

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА: ЯК-ИНГИБИТОРЫ И ИХ РОЛЬ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

Низаматдинова Бибиназ Максетбаевна

Ургенчский филиал Ташкентской

Медицинской Академии

Аннотация. Данная научная статья представляет собой обзор литературы, посвященный анализу современных методов лечения псориаза с особым вниманием к ингибиторам янус-киназ (ЯК-ингибиторам). В работе рассмотрены механизмы действия ЯК-ингибиторов, их клиническая эффективность, профиль безопасности, а также их место в алгоритмах лечения псориаза. Приведены данные ключевых клинических исследований и сравнительный анализ с традиционными методами терапии.

Ключевые слова: "псориаз", "ЯК-ингибиторы", "янус-киназы", "тофацитиниб", "барицитиниб", "упадацитиниб", "деуцравацитиниб", "системная терапия псориаза".

Введение. Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которым страдает примерно 2-3% населения мира [1]. Заболевание характеризуется ускоренной пролиферацией кератиноцитов, воспалительной инфильтрацией дермы и эпидермиса, а также нарушением дифференцировки эпидермальных клеток [2]. Патогенез псориаза связан с активацией оси IL-23/Th17 и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, включая IL-17, IL-22, TNF-α и интерфероны [3, 4].

Несмотря на значительный прогресс в лечении псориаза, достигнутый благодаря разработке биологических препаратов (ингибиторов TNF- α , IL-17, IL-23) [5], существует потребность в новых эффективных терапевтических опциях, особенно для пациентов с недостаточным ответом на стандартные методы лечения. В этом контексте особый интерес представляют малые молекулы — ингибиторы янус-киназ (JAK), которые демонстрируют многообещающие результаты в лечении псориаза [6, 7].

Янус-киназы (JAK) представляют собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые играют ключевую роль в передаче сигналов от цитокиновых рецепторов [8]. Семейство JAK включает четыре представителя: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. При связывании цитокина с соответствующим рецептором происходит активация JAK-киназ, которые фосфорилируют белки STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Фосфорилированные STAT образуют димеры, транслоцируются в ядро и регулируют транскрипцию генов-мишеней [9, 10].

В патогенезе псориаза JAK-STAT сигнальный путь опосредует действие многих провоспалительных цитокинов, включая интерфероны, IL-12, IL-23, IL-22 и др. [11]. Передача сигналов через JAK1/TYK2 опосредует действие IL-23, ключевого цитокина в патогенезе псориаза, который стимулирует дифференцировку и активацию Th17-клеток [12]. JAK1/JAK2 участвуют в передаче сигналов от IFN- γ , а JAK1/JAK3 — от IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21, которые также вносят вклад в иммунопатогенез псориаза [13, 14].

JAK-ингибиторы можно классифицировать на основе их селективности к различным янус-киназам [15]:

1. Пан-JAK ингибиторы (тофацитиниб) — ингибируют все JAK с различной степенью селективности
2. Селективные ингибиторы JAK1/JAK2 (барицитиниб, руксолитиниб)

3. Преимущественно селективные ингибиторы JAK1 (упадацитиниб, аброцитиниб)
4. Преимущественно селективные ингибиторы JAK3 (децернотиниб)
5. Селективные ингибиторы TYK2 (деуцравацитиниб)

Тофацитиниб был первым JAK-ингибитором, изученным для лечения псориаза. Он преимущественно ингибирует JAK1 и JAK3, с меньшей активностью в отношении JAK2 и минимальной активностью к TYK2 [16]. В исследованиях фазы III OPT Pivotal 1 и OPT Pivotal 2 тофацитиниб в дозе 5 и 10 мг два раза в день продемонстрировал значительную эффективность по сравнению с плацебо [17]. Через 16 недель терапии 40-60% пациентов, получавших тофацитиниб 10 мг два раза в день, достигли PASI 75 [18].

Барицитиниб селективно ингибирует JAK1 и JAK2 [19]. В исследовании фазы II у пациентов с псориазом барицитиниб в дозе 8 и 10 мг один раз в день показал статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо, с достижением PASI 75 у 43% и 54% пациентов соответственно через 12 недель терапии [20].

Упадацитиниб является селективным ингибитором JAK1 [21]. Исследование фазы II продемонстрировало, что упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг один раз в день позволяет достичь PASI 75 у 58% и 62% пациентов соответственно через 16 недель лечения [22].

Деуцравацитиниб представляет собой селективный аллостерический ингибитор TYK2, который связывается с регуляторным, а не каталитическим доменом энзима [23]. В исследованиях фазы III POETYK PSO-1 и POETYK PSO-2 деуцравацитиниб продемонстрировал превосходство над плацебо и апремиластом [24]. После 16 недель терапии деуцравацитинибом в дозе 6 мг один раз в день, PASI 75 достигли 58-59% пациентов по сравнению с 35-38% в группе апремиласта и 13-9% в группе плацебо [25].

