

Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлен анализ данных литературы о механизмах действия устекинумаба (УСТ) – нового препарата для лечения активного псориатического артрита (ПсА) и псориаза. УСТ – препарат человеческого моноклональных антител (мАТ) класса IgG1κ. Описан механизм действия препарата, показано, что УСТ эффективно нейтрализует опосредованные интерлейкином (ИЛ) 12 и 23 реакции в организме человека, но не влияет на иммунный ответ, опосредованный другими цитокинами или клеточной активностью. Рассмотрены результаты клинических исследований УСТ, посвященных лечению псориаза и ПсА, в частности PSUMMIT-1 и 2, в которые было включено 615 больных активным ПсА. Отмечена возрастающая клиническая эффективность длительного лечения УСТ: к 52-й неделе терапии у всех больных ответ по ACR20 составил 58%, по ACR50 – 34,2%, по ACR70 – 19,6%, а PASI75 – 69%. Приведены данные о том, что терапия УСТ вызывает замедление рентгенологического прогрессирования в суставах у пациентов с активным ПсА. Представлены сравнительные результаты динамики индекса массы тела (ИМТ) у больных псориазом при использовании УСТ, при этом применение препарата способствовало существенно меньшему увеличению ИМТ по сравнению с другим препаратом на основе мАТ – инфликсимабом, что актуально для пациентов с ПсА, у которых ожирение снижает клинический эффект антицитокиновой терапии.

Сделан вывод, что результаты применения УСТ подтверждают возможность успешной таргетной терапии препаратами на основе мАТ, которые эффективно уменьшают выраженность клинических проявлений псориаза и ПсА, предположительно путем локальных изменений экспрессии цитокинов в коже или синовию, однако необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования этого класса лекарственных средств, направленных на блокирование биологических эффектов определенных цитокинов.

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

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза. Современная ревматология. 2015;9(2):51–56.

Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The paper analyzes the data available in the literature on the mechanisms of action of ustekinumab (UST), a new medication to treat active psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis. UST is a human IgG1κ monoclonal antibody (mAb). The mechanism of action of the drug is described; UST is shown to effectively neutralize interleukin 12- (IL12) and IL-23-mediated responses in humans, but not to affect the immune response mediated by cytokines or cellular activity. The paper considers the results of clinical trials of UST used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, among them there are PSUMMIT-1 and 2 which included 615 patients with active PsA. Long-term treatment with UST is noted to exhibit an increasing clinical efficacy. At week 52 of treatment, all the patients are shown to have 58% ACR20 responses, 34.2% ACR50 responses, 19.6% ACR70 responses, and 69% PASI75 responses. There is evidence that UST therapy slows down joint radiographic progression in patients with active PsA. Trends in the body mass index (BMI) of psoriatic patients treated with UST are comparatively analyzed; at this time the use of the drug contributes to a significantly smaller increase in BMI than that the other mAb-based drug infliximab, which is relevant in patients with PsA, whose obesity lowers the clinical effect of anticytokine therapy.

It is concluded that the results of UST administration confirm successful targeted therapy with mAb-based drugs that effectively reduce the severity of clinical manifestations in psoriasis and psoriatic arthritis presumably through local changes in the expression of cytokines in the skin or synovium; however, but it is necessary to perform further fundamental studies and clinical trials of this class of drugs aimed at blocking the biological effects of certain cytokines.

