

- tivate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.* 2009; 206(9): 1983—94.
13. Guiducci C., Ott G., Chan J.H., Damon E., Calacsan C., Matray T., et al. Properties regulating the nature of the plasmacytoid dendritic cell response to Toll-like receptor 9 activation. *J. Exp. Med.* 2006; 203(8): 1999—2008.
  14. Hasan M., Ruksznis C., Wang Y., Leifer C.A. Antimicrobial peptides inhibit polyinosinic-polycytidilic acid-induced immune responses. *J. Immunol.* 2011; 187(11): 5653—9.
  15. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(5): 496—509.
  16. Shepherd J., Little M.C., Nicklin M.J. Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122(3): 665—9.
  17. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukin 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8(9): 942—9.
  18. Johansen C., Moeller K., Kragballe K., Iversen L. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(12): 2857—64.
  19. Feldmeyer L., Keller M., Niklaus G., Hohl D., Werner S., Beer H.D. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1 $\beta$  by keratinocytes. *Curr. Biol.* 2007; 17(13): 1140—5.
  20. Hornung V., Ablasser A., Charrel-Dennis M., Bauernfeind F., Horvath G., Caffrey D.R., et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458(7237): 514—8.
  21. Fernandes-Alnemri T., Yu J.W., Datta P., Wu J., Alnemri E.S. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 2009; 458(7237): 509—13.
  22. Dombrowski Y., Peric M., Koglin S., Kammerbauer C., Göss C., Anz D., et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(82): 82ra38
  23. Li X.B., Zhang Z.R., Schluesener H.J., Xu S.Q. Role of exosomes in immune regulation. *J. Cell Mol. Med.* 2006; 10(2): 364—75.
  24. Miller L.S., Sørensen O.E., Liu P.T., Jalian H.R., Eshtiagh-pour D., Behmanesh B.E., et al. TGF- $\alpha$  regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J. Immunol.* 2005; 174(10): 6137—43.
  25. Chamorro C.I., Weber G., Grönberg A., Pivarcsi A., Stähle M. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(4): 937—44.
  26. Johansson J., Gudmundsson G.H., Rottenberg M.E., Berndt K.D., Agerberth B. Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(6): 3718—24.
  27. Wang Y., Agerberth B., Löthgren A., Almstedt A., Johansson J. Apolipoprotein A-1 binds and inhibits the antibacterial/cytotoxic peptide LL-37. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(50): 33115—8.
  28. Schaubert J., Dombrowski Y., Besch R. Pathogenic DNA. Cytosolic DNA promotes inflammation in psoriasis. *Cell Cycle* 2011; 10(18): 3038—9.
  29. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Gross K., Bradac E., Büchau A., et al. Vitamin D analog differentially control antimicrobial peptide «alarmin» expression in psoriasis. *PloS One* 2009; 4(7): e6340.
  30. Vähävihi K., Ala-Houhala M., Peric M., Karisola P., Kautiainen H., Hasan T., et al. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(2): 321—8.
  31. Albanesi C.C., Scarponi S., Pallotta R., Daniele R., Bosio D., Madonna S., et al. Chemerin expression marks early psoriasis skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J. Exp. Med.* 2009; 206(1): 249—58.
  32. Wolk K., Haugen H.S., Xu W., Witte E., Waggie K., Anderson M., et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- $\gamma$  are not. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2009; 87(5): 523—36.
  33. Ramgolam V.S., Sha Y., Jin J., Zhang X., Markovic-Plese S. IFN- $\beta$  inhibits human Th17 cell differentiation. *J. Immunol.* 2009; 183(8): 5418—27.

