

# Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные

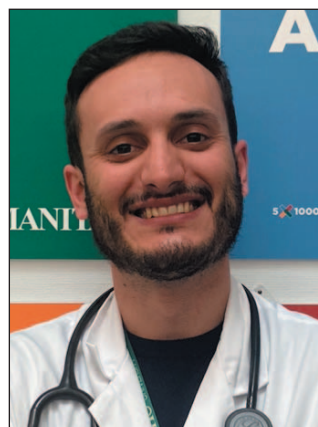
Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, С. Родолфи<sup>3,4</sup>, К.Ф. Селми<sup>3,4</sup>



**Насонов Е.Л.** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



**Коротаева Т.В.** — д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита, ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



**С. Родольфи** — Руководитель лаборатории ревматологии и клинической иммунологии Гуманитарного клинического и научного центра (IRCCS), Милан, Италия



**Селми К.Ф.** — Зав. отделением ревматологии и клинической иммунологии Гуманитарного клинического и научного центра (IRCCS); доцент кафедры ревматологии Гуманитарного Университета, Милан, Италия.

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup>Ревматология и Клиническая иммунология, Гуманитарный Клинический и Научный Центр (IRCCS), Рощано, Милан, Италия

<sup>4</sup>Гуманитарный Университет, Отделение Биомедицинских Наук, Пьеве Эмануэле, Милан, Италия

В спектре механизмов патогенеза иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека особое внимание привлечено к патологической активации Th17-типа иммунного ответа, связанного с дисрегуляцией синтеза цитокинов, формирующих ось интерлейкин (ИЛ) 23 и ИЛ-17. Блокада ИЛ-23 является инновационным подходом к лечению псориаза и псориатического артрита (ПсА). Особый интерес привлекает гуселькумаб (ГУС) (Guselkumab, TREMFYA, Janssen, Johnson&Johnson, США), который представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела (мАТ) IgG-λ, взаимодействующие с p19-субъединицей ИЛ-23, и является первым препаратом этого класса, разрешенным к применению у пациентов с псориазом и ПсА. ГУС не уступает по эффективности другим генно-инженерным биологическим препаратам, используемым для лечения ПсА, и более эффективен у пациентов с псориазом, чем мАТ к ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумаб и мАТ к ИЛ-17 секукинумаб. По сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) ГУС реже вызывает развитие инфекционных осложнений и не увеличивает риск реактивации латентной туберкулезной инфекции. В новых рекомендациях GRAPPA (2021) применение ГУС (и других ингибиторов ИЛ-23) рекомендуется пациентам с ПсА, резистентным к терапии стандартными БПВП, имеющим периферический артрит, энтезиты, дактилит, псориатическое поражение кожи и ногтей. Обсуждаются новые данные, касающиеся эффективности ГУС у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО-α, положительного влияния терапии на аксиальные проявления ПсА и безопасности применения ГУС в период пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** интерлейкин 12, интерлейкин 23, псориатический артрит, гуселькумаб

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Родолфи С, Селми КФ. Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):80–90.

## PROSPECTS FOR THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO INTERLEUKIN 23 GUSELKUMAB IN PSORIATIC ARTHRITIS: NEW DATA

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Stefano Rodolfi<sup>3,4</sup>, Carlo F. Selmi<sup>3,4</sup>

Among the pathophysiological mechanisms of immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), specific attention has been paid to the abnormal activation of Th17 type immune response related to the dysregulated synthesis of cytokines forming the interleukin (IL)-23 and IL-17 axis. IL-23 blockade is an innovative approach to the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). Much of the interest has focused on guselkumab (GUS) (TREMFYA, Janssen, Johnson & Johnson, USA), a fully human IgG λ monoclonal antibody (mAb) targeting the p19 IL-23 subunit and the first-in-class treatment approved for patients with psoriasis and PsA. In patients with psoriasis, GUS is at least

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>3</sup>Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center (IRCCS), Rozzano, Milan, Italy

<sup>4</sup>Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Pieve Emanuele, Milan, Italy

**Контакты:** Е.Л. Насонов; [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)  
**Corresponding author:** Yevgeny Lvovich Nasonov; [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

Поступила 30.04.2021

Принята 21.12.2021

as effective as other biologic therapies for PsA and is superior to ustekinumab, an anti-IL-12/IL-23 mAb, and secukinumab, an anti-IL-17 mAb. Compared with TNF- $\alpha$  inhibitors, GUS therapy is less likely to cause infections and does not increase the risk of the reactivation of latent TB infection. The new GRAPPA guidelines (2021) recommend GUS (and other IL-23 inhibitors) for patients with PsA resistant to conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), who have peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, psoriatic skin and nail lesions. The paper discusses new data on the efficacy of GUS in patients resistant to TNF- $\alpha$  inhibitors, its benefits in patients with axial PsA, and safety during the COVID-19 pandemic.

**Key words:** interleukin 12, interleukin 23, psoriatic arthritis, guselkumab.

**For citation:** Nasonov EL, Korotaeva TV, Rodolfi S, Selmi CF. Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 Guselkumab in psoriatic arthritis: New data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):80–90 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-80-90

## Введение

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), к которым относятся псориаз, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), ревматоидный артрит (РА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), отличаются хроническим, прогрессирующим течением, часто поражают лиц молодого и среднего возраста, их частота в популяции составляет около 3% [1, 2]. Основными органами мишенями при этих заболеваниях являются кожа, суставы и кишечник, клетки которых в норме выполняют барьерную функцию, защищая организм от широкого спектра экзогенных патогенов, экспрессирующих PAMS (pathogen-associated molecular patterns). Общими характеристиками всех заболеваний являются:

- носительство генетических локусов (связанных и не связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости), определяющих «чувствительность» организма человека к факторам внешней среды (инфекции, курение, механический и психический стресс);
- дефекты иммунорегуляции, ведущие к неконтролируемому иммунному ответу, связанные с механизмами аутоиммунитета и/или аутовоспаления с уникальным цитокиновым автографом (signature cytokine hubs) для каждой нозологической формы ИВЗ;
- высокий риск развития системных проявлений (увейт, склерит, аортит, поражение кожи) и коморбидной патологии (поражения сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы, определяющие развитие депрессии, усталости, нарушение восприятия боли, остеопороз), ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз;
- эффективность широкого спектра противовоспалительных препаратов, подавляющих эффекты или блокирующих сигнализацию провоспалительных цитокинов (глюкокортикоиды (ГК), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы сигнальных молекул (Янус-киназы и др.).

