоріатичною висипкою шкіра також містить скупчення нейтрофілів в епідермісі, які формують так звані мікроабсцеси Мунро. Псоріатичні бляшки характеризуються високою васкуляризацією, новоутворення судин опосередковане ангіогенними факторами, зокрема судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF) [24].

Ініціація псоріатичного ураження включає тісну взаємодію між зовнішніми чинниками та генетичними змінами, що зумовлюють розвиток захворювання [27]. До провокуючих факторів належать фізична травма (що призводить до феномену Кебнера), інфекції (особливо стрептококові) та прийом деяких лікарських засобів (наприклад,  $\beta$ -блокатори, препарати літію, флуоксетин, алпразолам, клоназепам, діазепам) [4, 40]. Хоча точні механізми індукції псоріазу внаслідок дії багатьох цих чинників залишаються не до кінця з'ясованими, відомо, що деякі подразники, зокрема фізична травма, індукують секре-

цію антимікробного пептиду LL37 (кателіцидину) кератиноцитами. LL37 утворює комплекси з ДНК патогенів або з ендогенною ДНК, що вивільняється зі стресованих або загиблих клітин, і активує Toll-подібний рецептор 9 (TLR9) на плазмоцитоїдних ДК [19]. Це призводить до секреції інтерферонів I типу, які разом з TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-1 $\beta$  активують місцеві мієлоїдні ДК, спричиняючи Т-клітинно-опосередковану запальну відповідь. Також доведено, що LL37 здатний безпосередньо активувати циркулюючі автоагресивні Т-клітини, при цьому відповідне явище частіше спостерігають у пацієнтів із прогресуючим перебігом псоріазу [18].

Мієлоїдні ДК мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів і секретують цитокіни, зокрема TNF- $\alpha$ , IL-23 та IL-12, які активують алогенні Т-лімфоцити. Після активації Т-клітини потрапляють у системний кровотік і спрямовуються до запаленої шкіри через взаємодію з молекулами адгезії (включаючи Р-селектин і Е-селектин), що експресуються ендотеліальними клітинами судин. Ефекторні молекули, які секретуються Т-лімфоцитами, активують кератиноцити, що своєю чергою призводить до вивільнення цитокінів та хемокінів, які підтримують рекрутування та активацію запальних клітин. Наприклад, IFN- $\gamma$ , IL-17 та IL-22 секретуються відповідно клітинами Т-хелперів типу 1 (Th1), Th17 і Th22, які відіграють ключову роль у посиленні шкірного запалення. LL37 також може зв'язуватись із власною РНК та безпосередньо активувати мієлоїдні ДК через Toll-подібні рецептори TLR7 та TLR8 [10]. Це призводить до підвищеної експресії TNF- $\alpha$  та IL-6. Підтвердженням цієї моделі ініціації псоріазу є той факт, що агоніст TLR7/8 іміквімод спричиняв псоріазоподібне запалення шкіри в експерименті на мишачих моделях [43]. Такі зміни були відсутні у мишей з дефіцитом рецепторів до IL-23 або IL-17, що підкреслює важливість взаємодії кератиноцитів та сигнального шляху IL-23/Th17 у патогенезі псоріазу.

Протягом останніх двох десятиліть прогрес у розумінні запальних молекулярних механізмів, що лежать в основі псоріазу, суттєво змінив підходи до його лікування [16]. Патогенез псоріазу визначається складною взаємодією різних клітинних популяцій та запальних цитокінів [1]. У формуванні псоріатичного запалення бере участь як вроджена, так і адаптивна імунна система. Антимікробні пептиди, такі як LL-37,  $\beta$ -дефензини та білки S100, що вивільняються внаслідок стресу кератиноцитів (наприклад, через фізичну травму), здатні ініціювати й підтримувати запальний каскад при псоріазі. Зокрема, LL-37 утворює комплекси з ДНК та РНК,

активує плазмоцитоїдні ДК (pDCs) і спричиняючи запальний процес [35]. Підтримання хронічного запалення переважно забезпечується адаптивною імунною відповіддю за участі осі TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17. IL-17 спричиняє хронічне запалення як через шляхи, залежні від адаптерного білка АСТ1, так і незалежні від нього. Доведено, що IL-17 є продуктом Th17-клітин після індукції IL-23. Разом з тим результати досліджень, проведених упродовж останніх років, свідчать, що вроджена імунна система також може продукувати IL-17 незалежно від IL-23 [38].