Поступила 20.04.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.26.03:616.517].036.8

## Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе

Н. Г. Кочергин<sup>1</sup>, Н. Н. Потеев<sup>2</sup>, Л. М. Смирнова<sup>1</sup>, Д. Н. Серов<sup>2</sup>, О.Ю.Олисова<sup>1</sup>, А.М. Бабушкин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (ректор — член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко); <sup>2</sup>Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии (директор — проф. Н.Н. Потеев), <sup>3</sup> Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер, Югры

*Тяжелый рефрактерный псориаз нередко представляет собой трудно решаемую терапевтическую задачу. Классические виды системной антипсориазической терапии сегодня дополняются современными высокотехнологичными и высокоэффективными биологическими препаратами. Представлены основные сведения об антицитокиновых препаратах, и на примере первого российского опыта применения адалимумаба продемонстрирован его высокий клинический эффект с динамичной редукцией индекса активности и распространенности поражения при псориазе (PASI) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), отличной комплаентностью и удобством использования в амбулаторной дерматологической практике.*

**Ключевые слова:** псориаз, антипсориазическая терапия, адалимумаб, PASI, дерматологический индекс качества жизни

## ADALIMUMAB IN PSORIASIS: OUR FIRST EXPERIENCE

*N.G.Kochergin, N.N.Potekayev, L.M.Smirnova, D.N.Serov, O.Yu. Olistova, A.M. Babushkin*

*Severe refractory psoriasis is often a difficult therapeutic problem. Classical total systems antipsoriatic therapeutic protocols are now supplemented by modern high-technological highly effective biological preparations. Basic data on anticytokine drugs are presented. The results of the first use of adalimumab (the first Russian drug) have demonstrated its high clinical efficiency: dynamic reduction of the psoriasis activity and dissemination index (PASI) and of dermatological quality of life index, good compliancy and convenient use in an outpatient setting.*

**Key words:** *psoriasis, antipsoriatic therapy, adalimumab, PASI, dermatological quality of life index*

Согласно современным представлениям, псориаз рассматривается как аутоиммунное мультифакториальное заболевание с характерным хроническим рецидивирующим течением, многообразием клинических фенотипов, разновидностей и коморбидностей. По данным разных авторов, псориазом страдают до 5—7% населения Земли, и в последнее время уровень заболеваемости псориазом, в том числе его тяжелыми и торпидно протекающими разновидностями, растет. Кроме того, длительный хронический характер течения псориаза, во многих случаях открывая локализация, поражение суставов, малоэффективность многих применяемых видов терапии в значительной степени ухудшают качество жизни больных в самом широком смысле этого понятия [1].

Сегодня для проведения антипсориазической терапии у врача имеется огромный выбор различных по эффективности средств. Согласно современной доказательной медицине, существует пять уровней надежности терапевтических рекомендаций, позволяющих врачу сделать наиболее правильный выбор. Самым высоким уровнем надежности (уровень А) отличаются препараты, подтвердившие свою высокую эффективность в многоцентровых, двойных, слепых, контролируемых исследованиях у 80—100% больных данным заболеванием. Уровню надежности В соответствуют препараты оказавшиеся эффективными у 60—80% больных. Препараты, эффективность которых наблюдалась лишь у 50% участвовавших в исследованиях больных, имеют надежность рекомендаций уровня С. Наконец надежность эффективности менее 30 и 10% весьма сомнительна и относится к уровням D и E соответственно. Таким образом, с учетом этой классификации к препаратам первой линии при конкретном заболевании относят те, которые обладают надежностью рекомендаций уровней А и В.

Если в целом говорить о собственных терапевтических предпочтениях больных, то результаты специальных анкетных исследований показывают, что при обращении к врачу за лечением больные псориазом обычно хотят, чтобы назначаемая терапия была в первую очередь высокоэффективной. Под этим они понимают быстрое начало действия, более выраженный эффект в отношении именно кожных проявлений заболевания, а также продолжительную наступающую ремиссию. При этом лечение должно быть высоко безопасным, хорошо переноситься и не доставлять пациентам неудобств [2].

В последние 5—10 лет во многих медицинских дисциплинах стали применять новые терапевтические концептуальные подходы — строго направленное целевое (таргетное) лечение, как можно раннее вмешательство и формулирование достижимых конечных целей лечения. Недавно груп-

па экспертов из 19 стран Европы предложила включить в обновленные рекомендации по лечению псориаза три главных принципа успешной целенаправленной терапии, которые предполагают строгое соблюдение терапевтических алгоритмов, регулярное отслеживание терапевтического ответа и своевременную модификацию лечения, если терапевтические цели не достигнуты [3]. При псориазе основными оценочными критериями достижения целей терапии по-прежнему остается динамика индекса активности и распространенности поражения при псориазе (PASI) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Таким образом, целевая ориентация терапевтических подходов становится необходимым компонентом консенсусных рекомендаций по лечению псориаза.