## Метод

При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 01.12.2021. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями в PubMed: («immune-mediated diseases», или «systemic autoimmune rheumatic diseases», или «arthritis», или «psoriasis», или «psoriatic arthritis» и «biologics», или «DMARDs», или «interleukin 23 inhibitors», или «guselkumab»). Всего было идентифицировано 1665 статей, среди которых 71 статья была посвящена применению гуселькумаба при ИВЗ.

## Роль цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17 в развитии иммуновоспалительных заболеваний

В спектре механизмов иммунопатогенеза ИВЗ особое внимание привлечено к патологической активации Th17-типа иммунного ответа, связанной с дисбалансом синтеза цитокинов, формирующих ось интерлейкина (ИЛ) 23 и ИЛ-17 [3–5], физиологическая функция которой заключается в регуляции мукозального иммунитета и барьерной функции кишечника, участвующих в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [6, 7]. Коротко напомним, что ИЛ-23 играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Th17-клеток и относится к семейству ИЛ-12 цитокинов, включающему (наряду с ИЛ-12 и ИЛ-23) ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-39 [3]. В свою очередь цитокины семейства ИЛ-12 имеют структурную гомологию с цитокинами суперсемейства ИЛ-6 [8] (табл. 1, 2).

Несмотря принадлежность к одному семейству цитокинов, ИЛ-12 и ИЛ-23 играют различную роль в регуляции иммунного ответа [3]. ИЛ-12 стимулирует поляризацию антиген-активированных наивных CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-клеток и покоящихся Т-клеток памяти в направлении Th1-иммунного ответа, характеризующегося синтезом интерферона (ИФН)  $\gamma$ , а ИЛ-23 индуцирует и поддерживает Th17-тип иммунного ответа. Полагают,

**Таблица 1.** Характеристика цитокинов семейства ИЛ-12, рецепторов и сигнальных путей

Цитокины	Рецепторы	Сигнальный путь	
		ЯК	STAT
ИЛ-23 (гетеродимер; p19+p40)	ИЛ-23 Р (p19), ИЛ-12 Рβ1 (p40)	JAK2, TYK2	STAT3, STAT4
ИЛ-12 (гетеродимер; p35+p40)	ИЛ-12 Рβ2 (p35), ИЛ-12 Рβ1 (p40)	JAK2, TYK2	STAT4
ИЛ-27 (гетеродимер; p28+Ebi3)	ИЛ-12β2 (p28), gp130	JAK2, JAK1	STAT1, STAT3
ИЛ-35 (гетеродимер; p35+Ebi3)	WSX1 (p35), Ebi3, gp130	JAK1, JAK2	STAT1, STAT4
ИЛ-39 (гетеродимер; p19+p28+p35+Ebi3)	gp130, ИЛ-23R	JAK?	STAT1, STAT3

**Примечание:** JAK – Янус-киназа (Janus kinase); STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription)

**Таблица 2.** Функциональная характеристика цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17

Цитокины	Клетки, синтезирующие цитокины	Клеточные мишени для цитокинов	Основные функции
ИЛ-12	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, микроглия, В-клетки	Th1-клетки, ЕК-клетки	Развитие и поддержание активации Th1-клеток, активация ЕК-клеток, созревание дендритных клеток, индукция цитотоксичности
ИЛ-23	Фагоциты, макрофаги, активированные дендритные клетки (кожа, слизистая кишечника, легкие)	Th17-клетки, ЕК-клетки, эозинофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, эпителиальные клетки	Стимуляция синтеза ИЛ-17, усиление пролиферации Т-клеток и Т-клеток памяти, активация ЕК-клеток, регуляция синтеза антител
ИЛ-17 А	Th17-клетки, CD8+ Т-клетки, ЕК-клетки, ЕКТ-клетки, γδ Т-клетки, нейтрофилы, врожденные иммунные клетки	Эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, миело-моноцитарные клетки, костномозговые клетки	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ, рекрутирование и активация нейтрофилов
ИЛ-17F	Th17-клетки, CD8+ Т-клетки, ЕК-клетки, ЕКТ-клетки, γδ Т-клетки, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, моноциты	Эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, миело-моноцитарные клетки, костномозговые клетки	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ, рекрутирование и активация нейтрофилов
ИЛ-22	Активированные Т-клетки (Th17 и Th22), ЕКТ-клетки, активированные ЕК-клетки, врожденные иммунные клетки	Кератиноциты, эпителиальные клетки почек, тонкого кишечника, печени, толстого кишечника, легких, поджелудочной железы	Защиты от патогенов, заживление ран, реорганизация тканей
ИЛ-27	Активированные дендритные клетки, макрофаги, эпителиальные клетки	Т-клетки, ЕК-клетки	Индукция Т-bet, поддержание дифференцировки Th1-клеток, ингибция Th17-ответа
ИЛ-35	Регуляторные Т-клетки, моноциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки	ЕК-клетки, активированные Т-клетки	Подавление пролиферации эффекторных Т-клеток, увеличение синтеза ИЛ-10 и пролиферации регуляторных Т-клеток
ИЛ-39	В-клетки, дендритные клетки, макрофаги	Эндотелиальные клетки	Провоспалительный цитокин

что ось ИЛ-17/ИЛ-23 играет более важную роль в развитии аутоиммунной патологии, чем ось ИЛ-12/ИФНγ [9, 10]. Th17-клетки характеризуются специфическим геномным автографом, включающим фактор транскрипции RORγt (retinoic acid-receptor-related orphan receptor) или RORC у человека, и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-22, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-21 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [11]. Наряду с ИЛ-23, в активации Th17-клеток принимают участие трансформирующий фактор роста (ТФР) β, который в присутствии провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6, индуцирует STAT3 (signal transducer and activator of transcription) зависимую активацию генов Th17-клеток (*Rorc*, *IL17*, *IL23R*) и подавляет экспрессию фактора транскрипции FOXP3 (forkhead box P3), регулирующего дифференцировку регуляторных Т-клеток (Трег). Последние, ингибируя экспрессию RORC, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в «патогенные» Th17-клетки – так называемый феномен «пластичности» Th17/Трег [12]. Выявлены дополнительные гены (*Gpr65*, *Toso*, *Plzp*), связанные с поддержанием