Key words: psoriatic arthritis; biological agents; ustekinumab.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV, Loginova EYu. Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(2):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-51-56>

Исследования последних лет способствовали разработке и внедрению в клиническую практику новых, высокоэффективных таргетных лекарственных средств для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА), при этом основными направлениями стали анти-Т-клеточная и анти-цитокиновая стратегии. Признание важной роли фактора некроза опухоли α (ФНО α) в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител (мАТ), направленных на ингибицию этого цитокина, что положило начало широкому применению биологических агентов, или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в терапии хронических воспалительных заболеваний суставов, в том числе ПсА [1–6]. ГИБП характеризуются высокой специфичностью, обеспечивающей селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, и минимальным влиянием на физиологические механизмы функционирования иммунной системы. К настоящему времени в Российской Федерации для лечения псориаза и ПсА зарегистрированы следующие ГИБП – ингибиторы ФНО α : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП), причем последние два препарата рекомендованы только для терапии ПсА [1–11]. Несмотря на активное применение препаратов данной группы при ПсА, в последние годы показано, что у 39% пациентов они неэффективны либо их эффективность снижается, наблюдается так называемая первичная или вторичная неэффективность [7–10]. Это требует назначения другого ингибитора ФНО α или ГИБП с иным таргетным механизмом действия.

Большие надежды возлагаются на препараты с другим от ингибиторов ФНО α механизмом действия, в частности на устекинумаб (УСТ) – моноклональные антитела (мАТ) к интерлейкинам (ИЛ) 12/23 [5, 7, 12–15]. Следует отметить, что УСТ зарегистрирован в Российской Федерации для лечения как псориаза средней и тяжелой степени, так и активного ПсА с предшествующей неэффективностью небиологических (синтетических) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Эффективность УСТ в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12–15].

Настоящая статья посвящена анализу современных данных о механизмах действия УСТ, нового препарата для лечения активного ПсА и псориаза.

Лекарственные средства на основе мАТ. По последним оценкам, в настоящее время более 300 препаратов мАТ находятся в разработке и приблизительно 30 препаратов мАТ одобрены FDA (Food and Drug Administration) США для применения [16]. Большая часть уже одобренных и еще находящихся на стадии клинических исследований препаратов мАТ предназначена для лечения онкологических заболеваний, однако показание к применению этих лекарств включают в себя и хронические иммуноопосредованные, респираторные и метаболические заболевания.

В настоящее время одним из самых больших классов терапевтических мАТ и Fc-гибридных белков являются антитела, связывающие и нейтрализующие ФНО α , – провоспалительный цитокин, который выделяется макрофагами. ФНО α запускает экспрессию таких цитокинов, как ИЛ1 β , 6 и 8, что приводит к быстрому привлечению нейтрофилов в очаг воспаления в ходе инфекционного процесса [17]. Предполагае-

мый механизм действия ФНО α в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний заключается в ингибировании нейтрофилов, продуцирующих матриксные металлопротеиназы, в синовиальной жидкости пораженных суставов. К этой группе препаратов относятся химерные мАТ класса IgG1 (ИНФ), рекомбинантные человеческие мАТ класса IgG1 (ГЛМ и АДА), пегилированные Fab-фрагменты гуманизированных мАТ к ФНО α (ЦЗП) и растворимые димерные Fc-гибридные белки с массой 75 кДа внеклеточной лиганд-связывающей фракции (p75) человеческих рецепторов ФНО (ЭТЦ) [18].

Все эти препараты связываются с ФНО α и подавляют взаимодействие растворимой формы этого цитокина с рецепторами на клеточной поверхности, ингибируя таким образом биологические реакции, которые запускаются или опосредуются ФНО α . При этом ФНО α может существовать также в форме молекулы, находящейся на поверхности клетки. Вследствие этого механизм действия некоторых антагонистов ФНО α включает в себя непосредственное связывание с клеточной поверхностью. Ингибиторы ФНО α одобрены для лечения многих ревматических, гастроэнтерологических и дерматологических заболеваний.

УСТ* – препарат человеческих мАТ класса IgG1 κ . У использованных при создании препарата мышей четыре отдельных локуса, отвечающих за синтез определенных иммуноглобулинов, были замещены трансгенами человеческих антител [19, 20]. Технология производства человеческих иммуноглобулинов трансгенными мышами позволяет получать различные высокоаффинные и высокоспецифичные мАТ при низком уровне иммунных реакций в ответ на введение препарата, что отличает их от ранее использовавшихся мАТ, полученных от грызунов.