Существенное влияние на тактический выбор терапии при псориазе оказывают различные коморбидные состояния, закономерно сочетающиеся с псориазом, чему исследователи уделяют большое внимание. Некоторые авторы, например, склонны рассматривать причинные связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве «псориазического марша», что представляет большой практический и академический интерес и, несомненно, требует дополнительных доказательных исследований [4].

Для изучения коморбидных состояний при псориазе в ходе одного рандомизированного обследования 6549 американцев в возрасте от 20 до 59 лет была оценена частота метаболического синдрома в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, табакокурения и содержания С-реактивного белка [5]. Оказалось, что метаболический синдром встречается у 40% больных псориазом (против 23% среди здоровых), насчитывая около 2 700 000 таких коморбидных больных американцев. Самыми частыми признаками метаболического синдрома у больных псориазом были ожирение в области живота, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинового холестерина. Полученные данные говорят о необходимости более ответственного отношения к диагностике метаболического синдрома у больных псориазом, особенно при организации длительной антипсориазической терапии. При этом результаты такого подхода иногда могут оказаться неожиданными. Так, в результате метаанализа исследований по выявлению влияния устекинумаба при псориазе на риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов как коморбидных состояний оказалось, что частота инфарктов миокарда, стенокардий и смертей от сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом, находившихся на лечении устекинумабом не превышает таковую как в общей популяции американцев, так и в контрольной группе больных псориазом [6].

Сведения об авторах:

*Кочергин Н.Г.* — д-р мед. наук, проф. (nkocha@yandex.ru); *Потекаев Н.Н.* — д-р мед. наук, проф.; *Смирнова Л.М.* — канд. мед. наук; *Серов Д.Н.* — науч. сотр.; *Олисова О.Ю.* — д-р мед. наук, проф.; *Бабушкин А.М.* — аспирант.

Предполагается, что развитие коморбидностей скорее всего основано на общности патогенеза сочетающихся заболеваний, не зависит от таких факторов, как стиль жизни, доступность медицинской помощи, экономические условия, и обычно имеет тенденцию увеличиваться с возрастом. Почти половина больных псориазом в возрасте старше 65 лет имеет по крайней мере три коморбидности, а  $\frac{2}{3}$  — две и более. Помимо схожих иммунологических механизмов обнаружены также и гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидностей [7].

Эти генетические связи объясняют терапевтическую эффективность одних и тех же средств как при псориазе, так и при его коморбидных состояниях. Примером могут служить антагонисты фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), такие как адалимумаб, инфликсимаб, этанерсепт. Становится понятным, что возможность сочетания псориаза с коморбидными состояниями влияет не только на его заболеваемость вообще или даже смертность при нем, но и на характер оказания медицинской помощи, что может выражаться в ранней диагностике и более активном лечении как самого псориаза, так и ассоциированных коморбидностей.

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными системными терапевтическими средствами при тяжелом псориазе являются биологические препараты, синтетические ретиноиды, метотрексат и циклоспорин А.

В наши дни окончательно завоевала всестороннее признание и доказательность аутоиммунная концепция патогенеза псориаза, связанная с доминирующей пролиферацией при триггерном воздействии двух субпопуляций хелперных клеток — Th1 и Th17, и ключевой ролью в последующих межклеточных взаимодействиях ФНО $\alpha$ . В результате этого клиническим итогом активации целого ряда провоспалительных цитокинов, интерлейкинов и прочих факторов становится появление характерной псориазической бляшки со всеми ее типичными компонентами в виде инфильтрации, разрастания сосудов с развитием эритемы и паракератотического нарушения кератинизации с потерей дифференцировки кератиноцитов. Отсюда вполне логичным стало появление несколько лет назад нового терапевтического подхода к системному лечению псориаза с применением биологических препаратов — терапевтических белков в форме антител, блокирующих ключевой цитокин ФНО $\alpha$ , что прерывает цепочку последующих патогенетических звеньев и приводит к рассасыванию и исчезновению псориазической бляшки.