«патогенности» Th17-клеток и CD5-антиген-подобный белок (CD5L, CD5 antigen-like), отменяющий патогенный потенциал Th17-клеток [13]. До недавнего времени предполагали, что Th17-клетки, индуцированные ТФР-β и ИЛ-6, обладают слабой «патогенностью» и не способны индуцировать аутоиммунную патологию. Однако недавно было показано, что транс-презентация ИЛ-6 дендритными клетками, связывающимися с ИЛ-6 Р, также принимает участие в формировании «патогенных» Th17-клеток [14]. Хотя сам по себе ИЛ-23 не способен индуцировать дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток в Th17-клетки, он играет фундаментальную роль в поддержании «патогенного» провоспалительного фенотипа Th17-клеток (*Rorc* и *IL17*) и их эффекторных генов (*IL22*, *Csf2*, *Ifng*), индуцируя экспрессию гена *IL23* и ингибируя синтез цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-27 и ИЛ-12), подавляющих активацию и дифференцировку Th17-клеток [15, 16]. Семейство ИЛ-17 – это маркерные цитокины, отражающие активацию оси ИЛ-23/ИЛ-17. К ним относятся 6 цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (ИЛ-25) и ИЛ-17F [6, 11]. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ-17А (а также ИЛ-17F). ИЛ-17В, ИЛ-17С и ИЛ-17D также классифицируются как «провоспалительные» цитокины,



а ИЛ-17Е (также известный как ИЛ-25), напротив, участвует в генерации Th2-клеток, и ингибирует активацию Th17-клеток. Связывание ИЛ-17 с соответствующим рецептором индуцирует активацию факторов транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) C/EBP (CCAT/enhancer-binding proteins) и AP1 (activation protein-1) и др., регулирующих функцию генов многих цитокинов, участвующих в развитии воспаления, локализованных в эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах, остеобластах и хондроцитах и др. ИЛ-17 проявляет синергическое действие с другими цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-22, ИФН- $\gamma$ , ГМ-КСФ) в отношении индукции и хронизации воспаления.

Данные, касающиеся доказанных или предполагаемых патогенетических механизмов участия оси ИЛ-23/ИЛ-17 в патогенезе ИВЗ и новых возможностей фармакотерапии, суммированы в серии обзоров [3, 4, 12, 16, 17]. В рамках данного обзора основное внимание будет уделено ПсА, который классифицируется как заболевание с чертами как аутовоспалительной, так и аутоиммунной патологии (mixed pattern) [1], а ведущие механизмы его патогенеза связаны с активацией оси ИЛ-23/ИЛ-17 [9, 16, 18, 19]. Об этом свидетельствуют следующие факты:

- в синовиальной ткани, полученной от пациентов с ПсА, отмечено увеличение транскриптов ИЛ-23, а также связанных с последним ИЛ-17А, ИЛ-21 и хемокинового лиганда 13 (CXCL13);
- увеличение числа ИЛ-23 р19 и ИЛ-23 Р клеток в синовиальной ткани коррелирует с активностью воспаления и лимфоидно-миелоидными и диффузными миелоидными патотипами;
- у пациентов с ПсА в клетках воспалительных инфильтратов тканей суставов и энтезисов наблюдается гиперэкспрессия ИЛ-23 Р;
- несколько генных полиморфизмов, ассоциирующихся с ИЛ-23 Р (*IL12B*, *IL23A*, *IL23R*, *STAT3*) связаны с риском развития ПсА;
- в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с ПсА выявляется увеличение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-23, коррелирующее с воспалительной активностью заболевания.

### Применение гуселькумаба при псориатическом артрите

В настоящее время блокада ИЛ-23 (наряду с ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ ) рассматривается как эффективный подход к лечению ПсА и других ИВЗ, связанных с активацией оси ИЛ-23/ИЛ-17 [20]. К классу препаратов, ингибирующих ИЛ-23, относятся моноклональные антитела (мАТ) к р40 ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб и бриакинумаб) и мАТ к р19 ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб), а также ингибиторы JAK, блокирующие сигнализацию этого цитокина.

Наибольшее число исследований посвящены гуселькумабу (ГУС) (Guselkumab, TREMFYA, Janssen, Johnson&Johnson, США), представляющему собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG- $\lambda$  с высокой афинностью, селективно взаимодействующие с р19 субъединицей ИЛ-23. ГУС является первым препаратом этого класса, разрешенным к применению в США, Европе и России у пациентов с псориазом и единственным препаратом этого класса, разрешенным к применению при ПсА.

ГУС блокирует взаимодействие между ИЛ-23 и мембранным ИЛ-23 Р, тем самым отменяя ИЛ-23 опосредованную сигнализацию, участвующую в активации провоспалительного цитокинового каскада. У пациентов с ПсА на фоне лечения ГУС уже через 4 недели наблюдается снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоидного белка А (SSA), ИЛ-6, а также Th17-эффекторных цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22), которое нарастает через 24 недели ( $p < 0,05$ ). При этом снижение концентрации этих цитокинов на фоне лечения ГУС было выражено в большей степени, чем при лечении устекинумабом. Примечательно, что базальный уровень ИЛ-17А и ИЛ-17F коррелировал с активностью поражения кожи и эффективностью ГУС в отношении кожных проявлений, но не с поражением суставов. Это свидетельствует о том, что мышечно-скелетные проявления и поражение кожи при ПсА могут быть связаны с частично неперекрывающимися патогенетическими механизмами [21]. Эффективность терапии ГУС у пациентов с псориазом ассоциировалась со снижением концентрации ИЛ-17 А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-21, в то время как обострения после отмены терапии — с увеличением концентрации этих цитокинов [22].

У пациентов с псориазом и ПсА ГУС обладает линейным фармакокинетическим профилем (до 10–300 мг, подкожно) [23]; в зависимости от дозы ГУС равновесная концентрация в сыворотке колеблется от 1,2 до 3,8 мкг/мл, а биодоступность составляет 49%. При изучении популяционной фармакокинетики ГУС у пациентов с псориазом объем распределения составляет 15,3 л, клиренс — 0,516 л/день, период полувыведения — 18,1 дня [23, 24]. Как и эндогенный IgG, ГУС элиминируется посредством внутриклеточного катаболизма, распадаясь на аминокислоты и пептиды. Печеночная и почечная недостаточность, а также прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая метотрексат (МТ), не влияют на фармакокинетику ГУС.