Механизм действия УСТ. ИЛ12 представляет собой гетеродимерный цитокин, состоящий из двух белковых субъединиц p40 и p35, названных в соответствии с их приблизительно молекулярной массой. Анализ связывающей способности субъединиц выявил, что УСТ связывается с субъединицей ИЛ12 p40, что было подтверждено в дальнейших исследованиях после определения структуры комплекса, образующегося при связывании Fab-фрагмента УСТ и ИЛ12 [21].

Механизм действия препарата представлен на рисунке. ИЛ12 связывается со сложным гетеродимерным рецептором, состоящим из цепей β 1 и β 2 рецептора ИЛ12, которые экспрессируются на поверхностях Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [22]. Цепь β 1 рецептора ИЛ12 связывается с субъединицей p40 самого ИЛ12, в то время как комплекс, образующийся при связывании его субъединицы p35 с цепью β 2 рецептора ИЛ12, участвует во внутриклеточных сигнальных каскадах. ИЛ12-опосредованный сигналинг включает в себя процесс сигнальной трансдукции путем внутриклеточного фосфорилирования в ходе активации транскрипционных факторов STAT4 и STAT6 и осуществление функционального ответа клетки, например экспрессии молекул на клеточной поверхности, стимуляции литической активности натуральных килле-

* Препарат разработан Centocor Research & Development, отделением Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, LLC, с использованием трансгенных мышей компании GenPharm, поглощенной впоследствии Medarex и являющейся в настоящее время частью Bristol-Meyers Squibb of Princeton, New Jersey.

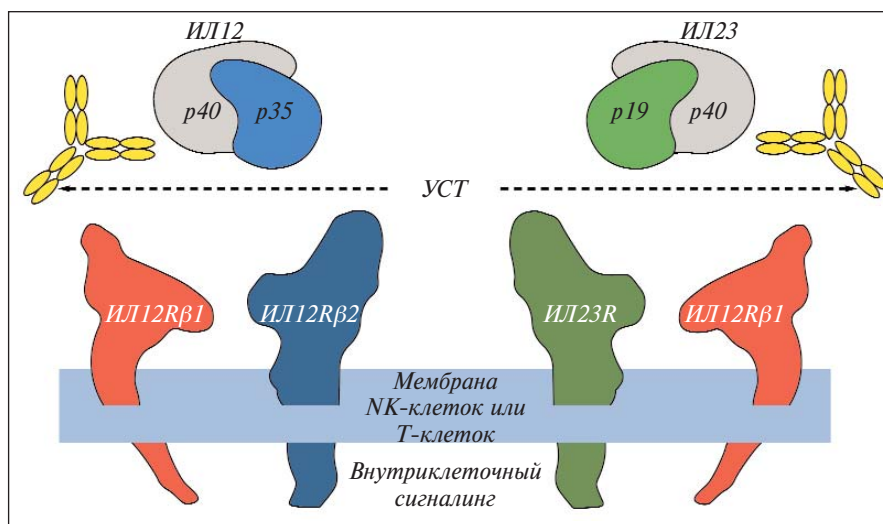
ров и продукции ими цитокинов, таких как интерферон γ (ИФН γ).