Едва ли не самым важным преимуществом биологических препаратов перед химиопрепаратами с точки зрения фармакокинетики представляется их малая подверженность метаболизации, если вообще таковая имеет место быть. Будучи высокоаффинными целевыми антителами (моноклональность), при попадании (терапевтическом введении) в организм они непосредственно связываются со своей специфической мишенью (в нашем случае с ФНО $\alpha$ ) без включения в метаболические процессы. Этим объясняется высокая безопасность биологических препаратов, обусловленная отсутствием таких характерных для системных химиопрепаратов побочных эффектов, как, например, нефротоксичность (циклоспорин), гепатотоксичность (метотрексат), канцерогенность (ПУВА) или тератогенность (неогтигазон).

Различают несколько структурных типов моноклональных антител: на 100% мышинные, химерные (30% мышинные и 70% человеческие), гуманизированные (5% и

95% соответственно) и полностью человеческие. Последний тип вызывает особый интерес, так как его представители при введении в организм отличаются наименьшей иммуногенностью, т.е. малой способностью вызывать образование к ним собственных антител, блокирующих их терапевтическое действие, это может быть одной из причин недостаточной клинической эффективности или ее потери в процессе терапии, что более характерно для химерных антител [8].

Согласно международным рекомендациям [9—11], биологическая терапия показана больным тяжелым псориазом, у которых PASI превышает 10 при площади поражения более 10% поверхности тела, и ДИКЖ превышает 10, а также если имеются плохая переносимость или неэффективность препаратов стандартной терапии или тяжелое, жизнеугрожающее состояние, или упорный к метотрексату псориазический артрит. Блокаторы ФНО $\alpha$  не должны применяться у больных с сопутствующими активными, тяжелыми инфекциями, при подозрении на скрытый туберкулез, а также у получающих живую вакцину. Эти препараты нельзя назначать при рассеянном склерозе и других демиелинизирующих заболеваниях, при беременности и лактации, в возрасте до 18 лет и с осторожностью у больных застойной сердечной недостаточностью.

Из биологических препаратов на территории России сегодня разрешены к дерматологическому применению при псориазе адалимумаб (хумира), инфликсимаб (ремикейд), устекинумаб (стелара) и этанерсепт (энбрел). Все эти препараты обладают высокой надежностью рекомендаций уровней А и В.

Адалимумаб, зарегистрированный в России в 2010 г., представляет собой моноклональные антитела класса IgG1, полностью идентичные человеческим, и специфически нейтрализующий растворенный и связанный ФНО $\alpha$ . Дерматологическими показаниями для адалимумаба являются псориазический артрит и бляшечный псориаз. Препарат вводят подкожно с помощью готового шприца-ручки в начальной дозе 80 мг с последующей инъекцией в 40 мг через 1 нед и далее по 40 мг каждые 2 нед. Впервые адалимумаб был успешно применен в 1997 г. при ревматоидном артрите и с тех пор прочно завоевал место в 1-й линии терапии при тяжелых аутоиммунных заболеваниях (болезнь Крона, ювенильный артрит, анкилозирующий спондилит). В 2007 г. хумире как за лучший биотехнологический препарат была присуждена премия Галена.

За годы изучения и практического применения адалимумаб постоянно демонстрирует свою высокую эффективность при псориазе. Так, уже к 16-й неделе применения (8 инъекций) 71% больных достигали стойкого значительного улучшения (PASI 75) [12], а по показателю общей врачебной оценки (PGA) этот эффект наблюдался у 77%. Показатель ДИКЖ к этому сроку улучшился на 74% [13]. В сравнительных исследованиях с метотрексатом эффективность адалимумаба возросла до 80% больных с PASI 75 к 16-й неделе лечения [14], что составило 4-кратное превосходство перед метотрексатом, при этом доля выбывших из исследования по причине нежелательных явлений составила 5,5% для метотрексата против 0,9% для адалимумаба. Высокая безопасность адалимумаба при длительном применении подтверждается и в других исследованиях [15]. Помимо стойкого и быстрого разрешения самих псориазических бляшек под воздействием адалимумаба наблюдается и значительный регресс симптомов поражения ногтей при псориазе, что



Рис. 1. Больной А. Вульгарный псориаз, тыл кистей.  
а — до лечения; б — через 6 нед от начала терапии адалимумабом.