Поглиблене розуміння цих процесів сприяло розробленню таргетної терапії у вигляді імунобіологічних препаратів і малих молекул, що вибірково впливають на патогенетичні механізми псоріазу, підвищуючи ефективність лікування та знижуючи ризик виникнення побічних ефектів [1]. Біологічні засоби, такі як інгібітори TNF- $\alpha$ , IL-12/IL-23, IL-17 та IL-23/IL-39, наразі вважають препаратами першої лінії для лікування хворих на псоріаз середньотяжкого перебігу. Інгібітори JAK (Janus-кіназа) — це новий клас малих молекул, що демонструють перспективні результати як альтернативний метод терапії [3].

Натепер не існує лікарських засобів, що дозволяють повністювилікувати хворих на псоріаз. Традиційні місцеві та системні препарати, зокрема кортикостероїди й метотрексат, мають обмежену ефективність, значну гепаторенальну токсичність і навіть тератогенний потенціал [23].

У низці досліджень біотерапії псоріазу, спрямованої на імунну систему, встановлено, що IL-17, TNF- $\alpha$  та IL-23 відіграють більш важливу роль у патогенезі цього дерматозу порівняно з іншими цитокінами. Особливо це стосується TNF- $\alpha$  та IL-17, які справляють синергічний ефект [5]. Останніми роками біологічні інгібітори TNF- $\alpha$  та IL-23/IL-17 стали відносно ефективними методами терапії першої лінії [2]. Блокування одночасно TNF- $\alpha$  та IL-17 потенційно може бути ефективнішим, ніж таргетування лише одного з цих факторів.

Попри те, що імунобіологічні засоби мають нижчий ризик розвитку побічних ефектів, таких як печінкова чи ниркова дисфункція, порівняно з препаратами малої молекулярної маси, їхнє застосування, особливо інгібіторів TNF (TNFi), іноді асоціюється з утворенням автоантитіл [34]. Найчастіше виявляють антинуклеарні антитіла, які спостерігають у 70 % пацієнтів, що отримують TNFi [8, 34]. Наявність таких автоантитіл не завжди має клінічне значення, однак у рідкісних випадках вони можуть зумовлювати розвиток автоімунних захворювань, включаючи симптоми

системного червоного вовчака, васкуліти та демієлізуючі розлади [26, 34].

Мета роботи — проаналізувати сучасні наукові дані щодо етіопатогенезу псоріазу, зокрема підтвердити основне значення імунологічних факторів у його розвитку, та визначити перспективність подальших досліджень для оцінки ефективності імунобіологічної терапії цього дерматозу.

### Матеріали та методи

На підставі поглибленого аналізу даних сучасної спеціальної літератури та згідно з урахуванням результатів власних попередніх досліджень визначено доцільність поглибленого вивчення клінічної ефективності імунобіологічних препаратів різних класів у терапії хворих на псоріаз.

### Результати та обговорення

З огляду на поглиблення розуміння патогенетичних механізмів псоріазу спостерігається тенденція до розроблення більш таргетованих терапевтичних підходів. Імунобіологічна терапія хворих на псоріаз включає препарати кількох класів, які націлені на специфічні молекулярні мішені запального каскаду. Найбільш широко застосовують антагоністи TNF- $\alpha$ , інгібітори IL-12/23, інгібітори IL-17, а також інші молекули з таргетною дією. Доцільно детальніше розглянути препарати кожної групи з акцентом на їхньому механізмі дії, клінічній ефективності та безпечному профілі.