Субъединица p40 ИЛ12, связываясь с субъединицей p19, образует молекулу ИЛ23 [23]. Как ИЛ12, так и ИЛ23 существуют только в виде секретированных гетеродимерных цитокинов, кроме того, ни субъединица p35 ИЛ12, ни субъединица p19 ИЛ23 не секретируются в свободном виде, будучи не связанными ковалентно с субъединицей p40. ИЛ23 также использует β 1-цепь рецептора ИЛ12 для связывания на поверхности эффекторных клеток. Однако обнаружена возможность ассоциации субъединицы p19 молекулы ИЛ23 со вторым компонентом рецепторного комплекса ИЛ23, что указывает на наличие процесса специфичного для ИЛ23 внутриклеточного сигналинга, компонентами которого являются внутриклеточное фосфорилирование STAT3, активация лимфоцитов и стимуляция продукции цитокинов, таких как ИЛ17А [24]. Так как в составе молекулы ИЛ23 также имеется субъединица p40, УСТ характеризуется связывающей и нейтрализующей способностью, направленной против человеческого ИЛ23. Следует отметить, что ИЛ23 был описан после разработки и проведения клинического исследования УСТ [25].

Субъединица p40, которая содержится в составе молекул человеческих ИЛ12 и ИЛ23, в свою очередь состоит из трех доменов (D): D1–D3 – два из которых (D2 и D3) вовлечены в процесс связывания субъединицы p35 ИЛ12 или субъединицы p19 ИЛ23 [26]. Основываясь на кристаллической структуре комплекса Fab-фрагмента УСТ и человеческого ИЛ12, можно сказать, что связывающий эпитоп УСТ располагается в D1 субъединицы p40, который находится на определенном расстоянии от субъединицы p35 в составе ИЛ12 или субъединицы p19 в составе ИЛ23 [21]. Результаты анализа подтвердили, что последовательность аминокислотных остатков, способная связываться с УСТ, содержится в составе D1.

В исследованиях была точно установлена специфичность УСТ и изучены молекулярные взаимодействия между УСТ и субъединицей p40, входящей в состав ИЛ12 и ИЛ23. Показано, что препарат предупреждает связывание человеческих ИЛ12 и ИЛ23 с β 1-цепью, находящейся в составе рецепторов ИЛ12 и ИЛ23, на поверхности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. В то же время препарат не может связаться с эндогенными ИЛ12 и ИЛ23, которые уже связались с рецептором на клеточной поверхности.

Таким образом, для УСТ не характерно влияние на функции, опосредуемые Fc-рецепторами, такие как компонент-зависимая цитотоксичность и антителозависимая клеточная цитотоксичность. *In vitro* УСТ нейтрализует ИЛ12-опосредованные реакции, включая внутриклеточное фосфорилирование STAT4, экспрессию маркеров на поверхности клеток и продукцию ИФН γ . ИЛ23-опосредованные реакции также нейтрализуются, при этом подавляются



Механизм действия УСТ. УСТ связывается с субъединицей p40 ИЛ12 и ИЛ23 и тем самым предупреждает их взаимодействие с β 1-цепью рецептора ИЛ12. Таким образом, происходит подавление ИЛ12- и ИЛ23-опосредованного внутриклеточного сигналинга, активации клеток и продукции цитокинов (рисунок приведен не в масштабе; адаптировано из [25]). p40, p35 – субъединицы ИЛ12; p19, p40 – субъединицы ИЛ23; ИЛ12R β 1 – цепь β 1 рецептора ИЛ12; ИЛ12R β 2 – цепь β 2 рецептора ИЛ12; ИЛ23R – цепь рецептора ИЛ23

внутриклеточное фосфорилирование STAT3 и продукция ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22. Все эти данные указывают на то, что, предотвращая связывание ИЛ12 и ИЛ23 с β 1-цепью их рецепторов, УСТ может эффективно нейтрализовать влияние ИЛ12- и ИЛ23-опосредованных сигнальных каскадов в клетках организма человека, а также предупреждать активацию иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов. В то время как УСТ эффективно нейтрализует ИЛ12- и ИЛ23-опосредованные реакции в организме человека, он не влияет на иммунный ответ, опосредованный другими цитокинами или клеточной активностью.