### Эффективность

Эффективность ГУС в отношении поражения кожи (PASI75/90/100) у пациентов с псориазом продемонстрирована в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) фазы 2 и 3: X-PLORE (сравнение с плацебо (ПЛ)) [25], VOYAGE 1 (сравнение с ПЛ и МАТ к ФНО- $\alpha$  адалимумабом) [26], VOYAGE 2 (сравнение с ПЛ и адалимумабом) [27], EXLIPSE (сравнение с МАТ к ИЛ-17А секукинумабом) [28, 29], ORION [30], исследование М. Ohtsuki и соавт. [31], NAVIGATE (неэффективность МАТ к И-12/ИЛ-23 устекинумаба) [32].

Как и при псориазе, изучению эффективности ГУС при ПсА было посвящено несколько многоцентровых РПКИ фазы 2а [33] и фазы 3 — DISCOVERY 1 [34], DISCOVERY 2 [35, 36] (табл. 3) и COSMOS [37].

В исследования DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2 вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям ПсА, имевшие  $\geq 3$  припухших суставов,  $\geq 3$  болезненных суставов и концентрацию СРБ  $\geq 0,3$  мг%, несмотря на стандартную терапию, а также клинические признаки псориаза (в настоящем или в прошлом). В исследовании DISCOVERY-1 около 30% ранее получали лечение одним или двумя ингибиторами ФНО- $\alpha$ , а в исследование

**Таблица 3.** Эффективность гуселькумаба у пациентов с псориатическим артритом по данным РПКИ DISCOVERY-1 и DISCOVERY 2

Группы пациентов	Эффективность (%)		Среднее квадратичное изменение от исходного SF-39 MCS		SF-36 MCS
	ACR20	IGA	HAQ-DI	SF-36 PCS	
Исходы через 24 недели					
DISCOVERY-1 (не получавшие и получавшие ингибиторы ФНО-α)					
ГУС 100 мг (8 нед.) (n=127)	52***	57***	-0,32***	6,10***	3,20
ГУС 100 мг (4 нед.) (n=128)	59***	75***	-0,40***	6,87***	3,60
Плацебо (n=126)	22	15	-0,07	1,96	2,37
DISCOVERY- 2 (не получавшие ингибиторы ФНО-α)					
ГУС 100 мг (8 нед.) (n=248)	64***	70***	-0,37***	7,39*	4,17
ГУС 100 мг (4 нед.) (n=245)	64***	68***	-0,40***	7,04*	4,22
Плацебо (n=246)	33	19	-0,13	3,42	2,14
Исходы через 52 недели					
DISCOVERY-1 (не получавшие и получавшие ингибиторы ФНО-α)					
Продолжали лечение ГУС 100 мг (8 нед.) (n=127)	60	63	-0,4	6,6	4,4
Продолжали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=128)	73	82	-0,50	8,6	4,3
Начали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=126)	56	68	-0,3	5,5	4,1
DISCOVERY-2 (не получавшие ингибиторы ФНО-α)					
Продолжали лечение ГУС 100 мг (8 нед.) (n=248)	75	74	-0,5	9,0	4,3
Продолжали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=245)	71	79	-0,5	8,6	4,4
Начали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=246)	64	79	-0,4	7,5	4,0

**Примечание:** SF-36 – Short Form 36; MCS – Mental Component Summary; ACR20 – 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); IGA – Investigator's Global Assessment; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PCS – Physical Component Summary; ГУС – гуселькумаб; \*\*\* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \* –  $p < 0,05$

DISCOVERY-2 включались только пациенты, не получавшие ранее ГИБП. В обоих РПКИ пациенты были рандомизированы на группы, получавшие ГУС в дозе 100 мг каждые 4 недели (ГУС-4 недели), ГУС в дозе 100 мг каждые 8 недель (ГУС-8 недель) и плацебо. Стратификация пациентов зависела от характера терапии или исходной концентрации С-реактивного белка. Около 60% пациентов в качестве базовой терапии получали метотрексат. Через 24 недели ПЛ-контролируемого периода все пациенты продолжали получать ГУС-4 недели до 52-й или 100-й недели [34, 35, 38, 39].

По данным обоих исследований, независимо от тактики применения ГУС, демографических и клинических характеристик пациентов (включая тяжесть поражения кожи и предшествующую терапию) эффективность ГУС по такому показателю, как 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement), была выше, чем эффективность ПЛ. В исследовании DISCOVERY-2 статистически значимые различия в эффективности ГУС по сравнению с ПЛ были заметны уже через 4 недели после 1-й инъекции препарата ( $p < 0,05$ ) [35], в исследовании DISCOVERY-1 – через 8 недель [34]. Через 24 недели улучшение на фоне лечения ГУС отмечено при анализе всех индивидуальных компонентов ACR [40]. Через 24 недели у большего числа пациентов в группах ГУС-8 недель и ГУС-4 недели отмечено улучшение по показателю 50%-го улучшения по критериям ACR (ACR50): в DISCOVERY-1 – у 30% и 39% против 9% в группе ПЛ; в DISCOVERY-2 – у 31%, 33% против 14% соответственно ( $p < 0,0001$  во всех случаях). В исследовании DISCOVERY-1 эффект по показателю 70%-го улучшения по критериям ACR (ACR70) имел место у 12% и 20% пациентов в группах ГУС-8 недель и ГУС-4 недели, а в группе ПЛ – только у 6% пациентов ( $p = 0,0005$ ); в DISCOVERY-2 – у 19%, 13% и 4% пациентов соответственно ( $p < 0,0004$ ) [34, 35]. Сходные результаты