На сучасному етапі в лікуванні хворих на псоріаз застосовують низку імунобіологічних препаратів і, зокрема, антагоністи TNF- $\alpha$ , що зарекомендували себе як високоефективні засоби. Для терапії хворих на псоріаз середньотяжкого та тяжкого перебігу рекомендовані три препарати: інфліксимаб — химерне нейтралізуюче моноклональне антитіло; адаліумаб — повністю гуманізоване моноклональне антитіло класу IgG1; етанерцепт — рекомбінантний білковий ф'южн-продукт, який поєднує Fc-фрагмент моноклонального антитіла людини IgG1 із лігандзв'язувальним доменом рецептора до TNF- $\alpha$ . Ефективне лікування сприяє зменшенню кількості Т-лімфоцитів та ДК, а також зниженню рівнів секретованих ними цитокінів [44, 45]. Зокрема, успішна терапія асоціюється з пригніченням експресії генів, відповідальних за диференціювання та функціональну активність Th17-клітин, що свідчить про залучення осі IL-23/Th17 у механізм дії антагоністів TNF. Ймовірно, це зумовлено здатністю TNF- $\alpha$  стимулювати продукцію IL-23 ДК.

Крім того, встановлено, що лікування етанерцептом *in vitro* знижує експресію ко-стимулю-

вальних молекул на ДК у псоріатичних ураженнях, що своєю чергою порушує взаємодію між ДК та Т-клітинами, а також пригнічує активацію алогенних Т-лімфоцитів [44].

Після визначення провідної патогенетичної ролі осі IL-23/Th17 у розвитку псоріазу, що було доведено результатами досліджень асоціацій усього геному (GWAS), вчені інтенсивно досліджують лікарські засоби, орієнтовані на окремі ланки цієї сигнальної осі. Застосування зазначених препаратів у низці клінічних досліджень продемонструвало переконливі терапевтичні результати [29].

Уstekinumab є гуманізованим моноклональним антитілом, схваленим Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA), і спрямоване проти р40-субодиниці, спільної для IL-12 та IL-23. Механізм дії препарату полягає в блокуванні зв'язування цих цитокінів із відповідними рецепторами, що призводить до інгібування диференціації та активації Th1- й Th17-клітин. Згідно з результатами клінічних досліджень у понад 60 % пацієнтів, які отримували усекінумаб, було досягнуто зниження індексу площі та тяжкості псоріазу (PASI) на  $\geq 75$  % (PASI-75) вже на 12-му тижні лікування, що значно перевищувало аналогічний показник у контрольній групі (3 %) [23, 29]. Крім того, ефективність уstekinumabu визнано вищою порівняно з такою етанерцепту [13], що опосередковано підтверджує більш вагому роль IL-23 у патогенезі псоріазу порівняно з TNF- $\alpha$ . У пацієнтів, резистентних до анти-TNF-терапії, рівень IL-23 залишався підвищеним, що свідчило про збережену активацію Th17-клітин [45]. Станом на сьогодні результати довготривалого спостереження за відповідними пацієнтами обмежені, однак профіль безпеки уstekinumabu вважають більш сприятливим порівняно з таким антагоністів TNF, що може бути пов'язано з непорушеною функцією вродженого імунітету, TNF- $\alpha$  при ізольованій блокаді IL-23.

Останніми роками значний науковий інтерес викликають моноклональні антитіла, спрямовані на унікальну р19-субодиницю IL-23. У II фазі клінічного випробування тілдракізумабу (моноклонального антитіла класу IgG1 проти р19) 74 % пацієнтів досягли PASI-75 через 16 тиж лікування, у той час як у групі плацебо цей показник становив лише 4,4 %. Подібні результати було виявлено при дослідженні ефективності гуселькумабу (також анти-р19-антитіло): 81 % пацієнтів у групі лікування досягли PASI-75 вже на 16-му тижні, що перевищило відповідний показник у групі адаліумабу (71 %) і суттєво перевищило ефект плацебо (4,8 %) [15].