В ряде исследований продемонстрировано наличие связи между уровнем субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 и развитием хронических иммуноопосредованных заболеваний. Известно, что гистологическое псориагическое поражение кожи характеризуется утолщением эпидермиса вследствие aberrантной пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также инфильтрацией дермы CD3+ Т-лимфоцитами и дендритными клетками [27]. Установлено, что ИЛ12, ИЛ23 и связанные с ними цитокины экспрессируются в избыточных количествах в очагах поражения [28], а уровень некоторых из этих цитокинов коррелирует с тяжестью клинических проявлений псориаза [29, 30].

Клинические исследования УСТ. В настоящее время опубликованы результаты трех клинических исследований УСТ, посвященных лечению псориаза средней и тяжелой степени тяжести [13, 31, 32]. УСТ вводили подкожно на старте и на 4-й неделе лечения, а затем каждые 12 нед, что позволяло быстро достичь устойчивого клинического эффекта, который оценивали по уменьшению на 50/75/90% индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI). Это позволяет считать УСТ эффективным средством лечения данного заболевания. В недавнем РКИ АССЕРТ, в котором проводили прямое сравнение клинической эффективности УСТ и ингибитора ФНО α ЭТЦ у пациентов, стра-

дающих псориазом средней или тяжелой степени тяжести, было показано, что к 12-й неделе терапии УСТ оказывал более значимое влияние на псориаз, чем ЭТЦ [32].

В РКИ PHOENIX I и II обнаружено, что период полужизни УСТ составляет приблизительно 3 нед [13, 31]. Частота развития иммунных реакций (нейтрализующих антител) в ответ на введение УСТ достигает 3–9%. Кроме того, обнаруженные нежелательные реакции были незначительны, отмечена повышенная чувствительность к легко протекающим инфекционным процессам — назофарингиту и другим воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей. Однако их частота на фоне лечения в течение 12 нед в группе УСТ и плацебо (ПЛ) достоверно не различалась. В то же время показано, что такие заболевания встречались достоверно чаще в группе пациентов, получавших высокие дозы УСТ — 90 мг, по сравнению с больными, получавшими УСТ в дозе 45 мг. Отмечено, что частота серьезных инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, реакций, развивающихся в месте инъекции, и злокачественных новообразований при применении УСТ была ниже ожидаемой [13, 31].

Результаты клинических исследований УСТ у пациентов с псориазом и ПсА подтвердили фундаментальную роль ИЛ12 и ИЛ23 в патогенезе этих заболеваний. Так, в РКИ, в котором оценивали эффективность УСТ при болезни Крона и ПсА, установлено, что блокирование субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 вызывает клинический эффект также и при данных заболеваниях [33]. Лечение УСТ приводило к значительному уменьшению клинических проявлений ПсА в дополнение к уменьшению активности псориаза [7].

Результаты 6 крупных РКИ свидетельствуют о высокой эффективности УСТ у больных активным ПсА и псориазом. В частности, это относится к недавним РКИ III фазы PSUMMIT-1 и 2, которые включали 615 больных активным ПсА (≥ 5 болезненных и ≥ 5 припухших суставов, уровень СРБ $\geq 0,3$ мг/дл) без предшествующего приема ингибиторов ФНО α и 312 пациентов также с активным ПсА (≥ 5 болезненных и ≥ 5 припухших суставов, уровень СРБ $\geq 0,3$ мг/дл), причем 180 из них ранее лечились ингибиторами ФНО α . В PSUMMIT-1 и 2 показана эффективность УСТ в отношении артрита, дактилита, энтезита, спондилита и псориаза [34], независимо от сопутствующего лечения метотрексатом, который применяли около половины больных, включенных в исследование. В исследованиях PSUMMIT-1 и 2 среди пациентов, исходно имевших энтезит (n=425) или дактилит (n=286), заметное улучшение показателей активности этих проявлений ПсА по сравнению с ПЛ наблюдалось уже к 24-й неделе терапии. Интересно, что значимое уменьшение счета энтезита (-83,3, -74,2 и -87,5) и дактилита (-100 для всех) сохранялось вплоть до 52-й недели наблюдения как в группе пациентов, получавших УСТ в дозе 45 мг, так и в группе пациентов, получавших УСТ в дозе 90 мг, а также среди больных, которые до 24-й недели получали ПЛ, а затем в течение последующего наблюдения — реальный препарат. I. McInnes и соавт. [14] отметили возрастающую клиническую эффективность длительного лечения УСТ. Показано, что к 52-й неделе терапии у всех больных (n=404) ответ по ACR20 составил 58%, по ACR50 — 34,2%, по ACR70 — 19,6%, а PASI75 — 69%.