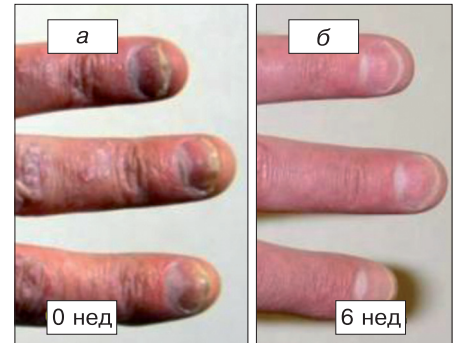


Рис. 2. Больной Ф. Псориатическая онихия.

а — до лечения; б — через 6 нед от начала терапии адалимумабом.

демонстрирует динамичная редукция индекса поражения ногтей (NAPSI) на 57% к 12-й неделе лечения и на 91% к 20-й неделе [16]. Адалимумаб обнаруживает свою высокую эффективность и у больных, ранее получавших другие биологические препараты [17].

Таким образом, результаты этих и других международных исследований с убедительностью демонстрируют высокую эффективность адалимумаба в лечении средне-тяжелого и тяжелого псориаза с достижением PASI 75 уже в первые 16—33 недели, что устойчиво поддерживается в течение более 3 лет непрерывной терапии при высоком профиле безопасности и отсутствии кумулятивной токсичности [18].

Наш первый опыт применения адалимумаба у больных псориазом подтверждает опубликованные результаты международных исследований. Под нашим наблюдением находятся 25 больных (15 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 19 до 57 лет, страдающих распространенным бляшечным псориазом. Помимо кожных проявлений у 12 больных наблюдался псориатический артрит, у 10 — псориатическая онихия. У 1/3 больных была прогрессирующая стадия псориаза, у остальных — стационарная. Давность заболевания у всех пациентов составляла от 5 до 15 лет. Основными критериями включения больных в группу наблюдения были тяжесть заболевания (PASI в пределах 30—70, а ДИКЖ превышал у всех 30) и рефрактерность в анамнезе как минимум к двум стандартным системным видам терапии (метотрексат, циклоспорин А, изотретино-

ин) и/или ПУВА-терапии. Всем больным перед началом лечения проводили тщательное обследование для исключения возможных скрытых инфекций, в первую очередь туберкулеза, и наличия тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение адалимумабом начинали со стартовой дозы в 80 мг подкожно, затем через 1 нед 40 мг и в последующем по 40 мг каждые 2 нед. Минимальный курс лечения составил 6 нед. Контроль эффективности терапии проводили с помощью общей врачебной оценки (PGA) по 5-балльной шкале, PASI и ДИКЖ до лечения, на 2-й неделе и через 6 нед от начала терапии. Все наблюдаемые больные перенесли лечение без каких-либо побочных или нежелательных эффектов.

Наша предварительная оценка результатов терапии адалимумабом показывает, что уже через 2 нед после начала лечения у подавляющего большинства больных PASI редуцирует не менее чем на 25%, а на 6-й нед его редукция уже превышает 70%. Показатель ДИКЖ к 6-й неделе улучшился как минимум на 50%. Клиническое состояние больных псориазом, оцененное по шкале PGA через 6 нед от начала лечения, соответствует понятию "значительное улучшение" (рис. 1—7).

Таким образом, наш первый опыт применения адалимумаба при тяжелом, рефрактерном бляшечном псориазе независимо от стадии заболевания подтверждает его высокую клиническую эффективность, быстрый регресс кожных проявлений заболевания, удобство применения в



Рис. 3. Больной С. Псориатические бляшки предплечий.  
а — до лечения; б — через 6 нед от начала терапии адалимумабом.