На сучасному етапі доведено що ІЛ-17А є центральним чинником патогенезу псоріазу, тому інгібітори ІЛ-17 стали об'єктом активних наукових досліджень у контексті лікування цього захворювання. Секукінумаб і іксекізумаб — це гуманізовані моноклональні антитіла класів IgG4 та IgG1 відповідно, які нейтралізують ІЛ-17А, тоді як бродалумаб зв'язується із субодиницею А рецептора ІЛ-17 [21].

Секукінумаб був схвалений FDA для лікування хворих на псоріаз середньотяжкого перебігу. У клінічних дослідженнях II фази цей препарат продемонстрував достатньо високу ефективність: 82 % пацієнтів досягли зниження PASI на 75 % (PASI-75) порівняно з 9 % у групі плацебо [30]. У дослідженні III фази FIXTURE, яке мало рандомізований, подвійно-сліпий, плацебо-контрольований паралельний дизайн, секукінумаб виявився ефективнішим за етанерцепт за подібного профілю побічних ефектів. При цьому клінічної відповіді (визначеної як зниження середнього значення PASI на 50 %) було досягнуто швидше при застосуванні секукінумабу — в середньому через 3 тиж у разі прийому в дозі 300 мг і через 4 тиж — у дозі 150 мг, тоді як у пацієнтів, які отримували етанерцепт, цей показник становив 7 тиж [20].

Виникнення кандидозу слизових оболонок частіше спостерігали у хворих на псоріаз, які отримували секукінумаб, що, ймовірно, зумовлено важливим значенням ІЛ-17А у протигрибковому імунітеті. Водночас усі випадки кандидозу були або самообмежуваними, або ефективно піддавалися стандартному лікуванню та не потребували припинення терапії. Додаткове дослідження III фази (ERASURE) також засвідчило перевагу секукінумабу над плацебо за показниками ефективності на 12-му тижні лікування [30].

За результатами клінічного дослідження II фази іксекізумаб забезпечив досягнення PASI-75 у 82 % пацієнтів уже на 12-му тижні без виникнення серйозних побічних явищ. Швидке настання клінічного ефекту з максимальним поліпшенням відзначено у більшості пацієнтів протягом перших 6 тиж лікування, що перевищило терміни, характерні для інших препаратів, зокрема антагоністів TNF- $\alpha$ . Наразі тривають дослідження цього препарату [22].

Механістичні дослідження секукінумабу виявили зниження експресії широкого спектра імунорегуляторних генів, включаючи транскрипти, пов'язані з Th17-відповіддю (ІЛ-22, ІЛ-17F, ІЛ-8), Th1-клітинами (IFNG, ІЛ-12B) та іншими прозапальними медіаторами вродженого імунітету (TNF, ІЛ06, ІЛ01B), що, ймовірно, зумовлює високу клінічну ефективність препарату. Також

зафіксовано зниження епідермальної гіперплазії, модулювання активності кератиноцитів і зменшення інфільтрації ураженої шкіри CD3<sup>+</sup> та ІЛ-17<sup>+</sup> клітинами [14]. Пізніше дослідження з використанням іксекізумабу показало редукцію запального клітинного інфільтрату (CD3<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD-LAMP<sup>+</sup>-клітини), що свідчить про вплив препарату як на Т-клітини, так і на ДК. Вже через 2 тиж лікування спостерігали нормалізацію ( $\geq 75$  %) експресії приблизно 60 % генів, залучених у патогенез псоріазу, в той час як у разі застосування етанерцепту цей показник становив лише 10 %. Це підкреслює масштабність впливу ІЛ-17, оскільки сотні асоційованих із псоріазом генів були нормалізовані під дією іксекізумабу [17].