Влияние УСТ на рентгенологическое прогрессирование заболевания. Известно, что примерно у 2/3 больных ПсА от-

мечаются прогрессивное эрозирование и повреждение суставов, которые часто ассоциируются с существенными нарушениями функциональной активности [35]. В течение 2 лет после начала заболевания у 47% больных наблюдается >1 эрозии, через 10 лет у 55% пациентов обнаруживается эрозирование >5 суставов [36]. При этом патогенез этого процесса при ПсА во многом остается невыясненным. В последнее время получены данные исследований *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие о роли ИЛ23 и ИЛ17 в снижении минеральной плотности костной ткани (резорбция кости) и развитии эрозий при ПсА, обусловленных нарушениями иммунных регуляции процессов обмена в костной ткани.

В частности, установлено увеличение количества предшественников остеокластов у больных ПсА [37]. Показано, что ИЛ17, воздействуя на хондроциты, может привести к деградации хряща [38]. ИЛ23, зависящий от Th17-пути активации, также оказывает непосредственное влияние на патологические проявления ПсА, в том числе энтезит. J.P. Sherlock и соавт. [39] продемонстрировали наличие ИЛ23R+ энтезиальных лимфоцитов — клеток, активирующихся с помощью ИЛ23, который в свою очередь продуцирует ИЛ22 и может влиять на формирование энтезиальной и костной ткани.

A. Kavanaugh и соавт. [40] провели комплексный анализ объединенных рентгенологических данных, полученных в исследованиях PSUMMIT-1 и 2 (РКИ, фаза III), для оценки влияния УСТ на рентгенологическое прогрессирование ПсА. В эти исследования были включены больные активным ПсА: ≥ 5 /из 66 припухших и ≥ 5 /из 68 болезненных суставов, уровень СРБ $\geq 0,3$ мг/дл. В исследовании PSUMMIT-1 участвовали 615 больных, PSUMMIT-2 — 312. Больные получали УСТ в дозе 45 или 90 мг либо ПЛ, оценка их состояния проводилась до лечения, через 4 нед и далее каждые 12 нед. На 16-й неделе пациенты, у которых отмечалось менее чем 5% улучшение по числу припухших суставов, были выведены из исследования.

Рентгенологические изменения суставов кистей и стоп до лечения и через 24 и 52 нед лечения оценивали с помощью шкалы ван дер Хейде—Шарпа (VDH—S), модифицированной для ПсА. Было установлено, что терапия УСТ (независимо от дозы) приводила к значительно меньшему рентгенологическому прогрессированию через 24 нед по сравнению с группой ПЛ (изменения показателя шкалы VDH—S у больных, получавших препарат в этот срок, были значимыми по сравнению с группой ПЛ, $p<0,02$). На 24–52-й неделе УСТ продолжал сдерживать рентгенологическую деструкцию суставов. Рентгенологическое прогрессирование в суставах существенно затормозилось также у тех больных, которые сначала получали ПЛ, а затем (начиная с 16-й или 24-й недели) — УСТ. Авторы делают заключение о том, что применение УСТ в дозах 45 и 90 мг значительно тормозит рентгенологическое прогрессирование в суставах у пациентов с активным ПсА.