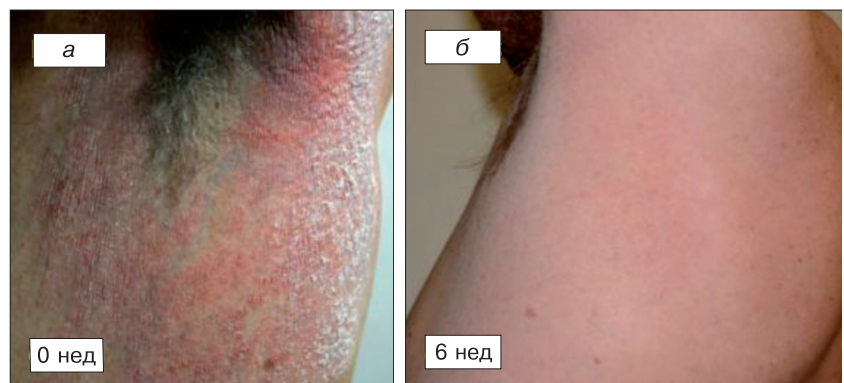


Рис. 4. Больной К. Интертригинозный псориаз.  
а — до лечения; б — через 6 нед от начала терапии адалимумабом.

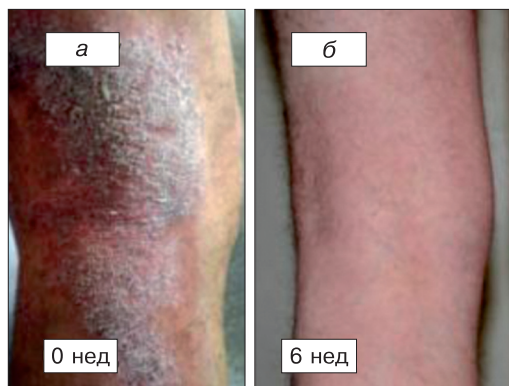


Рис. 5. Больной П. Псориазическая бляшки левой подколенной ямки.

*a* — до лечения; *b* — через 6 нед от начала терапии адалимумабом.

амбулаторных условиях, что обеспечивает отличный уровень комплаентности и приверженности больных к лечению. Все это ведет к значительному улучшению качества жизни больных тяжелым псориазом и убедительно расширяет возможности практической дерматологии в высокоэффективной антипсориазической терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dubertret L., Mrowietz U., Ranki A., van de Kerkhof P.C., Chimenti S., Lotti T., Schäfer G.; EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(4): 729—36.
2. Winterfield L.S., Menter A., Gordon K., Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(suppl. 2): ii87—90.
3. Mrowietz U., Kragballe K., Nast A., Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals—a report on an implementation meeting. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(suppl. 3): 1—13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04033.x.
4. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.* 2011; 20(4): 303—7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
5. Love T.J., Qureshi A.A., Karlson E.W., Gelfand J.M., Choi H.K., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003—2006. *Arch. Dermatol.* 2011; 147(4): 419—24.
6. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M., Szapary P., Guzzo C., Yeilding N., et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(4): 862—72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10257.x.
7. Cargill M., Schrodi S., Chang M., Garcia V.E., Brandon R., Calis K.P., et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 80(2): 273—90.
8. Nechansky A., Kircheis R. Immunogenicity of therapeutics: a matter of efficacy and safety. *Expert Opin. Drug Discov.* 2010; 5(11): 1067—79.
9. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., et al.; American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65(1): 137—74.
10. Papp K., Gulliver W., Lynde C., Poulin Y., Ashkenas J.; Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J. Cutan. Med. Surg.* 2011; 15(4): 210—9.
11. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N., Burden A.D., Chalmers R.J., Chandler D.A., et al.; Chair of Guideline Group. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161(5): 987—1019.
12. Menter A., Tying S.K., Gordon K.B., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G., et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(1): 106—15.
13. Revicki D.A., Willian M.K., Menter A., Gordon K.B., Kimball A.B., Leonardi C.L., et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J. Dermatol. Treat.* 2007; 18(6): 341—50.
14. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P., et al.; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.* 2008; 158(3): 558—66.
15. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A., Gordon K., Lovell D., Panaccione R., et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(12): 1863—9. doi: 10.1136/ard.2008.102103.
16. Van den Bosch F., Manger B., Goupille P., McHugh N., Rødevand E., Holck P., et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(2): 394—9.
17. Ortonne J.P., Chimenti S., Reich K., Gniadecki R., Sprøgel P., Unnebrink K., et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(9): 1012—20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03944.x.
18. Gordon K., Papp K., Poulin Y., Gu Y., Rozzo S., Sasso E.H. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(2): 241—51.

Поступила 18.03.12