Бродалумаб має потенційно ширший спектр дії, оскільки блокує рецептор, який зв'язує ІЛ-17А, ІЛ-17F та гетеродимери ІЛ-17A/F. У клінічному дослідженні II фази 82 % пацієнтів досягли PASI-75 на 12-му тижні лікування [32]. Дослідження III фази продемонстрували перевагу бродалумабу над плацебо та устекінумабом за всіма основними клінічними показниками [18]. Проте, попри такі обнадійливі результати, виникли занепокоєння щодо потенційного зв'язку між застосуванням бродалумабу та суїцидальними думками, оскільки два учасники клінічних досліджень вчинили самогубство. Незважаючи на те, що причинно-наслідкового зв'язку між цими випадками і терапією бродалумабом не було доведено, це вказує на необхідність подальшого вивчення профілю безпеки цього препарату [31].

У терапії псоріазу також активно застосовують пероральний інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) апреміласт, який запобігає перетворенню 3',5'-циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в АМФ. Його терапевтична ефективність зумовлена підвищенням рівня цАМФ, що спричиняє зниження запальної відповіді через пригнічення продукції прозапальних цитокінів, зокрема TNF- $\alpha$  та ІЛ-23, а також індукцією синтезу протизапальних молекул, таких як ІЛ-10 [41, 42]. Результати клінічних досліджень II та III фаз продемонстрували вищу ефективність апреміласту порівняно з плацебо за сприятливого профілю безпеки, що стало підставою для його схвалення у 2014 р. FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для лікування хворих на псоріаз середньотяжкого та тяжкого перебігу [28].

На сучасному етапі визначено, що JAK є одним з центральних чинників псоріатичного процесу. JAK — це цитоплазматичні білкові тирозинкінази, що забезпечують активацію білків STAT. Внутрішньоклітинний сигнальний шлях

ЯК/STAT регулює експресію прозапальних генів. Різноманітні цитокіни, експресія яких підвищена в псоріатичних ураженнях шкіри та які беруть участь у проліферації, активації та виживанні Т-клітин (зокрема інтерферони I та III типу, а також IL-23), використовують ЯК/STAT-шлях; однак існують винятки, як-от TNF- $\alpha$  та IL-17. До родини ЯК належать чотири представники: ЯК1, ЯК2, ЯК3 та ТУК2. ЯК функціонують у вигляді пар, а новітні інгібітори, що наразі оцінюють у клінічних випробуваннях, характеризуються різною селективністю щодо окремих ЯК. ТУК2 залучений до модуляції відповіді Т17-клітин; хоча селективні інгібітори ТУК2 ще не пройшли клінічних випробувань, виявлені за допомогою GWAS патогенетичні місенс-мутації у ТУК2 підкреслюють його роль у патогенезі захворювання та доцільність проведення подальших досліджень цієї молекулярної мішені як потенційного лікарського засобу [11].

Тофацитиніб (Tofacitinib) — це низькомолекулярна сполука, що переважно інгібує ЯК1 та ЯК3. Результати дослідження II фази продемонстрували досягнення PASI-75 у 67 % пацієнтів із бляшковим псоріазом середньотяжкого/тяжкого перебігу при застосуванні препарату в дозі 15 мг щоденно [32]. У цьому дослідженні серед побічних ефектів відзначено дозозалежне підвищення рівня ліпідів (який повертався до початкового після припинення лікування), а також незначне зниження рівня гемоглобіну та нейтрофілів. Хоча низькомолекулярні препарати зазвичай мають нижчу ефективність порівняно з біологічними агентами, їхніми перевагами є можливість перорального (або місцевого) застосування та нижча вартість.

Низькомолекулярні сполуки з молекулярною масою менш ніж 500 Дальтон здатні проникати крізь роговий шар епідермісу, що робить їх придатними для місцевої терапії [42]. Місцеве застосування 2 % тофацитинібу добре переносилося та демонструвало обнадійливу ефективність у недавньому дослідженні з контрольованим носієм [36]. За результатами вивчення ефективності руксолітинібу у формі мазі, що переважно інгібує ЯК1 та ЯК2, було виявлено зниження середнього показника «загального ураження» (що враховував лущення, еритему та інфільтрацію) на 53 та 54 % після застосування мазей із 1 та 1,5 % руксолітинібу відповідно порівняно з 32 % у групі плацебо. Значущих побічних ефектів не було зафіксовано [37].