Результаты, представленные A. Kavanaugh и соавт. [40], подтверждают роль ИЛ23 и Th17-каскада в нарушении RANKL-зависимого остеокластогенеза и повреждении костной ткани — появлении эрозий, которые обнаруживают у 20–30% пациентов с ПсА даже в ранней стадии. При этом данные исследования PSUMMIT-1 согласуются с аналогичными результатами, полученными в других исследованиях [41–44] в отношении применения ингибиторов ФНО α у

больных ПсА. Однако, как отмечают авторы, чтобы подтвердить эти выводы, необходимо оценить рентгенологическое прогрессирование через 2 года после начала применения УСТ в исследовании PSUMMIT-1.

Комплексный анализ данных, полученных у пациентов в РКИ PSUMMIT-1 и 2, показал менее выраженное прогрессирование структурных повреждений суставов на фоне ожирения, что ранее отмечено и у больных с ревматоидным артритом, хотя механизмы этого явления неясны [45, 46].

Таким образом, у больных активным ПсА уже через 1 год терапии УСТ в дозах 45 и 90 мг наблюдается выраженное и устойчивое сдерживание рентгенологического прогрессирования. Данные РКИ подтверждают роль ИЛ23 и Th17 в развитии рентгенологических признаков поражения суставов при ПсА. Блокирование этого механизма — еще одна возможность (помимо воздействия на ФНО α) повлиять на RANKL-зависимый остеокластогенез и предупредить возникновение эрозий у больных ПсА.

Влияние УСТ на массу тела. Установлено, что ожирение оказывает существенное воздействие на результаты лечения ингибиторами ФНО α . Ожирение — независимый предиктор того, что минимальная активность ПсА на фоне терапии не будет достигнута. В то же время длительное лечение препаратами этой группы само по себе способствует повышению индекса массы тела (ИМТ). В 2013 г. P. Gisondi и соавт. [47] оценили влияние УСТ на изменение ИМТ у больных псориазом в проспективном многоцентровом исследовании. Динамику ИМТ и массы тела сопоставляли в двух когортах больных псориазом в период 7-месячного лечения УСТ (n=79) или ИНФ (n=3). У больных, получавших ИНФ, было отмечено значительное ($p<0,001$) увеличение ИМТ (в среднем на $2,1\pm 4,5\%$) и массы тела (на $2,5\pm 3,3$ кг) по сравнению с пациентами, принимавшими УСТ, (в среднем на $0,1\pm 3,3\%$ и $0,6\pm 1,1$ кг соответственно). У получавших ИНФ, увеличение ИМТ более чем на 2% выявлено в 45%

случаев, в то время как у принимавших УСТ — только в 11% ($p=0,01$). Интересно, что ответ на терапию по индексу тяжести псориаза PASI75 был значимо ниже у больных с превышением ИМТ по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [47].

Заключение. УСТ является первым препаратом человеческих МАТ к субъединице p40 ИЛ12 и ИЛ23, одобренным для лечения активного ПсА и псориаза средней и тяжелой степени выраженности. Эти МАТ связываются с молекулами субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23, предупреждая взаимодействие обоих цитокинов с $\beta 1$ -цепью, которая присутствует в составе рецепторов как ИЛ12, так и ИЛ23 на поверхности клеток.

Препарат ингибирует реализацию ИЛ12- и ИЛ23-опосредованных сигнальных каскадов, активацию определенных генов и продукцию ряда цитокинов. Установлены биологический период полужизни препарата в организме человека и относительно низкая частота развития иммунной реакции в ответ на его введение в ходе 12-недельного лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Положительные клинические результаты применения УСТ наблюдаются не только при псориазе, но и при болезни Крона, ПсА, анкилозирующем спондилите, что позволяет предположить важнейшую роль Th1 и Th17 в сходных иммунных механизмах развития этих заболеваний.