получены при оценке динамики DAS28-СРБ. В группах ГУС-8 недель и ГУС-4 недели состояния минимальной активности достигло большее число пациентов, чем в группе ПЛ: 23%, 30% и 11% соответственно ( $p \leq 0,012$ ) – в исследовании DISCOVERY-1; 25%, 19% и 6% соответственно ( $p < 0,0001$ ) – в исследовании DISCOVERY-2. Через 24 недели в обоих исследованиях снижение среднего квадратичного изменения (LSM, least squares mean) от исходного DAS28-СРБ в группах ГУС было более выражено, чем в группе ПЛ ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Во всех группах пациентов, получавших ГУС, отмечена статистически значимая положительная динамика поражения кожи (общая оценка эффективности по мнению врача и по показателю снижения индекса поражения псориазом не менее чем на 75% (PASI75, psoriasis area and severity index) – 90% и 100%) по сравнению с ПЛ ( $p \leq 0,0005$  во всех случаях). Кроме того, во всех группах пациентов ( $n = 728$ ), получавших ГУС, зарегистрировано исчезновение признаков дактилита – у 50% (ГУС-8 недель), 45% (ГУС-4 недели) и 29% пациентов (ПЛ) ( $p < 0,05$ ). Сходные данные получены и в отношении дактилита ( $n = 473$ ), исчезновение которого отмечено у 59%, 64% и 42% пациентов соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях). Оба режима назначения ГУС ассоциировались со снижением LSM Лидского индекса энтезита и дактилита ( $p \leq 0,0025$ ).

Особый интерес представляют данные, касающиеся влияния терапии ГУС на динамику сакроилиита [41]. В предыдущих исследованиях было показано, что устекинумаб и МАТ к ИЛ-23 рисанкизумаб неэффективны у пациентов с АС [42, 43], что контрастирует с высокой эффективностью МАТ к ИЛ-17 [44]. Причины отсутствия эффекта МАТ к ИЛ-23 в отношении поражения аксиального скелета при АС не ясны. Предполагается, что это может быть связано с ИЛ-23 независимым синтезом ИЛ-17 в энтезисах и аксиальном скелете различными клетками

(CD8+ цитотоксические Т-клетки,  $\gamma\delta$  Т-клетки, «врожденные» иммунные клетки, CD1x5+ нейтрофилы, тучные клетки и др.) [45–48]. Суммарный анализ (post hoc) исследований DISCOVERY показал, что на фоне лечения ГУС через 24 и 52 недели независимо от дозы ГУС у пациентов с ПсА ( $n=312$ ) наблюдалось улучшение индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), более в спине и счета ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ( $p<0,001$ ) вне зависимости от позитивности по HLA-B27 [41]. В настоящее время планируется проведение специального РПКИ для оценки эффективности ГУС у пациентов с ПсА и поражением осевого скелета (NCT04929210).

На фоне лечения ГУС отмечено замедление прогрессирования структурных нарушений в суставах (модифицированный счет van der Heijde – Sharp (vdHS)) [35, 49]. У пациентов в группе ГУС-4 недели LSM vdHS составил 0,29, в группе ПЛ – 0,95 ( $p=0,011$ ), но в группе ГУС-8 недель значение LSM vdHS не отличалось от такового в группе ПЛ (0,52 против 0,95). Динамика среднего значения счета vdHS от 0-й до 52-й недели составила 0,99 (ГУС-8 недель) и 1,06 (ГУС-4 недели); между 52-й и 100-й неделями – 0,46 и 0,75 соответственно. У пациентов группы ПЛ, которые через 24 недели были переключены на прием ГУС-4 недели, динамика среднего значения счета vdHS составила 1,12 (0–24-я недели), 0,34 (24–52-я недели) и 0,13 (52–100-я недели).

Лечение ГУС сопровождается значительным улучшением показателей качества жизни пациентов по индексам HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) и SF-36 (Short Form 36). Динамика показателей физического компонента здоровья (Mental Health – МН) SF-36 в сравниваемых группах ПЛ была статистически не значима. Суммарный анализ исследований DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2 свидетельствует о положительном влиянии ГУС на выраженность усталости, которое проявлялось в улучшении счета FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness) и не зависело от динамики других показателей эффективности терапии в течение 1-го года терапии [50].

Клиническая эффективность ГУС сохранялась в течение длительного времени [38, 39, 49–51]. В РПКИ DISCOVERY эффективность ГУС (ACR20) через 52 недели была выше, чем через 24 недели. Эффект в группах ГУС-4 недели и ГУС-8 недель по ACR50 составил 39% и 54% в исследовании DISCOVERY-1, 48% и 46% в DISCOVERY-2; эффект по ACR70–26% и 29% в DISCOVERY-1, 28% и 28% соответственно в DISCOVERY-2). Через 100 недель в исследовании DISCOVERY-2 эффект по ACR20 отмечен у 74% (ГУС-8 недель) и 76% пациентов (ГУС-4 недели). По ACR50 эффективность терапии имела место у 55% (ГУС-8 недель) и 56% (ГУС-4 недели) пациентов, по ACR70 – у 36% и 35% пациентов, соответственно.

Большой интерес представляют материалы РПКИ фазы IIb COSMOS, в котором специально изучалась эффективность ГУС у пациентов с ПсА, резистентных к терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [37]. Напомним, что примерно у 40% пациентов с ПсА на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  не наблюдается клинического улучшения, даже по критерию ACR20, а «переключение» с одного ингибитора ФНО- $\alpha$  на другой ассоциируется с прогрессирующим снижением эффективности каждого последующего ингибитора ФНО- $\alpha$  [52, 53]. Кроме того,

на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  могут наблюдаться парадоксальное обострение псориатического поражения кожи [54] и увеличение риска инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических инфекций, по сравнению с ингибиторами ИЛ-17А и ингибиторами ИЛ-12/ИЛ-23 [55]. Хотя в исследовании DISCOVERY-1 около трети пациентов в анамнезе имели опыт применения 1–2 ингибиторов ФНО- $\alpha$ , эффективность ГУС у этой категории пациентов с тяжелым ПсА требовала специального изучения.

В РПКИ COSMOS вошли 285 пациентов с активным ПсА ( $\geq 3$  болезненных и припухших суставов), которые прекратили лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  из-за неэффективности или плохой переносимости [37]. Пациенты были рандомизированы (2:1) на группы: получавшие ГУС в дозе 100 мг (0, 4 недели, а затем каждые 8 недель) и ПЛ. Длительность исследования составила 44 недели. Через 24 недели пациенты, получавшие ПЛ, были переведены на лечение ГУС-4 недели (табл. 4).