Результати нещодавно проведених досліджень вказують на участь А3-аденозинових рецепторів (АЗАР) у патогенезі псоріатичної хвороби. АЗАР належать до родини G-білок-зв'язаних рецепторів, що зв'язуються з аденозином. Вияв-

лено, що експресія АЗАР значно підвищена в мононуклеарних клітинах периферичної крові у пацієнтів із псоріазом [9]. Активація АЗАР за допомогою агоніста CF101 сприяє зниженню активності сигнального шляху NF- $\kappa$ B та індукує апоптоз запальних клітин. Також відзначено зниження експресії прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-12. Препарат CF101 був випробований у клінічному дослідженні II фази. Його пероральне застосування по 2 мг двічі на добу сприяло досягненню відповіді PASI-50 у 35,3 % пацієнтів, при цьому фіксували лише легкі побічні ефекти [7].

Нами детально проаналізовано історії хвороб 157 хворих на псоріаз середньотяжкого та тяжкого перебігу, серед яких було 92 чоловіки та 65 жінок віком від 18 до 75 років. Пацієнти перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у шкірно-венерологічному відділенні КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» впродовж 2018–2025 рр.

Для лікування цих хворих призначали один з препаратів різних класів. У межах проведеного дослідження було оцінено широкий спектр клінічних параметрів: анамнез захворювання, можливі пускові чинники (стреси, інфекції, медикаментозні тригери), тип та поширеність клінічних форм псоріазу, ступінь тяжкості його перебігу, наявність супутньої патології (метаболічний синдром, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, псоріатичний артрит), а також визначено частоту рецидивів.

Особливу увагу було приділено аналізу ефективності проведеної імунобіологічної терапії та безпеки проведеного лікування. Серед 157 обстежених 35 пацієнтів отримували адаліумаб, 12 — етанерцепт, 24 — тофацитиніб, 45 — секукінумаб, 41 — устекінумаб. Проаналізовано клінічну динаміку псоріатичного процесу, швидкість настання ремісії, тривалість контрольованого перебігу захворювання, а також переносність відповідних імунобіологічних препаратів.

Аналіз результатів досліджень засвідчив високу клінічну ефективність усіх зазначених вище імунобіологічних препаратів для лікування хворих на псоріаз середньотяжкого та тяжкого перебігу. В усіх клінічних випадках було досягнуто значного зменшення вираженості шкірних псоріатичних проявів і поліпшення якості життя пацієнтів. Застосування зазначених вище імунобіологічних препаратів не спричиняло серйозних побічних ефектів або тяжких ускладнень, що підтверджує їхній високий профіль безпеки у клінічній практиці. Отримані результати дають змогу визначити переваги та обмеження кожної з відповідних терапевтичних стратегій, сформу-

вати уявлення про оптимальні умови призначення імунобіологічних та таргетних препаратів залежно від клінічної ситуації, супутньої патології та попереднього досвіду лікування. Результати проведеного дослідження є важливим внеском у вдосконалення підходів до ведення хворих на псоріаз, сприяють впровадженню персоналізованої медицини у дерматологічну практику та підвищенню ефективності й безпеки сучасної терапії цього хронічного дерматозу.