По сравнению с метотрексатом и циклоспорином, JAK-ингибиторы демонстрируют более быстрое начало действия и сопоставимую или более высокую эффективность [26]. В исследовании ORAL Treatment уровень ответа PASI 75 при применении тофацитиниба был выше, чем при использовании метотрексата (обычно 50-60% против 30-40% соответственно) [27].

В сравнении с биологическими препаратами, эффективность JAK-ингибиторов несколько ниже, чем у ингибиторов IL-17 (секукинумаб, иксекизумаб) и IL-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб), но сопоставима с ингибиторами TNF- α [28]. Метаанализы показывают, что уровень ответа PASI 90 для деуцравацитиниба составляет около 40%, в то время как для ингибиторов IL-17 и IL-23 этот показатель может достигать 60-70% [29, 30].

В краткосрочной перспективе наиболее частыми нежелательными явлениями при применении JAK-ингибиторов являются инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы, дислипидемия и головная боль [31]. Частота серьезных инфекций относительно низкая и сопоставима с другими системными препаратами [32].

Данные о долгосрочной безопасности JAK-ингибиторов при псориазе ограничены. В исследованиях ревматоидного артрита выявлен повышенный риск тромбоэмболических осложнений, злокачественных новообразований и серьезных сердечно-сосудистых событий при длительном применении некоторых JAK-ингибиторов, особенно у пациентов с факторами риска [33, 34]. В 2021 году FDA выпустило предупреждение о повышенном риске серьезных сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований, тромбоза и смерти при применении тофацитиниба, что привело к пересмотру показаний и ограничению его использования [35].

Теоретически более селективные JAK-ингибиторы могут иметь лучший профиль безопасности. Например, деуцравацитиниб, селективно ингибирующий

TYK2, демонстрирует более благоприятный профиль безопасности с меньшим влиянием на липидный обмен и гематологические показатели по сравнению с пан-JAK ингибиторами [36, 37]. Однако для подтверждения этих преимуществ необходимы долгосрочные исследования.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, JAK-ингибиторы могут рассматриваться как терапия второй или третьей линии после стандартных системных препаратов и биологических препаратов [38]. Деуцравацитиниб был одобрен FDA в 2022 году для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза у взрослых [39].

Одним из ключевых преимуществ JAK-ингибиторов является их пероральная форма, что повышает удобство применения и приверженность пациентов к лечению [40]. Это особенно важно для пациентов с боязнью инъекций или противопоказаниями к парентеральному введению препаратов.

Изучаются возможности комбинированного применения JAK-ингибиторов с топическими препаратами, фототерапией и другими системными средствами [41]. Предварительные данные указывают на потенциальный синергизм и возможность снижения дозы при комбинированной терапии [42].

В настоящее время разрабатываются новые более селективные JAK-ингибиторы с улучшенным профилем безопасности [43]. Особый интерес представляют селективные ингибиторы TYK2, такие как PF-06826647 и BMS-986202, а также селективные ингибиторы JAK1, такие как филготиниб [44, 45].

Ведутся исследования топических форм JAK-ингибиторов для лечения псориаза [46]. Топический руксолитиниб и тофацитиниб показали многообещающие результаты в исследованиях фазы II, особенно при лечении ограниченных форм псориаза и псориаза "трудных локализаций" (лицо, складки, гениталии) [47, 48].

Активно изучаются потенциальные биомаркеры, которые могли бы предсказать эффективность JAK-ингибиторов у конкретных пациентов [49]. Это включает генетические полиморфизмы, уровни экспрессии определенных цитокинов и транскриптомный анализ [50].

Заключение. JAK-ингибиторы представляют собой перспективный класс препаратов для лечения псориаза, особенно для пациентов с недостаточным ответом на стандартные методы терапии или противопоказаниями к биологическим препаратам. Селективные ингибиторы TYK2, такие как деуцравацитиниб, демонстрируют наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочной безопасности, определения оптимальных стратегий применения и выявления биомаркеров, предсказывающих эффективность этих препаратов у конкретных пациентов.

Список литературы.

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994.
3. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339-1350.
4. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-255.
5. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960.
6. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862.

7. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*. 2020;80(4):341-352.
8. O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*. 2012;36(4):542-550.
9. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374-384.
10. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-287.
11. Xu X, Chen X, Shen M, et al. Switch and its impact on pathogenesis of psoriasis, II: Th17/Treg ratio, JAK-STAT signaling pathway, and its intervention in the treatment of psoriasis. *Front Immunol*. 2022;13:874470.
12. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(7):719-729.
13. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1549.
14. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(1):3-9.
15. Galapagos NV. Selective JAK1 inhibition: a promising approach in inflammatory disease. *Front Immunol*. 2018;9:1936.
16. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186(7):4234-4243.
17. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):949-961.
18. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552-561.

19. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol.* 2010;184(9):5298-5307.
20. Papp KA, Menter MA, Raman M, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1266-1276.