УСТ подтверждает возможность успешной таргетной терапии препаратами на основе МАТ, которые эффективно снижают выраженность клинических проявлений псориаза и ПсА, предположительно путем локальных изменений экспрессии цитокинов в коже или синовии. Поскольку роль ИЛ12 и ИЛ23 в развитии иммунной патологии воспалительных заболеваний полностью не выяснена, необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования ГИБП, направленных против определенных цитокинов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of ixelimumab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the ixelimumab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227–36.
2. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702–9. doi: 10.1136/ard.2008.092767. Epub 2008 Aug 6.
3. Gladman DD; ACCLAIM Study Investigators, Sampalis JS, Illouz O, Guertette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol.* 2010 Sep;37(9):1898–906. doi: 10.3899/jrheum.100069. Epub 2010 Jul 1.
4. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976–86. doi: 10.1002/art.24403.
5. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71:107.
6. Menter A, Gottlieb A, Fedman S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826–50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
7. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009 Feb 21;373(9664):633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9. Epub 2009 Feb 11.
8. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136–46.
9. Sieper J, der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis — Results From a Phase 3 Study. 2011 Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (Presentation 2486A).
10. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):385–90.
11. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969.
12. Leonardi C, Kimball A, Papp K, 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 May

- 17;371(9625):1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
13. Papp K, Langley R, 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 May 17;371(9625):1675–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
14. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
15. Ritchlin C, Gottlieb A, McInnes I, et al. Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1080–1.
16. Reichert JM. Antibodies to watch in 2010. *MAbs*. 2010 Jan-Feb;2(1):84–100. Epub 2010 Jan 16.
17. Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, et al. Localization of tumour necrosis factor- α (TNF α) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol*. 1993 Nov;94(2):354–62.
18. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. Epub 2007 Oct 26.
19. Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengoechea T, et al. High-avidity human IgG(κ) monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996 Jul;14(7):845–51.
20. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005 Sep;23(9):1117–25.
21. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al. Structural basis for dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol*. 2010 Oct 8;402(5):797–812. doi: 10.1016/j.jmb.2010.07.046. Epub 2010 Aug 4.
22. Presky DH, Yang H, Minetti LJ, et al. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996 Nov 26;93(24):14002–7.
23. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000 Nov;13(5):715–25.
24. Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002 Jun 1;168(11):5699–708.
25. Renson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011 Jul;29(7):615–24. doi: 10.1038/nbt.1903.
26. Lupardus PJ, Garcia KC. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol*. 2008 Oct 17;382(4):931–41. doi: 10.1016/j.jmb.2008.07.051. Epub 2008 Jul 25.
27. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899–1912.
28. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24;2005(5):273–9.
29. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1207–11. doi: 10.1038/sj.jid.5701213. Epub 2008 Jan 17.
30. Jacob SE, Nassiri M, Kerdell FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2003 Oct;12(5):309–13.
31. 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 May 17;371(9625):1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
32. 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 Jan 14;362(2):118–28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.
33. Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, et al. Development of IL-12/23 antagonist ustekinumab: past, present and future perspectives. *Ann NY Acad Sci*. 2011 Mar;1222:30–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05963.x.
34. Gottlieb A, Narang K. Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Oct;5(5):277–85. doi: 10.1177/1759720X13501021.
35. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Mar 21;14:101. doi: 10.1186/1471-2474-14-101.
36. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14–7.
37. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(6):821–31.
38. Koshy PJ, Henderson N, Logan C, et al. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):704–13.
39. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi: 10.1038/nm.2817.
40. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1000–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741. Epub 2014 Feb 19.
41. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):476–88.
42. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264–72.
43. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2698–707.
44. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IM, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2504–17. doi: 10.1002/art.34436.
45. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3575–82.
46. Baker JF, George M, Baker DG, et al. Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2100–7. doi: 10.1093/rheumatology/ker294. Epub 2011 Sep 2.
47. Gisondi P, Conti A, Galdo G, et al. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):1124–7. doi: 10.1111/bjd.12235.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.