## Висновки

Аналіз даних сучасної спеціальної літератури та результати власних попередніх клінічних досліджень свідчать, що впровадження імунобіологічної терапії є важливим проривом у лікуванні хворих на псоріаз. Відповідні імунобіологічні препарати дають можливість таргетно впливати на основні ланки імунопатогенезу захворювання — цитокіни, клітинні сигнальні шляхи та рецепторні взаємодії. Сучасні біологічні агенти, такі як інгібітори IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , JAK/STAT-блокатори тощо, демонструють високу клінічну ефективність та сприятливий профіль безпеки в більшості хворих на псоріаз середньотяжкого та тяжкого перебігу. Разом із тим недостатня кількість даних щодо довготривалих

наслідків лікування, а також можливі імунні ускладнення (наприклад, ризик інфекцій, онкологічних процесів, аутоімунних реакцій) вказують на необхідність уважного моніторингу пацієнтів під час проведення імунобіологічної терапії. При цьому акцент варто робити на персоналізованому підході, що передбачає врахування генетичних, фенотипових та імунологічних особливостей кожного хворого для вибору оптимального препарату. Крім того, клінічний досвід свідчить про важливість раціонального підходу до призначення імунобіологічної терапії: вибір препарату повинен ґрунтуватися не лише на його ефективності, але й на доказах безпеки, наявності супутньої патології з урахуванням вартості лікування та доступності. Саме така стратегія дасть можливість досягти стійкої ремісії, поліпшити якість життя пацієнтів і знизити ризик виникнення побічних реакцій.

Отже, імунобіологічна терапія посідає ключове місце в сучасній концепції патогенетичного лікування хворих на псоріаз. Подальші поглиблені дослідження механізмів дії імунобіологічних препаратів різних класів у лікуванні хворих на псоріаз сприятимуть розробленню індивідуального підходу та підвищенню ефективності терапії пацієнтів із цим дерматозом.

Конфлікту інтересів немає.

## Список літератури

- Afonina IS, Van Nuffel E, Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Mar;78(6):2709-2727. doi: 10.1007/s00018-020-03726-1.
- Andres-Ejarque R, Ale HB, Grys K, et al. Enhanced NF- $\kappa$ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat Commun*. 2021;12(1):4741. doi: 10.1038/s41467-021-25066-9.
- Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006.
- Boehncke W.-H, Schön, MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, et al. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol*. 2018;19(12):1286-1298. doi: 10.1038/s41590-018-0256-2.
- Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303-1310. doi: 10.1111/bjd.12230.
- David M, Akerman L, Ziv M, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: Data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):361-367. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04078.x.
- Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:403-407. doi: 10.1136/ard.2004.024182.
- Fishman P, Bar-Yehuda S, Liang BT, Jacobson KA. Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug Discov Today*. 2012;17(7-8):359-366. doi: 10.1016/j.drudis.2011.10.007.
- Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206(9):1983-1994. doi: 10.1084/jem.20090480.
- Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 / Strange A, Capon F, Spencer C.CA, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42(11):985-990. doi: 10.1038/ng.694.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
- Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-128. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.
- Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2(52):52-72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107.
- Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):133-139. doi: 10.2340/00015555-1931.
- Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840-848. doi: 10.1111/bjd.18245.
- Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145-154.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.024.

18. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621.
19. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564-569. doi: 10.1038/nature06116.
20. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in psoriasis: Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
21. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1318-1328. doi: 10.1056/NEJMoa1503824.
22. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1190-1199. doi: 10.1056/NEJMoa1109997.
23. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
24. Mark Lebwohl. Psoriasis. *Ann Intern Med.* 2018 Apr 3;168(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201804030.
25. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):524-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.005.
26. Nakao M, et al. The development of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during adalimumab treatment in a patient with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2016;26:404-405. doi: 10.1684/ejd.2016.2781.
27. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
28. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9843):738-746. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4.
29. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675-1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
30. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):412-421. doi: 10.1111/bjd.12110.
31. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1181-1189. doi: 10.1056/NEJMoa1109017.
32. Papp KA, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: A Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):668-677. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11168.x.
33. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
34. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Jan;25(1):56-64. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b1366.
35. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):4983. doi: 10.3390/ijms22094983.
36. Ports WC, Khan S, Lan S, et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):137-145. doi: 10.1111/bjd.12266.
37. Punwani N, Scherle P, Flores R, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):658-664. doi: 10.1016/j.jaad.2011.12.018.
38. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of innate immune cells in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6604. doi: 10.3390/ijms21186604.
39. Sawyer LM, 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;14(7):e0220868. doi: 10.1371/journal.pone.0220868.
40. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon.* 2019 Mar;65(3):51-90. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.06.001.
41. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(12):1583-1590. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001.
42. Van de Kerkhof PCM. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015 Jan;33(1):73-7. doi: 10.1016/j.det.2014.09.006.
43. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009;182(9):5836-5845. doi: 10.4049/jimmunol.0802999.
44. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183-3194. doi: 10.1084/jem.20071094.
45. Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1022-1030.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.046.