Через 24 недели эффективность ГУС в отношении как суставных, так и кожных проявлений ПсА была статистически значимо выше, чем эффективность ПЛ, по большинству «первичных» и «вторичных» конечных точек и не зависела от пола, возраста, исходного числа болезненных и припухших суставов, концентрации СРБ, приема стандартных БПВП, ГК, НПВП, предшествующего приема одного или двух ингибиторов ФНО- $\alpha$  и причины отмены терапии этих препаратов. В группе ПЛ переключение на прием ГУС ассоциировалось нарастанием эффективности терапии. Хотя абсолютная эффективность ГУС у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- $\alpha$ , была ниже, чем у пациентов, не получавших в прошлом эти препараты,

**Таблица 4.** Эффективность ГУС по сравнению с ПЛ по данным РПКИ COSMOS

Показатели	24 недели		48 недель	
	ГУС ( $n=189$ )	ПЛ ( $n=96$ )	ГУС ( $n=189$ )	ПЛ→ГУС ( $n=51$ )
ACR20, %	44,4 ( $p<0,001$ )	19,8	57,7	54,9
ACR50, %	19,6 ( $p<0,001$ )	5,2	39,2	29,4
ACR70, %	7,9 ( $p=0,018$ )	1,0	23,8	17,6
HAQ-DI ( $\geq 0,35$ балла улучшения от исходного), %	37,5 ( $p<0,001$ )	16,1	53,4	37,0,25
SF-36 (LSM)	2,10 ( $p<0,07$ )	0,36		
PASI75, %	59,4 ( $p<0,001$ )	9,4	74,4	82,6
PASI90, %	51,1 ( $p<0,001$ )	7,56	66,9	60,9
FACIT-F ( $\geq 4$ пункта от исходного)	42,9 ( $p<0,001$ )	20,8	55,6	51,0

**Примечание:** ГУС – гуселькумаб; ПЛ – плацебо; ACR20–20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); ACR50–50%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); ACR70–70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SF-36 – Short Form 36; LSM – среднее квадратичное изменение (least squares mean); PASI75 – снижение индекса поражения псориазом (Psoriasis Area and Severity Index) не менее чем на 75%; PASI90 – снижение индекса поражения псориазом (Psoriasis Area and Severity Index) не менее чем на 90%; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness



различия в сравнительной эффективности (ACR20) существенно не отличались и составили 25–28% и 30–31% в DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2 соответственно.

Прямого сравнения ГУС, ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с ПсА не проводилось, но данные метаанализа свидетельствуют о том, что у пациентов, не получавших в прошлом ГИБП, все три класса препаратов обладают примерно одинаковой эффективностью [56]. Материалы непрямого сравнения эффективности ГУС (суммарный анализ РПКИ DISCOVERY) и устекинумаба (РПКИ PSUMMIT 1 и 2) [57–59] свидетельствуют о более высокой эффективности ГУС в отношении поражения кожи (PASI90) и суставов (ACR20) через 52 недели терапии [60]. Как уже отмечалось, у пациентов с псориазом ГУС более эффективен в отношении поражения кожи, чем секукинумаб [29].

### Безопасность

В целом лечение ГУС-4 недели и ГУС-8 недель пациентов с ПсА хорошо переносится и редко приводит к развитию тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [33–37, 61, 62]. По данным суммарного анализа материалов исследований DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2, частота связанных с лечением НЛР составляет 48,5% (DISCOVERY-1), 48,8% (DISCOVERY-2) и 47,3% (ПЛ) [62]. Наиболее частыми НЛР были назофарингит, увеличение концентрации печеночных ферментов (обратимое, без гипербилирубинемии), инфекции верхних дыхательных путей. Тяжелые НЛР имели место у 1,9% (ГУС-4 недели), 2,1% (ГУС-8 недель) и 3,2% пациентов (ПЛ), очень тяжелые — у 0,8%, 0,5% и 1,6% пациентов соответственно. Развитие НЛР редко приводило к необходимости прерывания лечения — у 1,3%, 2,1% и 1,9% пациентов соответственно; а частота инъекционных реакций составила 1,3%, 1,1% и 0,3% в соответствующих сравниваемых группах. Нейтропения чаще наблюдалась на фоне ГУС, чем на фоне ПЛ: степень 1 — у 5,6%, 5,9% и 3,2%; степень 2 — у 1,6%, 1,6% и 0,8%; степень 3–4 — у 0%, 0,8% и 0,8% пациентов соответственно. Развитие нейтропении не ассоциировалось с инфекционными осложнениями. Одно или более инфекционное осложнение (по сообщениям пациентов) отмечалось у 19,5%, 21,4% и 20,7% пациентов, а тяжелые инфекционные осложнения — у 0,3%, 0,8% и 0,8% пациентов в группах ГУС-4 недели, ГУС-8 недель и ПЛ соответственно. Данные, касающиеся развития активного туберкулеза или оппортунистических инфекций, отсутствуют. В процессе длительного наблюдения за пациентами в течение 60 недель (DISCOVERY-1; 365 пациенто-лет) [38] и 112 недель (DISCOVERY-2; 1392 пациенто-лет) [49] необычных НЛР и нарастания частоты НЛР отмечено не было. Частота тяжелых инфекционных осложнений на фоне лечения ГУС составила 1,1 на 100 пациенто-лет (DISCOVERY-1) и 1,9 на 100 пациенто-лет (DISCOVERY-1), а в группе ПЛ — 3,5 и 0,9 на 100 пациенто-лет соответственно. В исследовании DISCOVERY-2 развитие оппортунистических инфекций (грибковый эзофагит и диссеминированный герпес) отмечено у 3 пациентов, получавших ГУС-8 недель, листериозный менингит — у 1 пациента, переключенного с ПЛ на ГУС-4 недели. В исследованиях DISCOVERY, только у 2 пациентов были обнаружены антилекарственные антитела, в одном случае — нейтрализующие,

но без развития инъекционных реакций и снижения эффективности терапии.

Материалы, касающиеся безопасности лечения ГУС пациентов в период пандемии COVID-19, немногочисленны [63–68]. У всех пациентов, заболевших COVID-19 и получавших ГУС, наблюдалось мягкое течение инфекции, не потребовавшее госпитализации, а у одного пациента с псориазом отмечено быстрое клиническое улучшение, проявляющееся уменьшением одышки и лихорадки [63]. Применение ГУС не влияло на синтез IgG-антител к SARS-CoV-2 [68]. На фоне лечения ингибиторами ИЛ-23 не отмечено увеличения риска инфекций верхних дыхательных путей [69]. Предполагается, что ингибиторы ИЛ-23 как класс препаратов не влияют на риск инфекции SARS-CoV-2 [70] и эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 [71–74].