A.O. Humen

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Current perspectives on the key role of autoimmune factors in the pathogenesis of psoriasis and the prospects of immunobiological therapy for this dermatosis

**Objective** – to analyze contemporary scientific data on the etiopathogenesis of psoriasis, particularly the pivotal role of immunological factors in its development, and to determine the prospects for further research evaluating the effectiveness of immunobiological therapy for this dermatosis.

**Materials and methods.** Based on in-depth analysis of current specialized literature data and considering the results of our own previous studies, the feasibility of further studying the clinical effectiveness of various classes of immunobiological agents in treating psoriasis has been determined.

**Results and discussion.** Contemporary approaches to immunobiological therapy for psoriasis are discussed, focusing on the application of targeted therapies directed at specific molecular targets in the inflammatory cascade. Special attention is given to agents targeting tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukins (IL)-12/IL-23, and IL-17, as well as phosphodiesterase inhibitors and Janus kinase inhibitors. TNF- $\alpha$  antagonists (infliximab, adalimumab, etanercept) have shown high efficacy in psoriasis treatment, reducing cytokine levels and impacting Th17 cells. IL-12/IL-23 inhibitors (ustekinumab) have demonstrated convincing results in clinical trials, reducing Th17 cell activity and improving psoriasis symptoms. IL-17 inhibitors (secukinumab, ixekizumab) have also shown efficacy, with secukinumab providing rapid clinical effects and ixekizumab demonstrating high efficacy within 12 weeks of treatment. Phosphodiesterase-4 inhibitors (apremilast) reduce inflammation, showing efficacy in moderate to severe psoriasis. Janus kinase inhibitors (JAK), such as tofacitinib, have shown positive therapeutic results with oral administration, although their efficacy is lower compared to biological agents. Analysis of current scientific data and our own previous research indicates the necessity for further development of new targeted therapies, ensuring high therapeutic efficacy with a safe profile, thereby opening new avenues for psoriasis treatment.

**Conclusions.** Immunobiological therapy presents new opportunities in treating chronic inflammatory dermatoses, including psoriasis. Contemporary biological agents targeting key pathogenetic pathways of this dermatosis (cytokines IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , JAK/STAT signaling pathways, etc.) demonstrate high efficacy and favorable safety profiles. The article analyzes mechanisms of action, clinical effectiveness, and potential risks associated with the use of several biological agents in psoriasis therapy. Emphasis is placed on the importance of a rational and personalized approach to selecting biological therapy that considers individual patient characteristics. Further in-depth studies on the action of various classes of immunobiological agents in psoriasis treatment will contribute to developing an individualized approach and enhancing therapy effectiveness for this dermatosis.

**Keywords:** psoriasis, autoimmune pathogenesis, immunobiological therapy.

---

Стаття надійшла до редакції / *Received* 06.05.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 28.05.2025.

Стаття опублікована / *Published* 26.06.2025.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2025;2:4-12. doi: 10.30978/UJDVK2025-2-4.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2025;2:4-12. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2025-2-4>.

---

**Дані про автора / Author's informations**

Гумен Антон Олександрович, лікар-дерматовенеролог, аспірант кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0009-0003-2503-0791>

E-mail: antonhumen03@gmail.com