### Заключение

В настоящее время ГУС является единственным типом МАТ к ИЛ-23, зарегистрированным для лечения ПсА; его применение при ПсА поддержано NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания) [75, 76]. ГУС проходит клинические испытания для лечения воспалительных заболеваний кишечника [77] и гнойного гидраденита. У пациентов с псориазом ГУС более эффективен, чем устекинумаб, секукинумаб [28, 29], а при ПсА — по крайней мере не уступает другим ГИБП [56], хотя, по данным метаанализа РПКИ, секукинумаб более эффективен в отношении поражения суставов (ACR20/50), а ГУС — в отношении поражения кожи (PASI75) [78]. По сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , ГУС реже вызывает развитие инфекционных осложнений и не увеличивает риск реактивации латентной туберкулезной инфекции [79]. К преимуществам ГУС следует отнести очень быстрое развитие клинического эффекта и удобную для пациентов схему применения препарата (1 раз в 2 месяца, подкожно).

В клинической практике у пациентов с псориазом и ПсА ( $n=3251$ ) применение ГУС ассоциируется с наиболее высокой приверженностью к лечению (59,5%) по сравнению с устекинумабом (57%), секукинумабом (47,9%), иксекизумабом (47,6%), адалимумабом (46,8%), этанерцептом (37,4%) и цертолизумабом (22,0%) [80]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что при раннем ПсА лечение ГУС высокоэффективно (65% пациентов достигли низкой активности заболевания, 35% — ремиссии) в отношении поражения периферических суставов и аксиальных проявлений [81], предотвращает развитие ПсА у пациентов с псориазом, имеющим высокий риск развития ПсА [82]. Эти данные в перспективе могут иметь очень большое значение для профилактики развития ПсА у пациентов с псориазом [83, 84].

В новых рекомендациях GRAPPA [85, 86] применение ингибиторов ИЛ-23 рекомендуется пациентам с ПсА, резистентным к терапии стандартными БПВП, в том числе имеющим периферический артрит, энтезиты, дактилит, псориатическое поражение кожи и ногтей. Однако эти рекомендации не учитывают новых данных, свидетельствующих о эффективности ГУС у пациентов с ПсА, резистентных к ингибиторам ФНО- $\alpha$  (РПКИ COSMOS) [37], и в отношении аксиальных проявлений заболевания [41]. Эти данные будут учтены при подготовке новой

версии рекомендаций Ассоциации ревматологов России, касающихся лечения ПсА.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная

версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

#### Конфликт интересов

ЕЛН: бюро докладчиков AbbVie, Eli Lilly, Janssen Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, R-Pharm, БИОКАД.

ТБК: бюро докладчиков AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Janssen Pharmaceuticals, БИОКАД.

КС: консультант и спикер Eli Lilly и Janssen Pharmaceuticals.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585-600. doi: 10.1038/nri3707
- Li H, Tsokos GC. IL-23/IL-17 axis in inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(1):31-45. doi: 10.1007/s12016-020-08823-4
- Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccio F, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview. *Front Immunol*. 2021;12:637829. doi: 10.3389/fimmu.2021.637829
- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: Role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17. *Microbiol Immunol*. 2018;62(1):1-13. doi: 10.1111/1348-0421.12560
- Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The immunobiology of the interleukin-12 family: Room for discovery. *Immunity*. 2019;50(4):851-870. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.011
- Najm A, McInnes IB. IL-23 orchestrating immune cell activation in arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv4-iv15. doi: 10.1093/rheumatology/keab266
- Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:668-677. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
- Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneto T, et al. IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible novel heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development. *Sci Rep*. 2021;11(1):5266. doi: 10.1038/s41598-021-84624-9
- Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, Gasperi C, et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic T<sub>H</sub>17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18(1):74-85. doi: 10.1038/ni.3632
- Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. *Cells*. 2020;9(9):2044. doi: 10.3390/cells9092044
- Sherlock JP, Cua DJ. Interleukin-23 in perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv1-iv3. doi: 10.1093/rheumatology/keab461
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
- Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):645-656. doi: 10.1038/s41584-019-0285-8
- Silvagni E, Missiroli S, Perrone M, Patergnani S, Boncompagni C, Bortoluzzi A, et al. From bed to bench and back: TNF-α, IL-23/IL-17A, and JAK-dependent inflammation in the pathogenesis of psoriatic synovitis. *Front Pharmacol*. 2021;12:672515. doi: 10.3389/fphar.2021.672515
- Bianchi E, Vecellio M, Rogge L Editorial: Role of the IL-23/IL-17 pathway in chronic immune-mediated inflammatory diseases: Mechanisms and targeted therapies. *Front Immunol*. 2021;12:770275. doi: 10.3389/fimmu.2021.770275
- Sweet K, Song Q, Loza MJ, McInnes IB, Ma K, Leander K, et al. Guselkumab induces robust reduction in acute phase proteins and type 17 effector cytokines in active psoriatic arthritis: Results from phase 3 trials. *RMD Open*. 2021;7(2):e001679. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001679
- Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, Song M, Shen YK, Li S, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2437-2446.e1. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.016
- Zhuang Y, Calderon C, Marciniak SJ Jr, Bouman-Thio E, Szapary P, Yang TY, et al. First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(11):1303-1310. doi: 10.1007/s00228-016-2110-5
- Yao Z, Hu C, Zhu Y, Xu Z, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Population pharmacokinetic modeling of guselkumab, a human IgG1λ monoclonal antibody targeting IL-23, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(5):613-627. doi: 10.1002/jcph.1063
- Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136-144. doi: 10.1056/NEJMoa1501646
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, 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):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041
27. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, 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):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042
28. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): Results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31773-8
29. Blauvelt A, Armstrong AW, Langley RG, Gebauer K, Thaęi D, Bagel J, et al. Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the ECLIPSE study. *J Dermatolog Treat*. 2021 Aug 4:1-8. doi: 10.1080/09546634.2021.1959504
30. Ferris LK, Ott E, Jiang J, Hong HC, Li S, Han C, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: Results from the phase 3 ORION study. *J Dermatol Treat*. 2020;31(2):152-159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145
31. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018;45(9):1053-1062. doi: 10.1111/1346-8138.14504
32. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, 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):114-123. doi: 10.1111/bjd.15750
33. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: Results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD Open*. 2020;6(2):e001217. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001217
34. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, et al.; DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8
35. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al.; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4
36. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al.; CNTO1959PSA2001 Study Group. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018;391(10136):2213-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8
37. Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: Results through one year of a phase IIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov 24;annrheumdis-2021-220991. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220991
38. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF $\alpha$  inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7(1):e001457. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001457
39. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an interleukin-23p19-specific monoclonal antibody, through one year in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):604-616. doi: 10.1002/art.41553
40. Gottlieb AB, Mease PJ, Merola JF, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. 15281 Effects of guselkumab on articular components of American College of Rheumatology score and skin responses in patients with active psoriatic arthritis: Results from the phase 3 DISCOVER-2 study. *JAAD*. 2020;83(Suppl 6):AB145.
41. Mease P, Helliwell PS. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e715-723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
42. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
43. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1295-1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328
44. Dubash S, Bridgewood C, McGonagle D, Marzo-Ortega H. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: Secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):123-134. doi: 10.1080/1744666X.2019.1561281
45. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1167-1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356
46. Baeten D, Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in ankylosing spondylitis: Where did it go wrong? *Front Immunol*. 2021;11:623874. doi: 10.3389/fimmu.2020.623874
47. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgewood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2021;12:614255. doi: 10.3389/fimmu.2021.614255
48. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: Do they come together? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv28-iv33. doi: 10.1093/rheumatology/keab617
49. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL, et al. Long-term efficacy and safety of guselkumab, a monoclonal antibody specific to the p19 subunit of interleukin-23, through 2 years: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 1. doi: 10.1002/art.42010
50. Rahman P, Mease PJ, Helliwell PS, Deodhar A, Gossec L, Kavanaugh A, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response – Results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):190. doi: 10.1186/s13075-021-02554-3
51. McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, Schett G, Shawi M, Kafka S, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase 3 psoriatic arthritis studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5337-5350. doi: 10.1093/rheumatology/keab285

52. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(8):899-910. doi: 10.1080/17512433.2017.1329009
53. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):29-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.001
54. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF inhibitor-induced psoriasis: Proposed algorithm for treatment and management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019;4(2):70-80. doi: 10.1177/2475530318810851
55. Li X, Andersen KM, Chang HY, Curtis JR, Alexander GC. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):285-291. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102
56. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2109-2121. doi: 10.1093/rheumatology/keab119
57. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al.; PSUMMIT 1 Study Group. 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;382(9894):780-789. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
58. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al.; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-999. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
59. McInnes IB, Chakravarty SD, Apaolaza I, Kafka S, Hsia EC, You Y, et al. Efficacy of ustekinumab in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: Data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *RMD Open*. 2019;5(2):e000990. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000990
60. Diels J, Thilakarathne P, Schubert A, Hassan F, Peterson S, Noël W, et al. AB0556 Comparing efficacy of guselkumab versus ustekinumab in patients with psoriasis arthritis: An adjusted comparison using individual patient data from DISCOVER 1&2 and PSUMMIT trials. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1313.
61. Ru Y, Ding X, Luo Y, Li H, Sun X, Zhou M, et al. Adverse events associated with anti-IL-23 agents: Clinical evidence and possible mechanisms. *Front Immunol*. 2021;12:670398. doi: 10.3389/fimmu.2021.670398
62. Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, et al. Pooled safety results through 1 year of 2 phase III trials of guselkumab in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(12):1815-1823. doi: 10.3899/jrheum.201532
63. Benhadou F, Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV-2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e363-e364. doi: 10.1111/jdv.16590
64. Wang CJ, Truong AK. COVID-19 infection on IL-23 inhibition. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13893. doi: 10.1111/dth.13893
65. Messina F, Piaserico S. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e254-e255. doi: 10.1111/jdv.16468
66. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, Piaserico S, Conti A, Naldi L, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: The Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):373-374. doi: 10.1111/bjd.19158
67. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, Malagoli P. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):e13475. doi: 10.1111/dth.13475
68. Mintoff D, Benhadou F. Guselkumab does not appear to influence the IgG antibody response to SARS-CoV-2. *Dermatol Ther*. 2021 Dec 4:e15246. doi: 10.1111/dth.15246
69. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):986-988. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903
70. Syed MN, Shin DB, Wan MT, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections in patients with psoriasis treated with interleukin 23 pathway-inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision making during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1523-1526. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1014
71. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2 – Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1254-1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.058
72. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
73. Gresham LM, Marzario B, Dutz J, Kirchhof MG. An evidence-based guide to SARS-CoV-2 vaccination of patients on immunotherapies in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1652-1666. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.047
74. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
75. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173-192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0
76. Lamb YN. Guselkumab in psoriatic arthritis: A profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2021;37:285-293. doi: 10.1007/s40267-021-00840-3
77. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease. *BioDrugs*. 2020;34(6):713-721. doi: 10.1007/s40259-020-00451-w
78. Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(6):433-441. doi: 10.5414/CP203906
79. Nogueira M, Warren RB, Torres T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis – Time for a paradigm change. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):824-834. doi: 10.1111/jdv.16866
80. Xu C, Teeple A, Wu B, Fitzgerald T, Feldman SR. Treatment adherence and persistence of seven commonly prescribed biologics for moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis in a U.S. commercially insured population. *J Dermatolog Treat*. 2021 Jul 15:1-21. doi: 10.1080/09546634.2021.1950600

81. Pantano I, Mauro D, Romano F, Gambardella A, Valenti M, Simone D, et al. Real-life efficacy of guselkumab in patients with early psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun 21;keab509. doi: 10.1093/rheumatology/keab509
82. Zabotti A, Giovannini I, McGonagle D, De Vita S, Stinco G, Errichetti E. Arthritis interception in patients with psoriasis treated with guselkumab. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Nov 27. doi: 10.1007/s13555-021-00650-5
83. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):250-254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250-254 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
84. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
85. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA Treatment Recommendations: An Update From the 2020 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2021 Feb 15;jrheum.201681. doi: 10.3899/jrheum.201681
86. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-836>

**Коротаева Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

**Селми К.Ф.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0323-0376>