

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Э.Т. Амбарчян¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Терапия псориаза у детей является актуальной проблемой дерматологии и педиатрии. Современные данные о патогенезе заболевания диктуют направленность терапевтических мероприятий, обуславливающих быстрое купирование симптомов болезни, профилактику осложнений и достижение полного очищения кожного покрова от псориазных высыпаний, а также длительное удержание эффекта. Данным требованиям во многом отвечает терапия генно-инженерными биологическими препаратами. **Цель исследования** — изучить клиническую эффективность и безопасность лечения детей, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, с помощью генно-инженерных биологических препаратов. **Пациенты и методы.** В исследование включали детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Сформировано четыре группы: в первой и второй группах лечение проводилось устекинумабом и этанерцептом соответственно без предварительного курса метотрексата, в третьей — устекинумабом после курса метотрексата, в четвертой — этанерцептом после курса метотрексата. Проведены оценка эффективности терапии препаратами устекинумаб и этанерцепт с использованием индексов PASI и CDLQI, изучено их влияние на качество жизни пациентов, а также регистрация нежелательных явлений. **Результаты.** В исследовании участвовали 98 детей в возрасте от 6 до 17 лет, из них 23 в первой, 26 во второй, 24 в третьей и 25 в четвертой группе. Среднее арифметическое значение показателя индекса PASI при первичном обследовании составляло от 23,7 \pm 1,27 у пациентов второй группы до 31,9 \pm 1,68 в первой. Минимальное значение показателя составило 10,5, максимальное — 58,5. Показатель CDLQI при первом визите колебался в диапазоне от 14,8 \pm 0,95 у пациентов четвертой группы до 17,0 \pm 0,99 в первой, что не показало статистически значимых различий. **Заключение.** Генно-инженерная биологическая терапия препаратами устекинумаб и этанерцепт является эффективной и безопасной методикой лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза в детском возрасте, однако устекинумаб в сравнении с этанерцептом приводит к более выраженному снижению индекса PASI.

Ключевые слова: псориаз, дети, биологическая терапия, этанерцепт, устекинумаб.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15 (6): 455–463. doi: 10.15690/pf.v15i6.1983)

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи со сложным патогенезом, состоящим из генетического компонента, иммунной дисфункции и факторов окружающей среды [1–3]. В основе заболевания лежат нарушение процесса кератинизации, а также воспалительные изменения в дерме в результате активации Т-лимфоцитов и продуцирования провоспалительных цитокинов [1–3]. Согласно различным источникам, псориаз дебютирует в детском возрасте более чем в 30% случаев [4]. Взаимодействие между активно пролиферирующими кератиноцитами, дендритными клетками, нейтрофилами, тучными клетками и Т-клетками вызывает развитие псориазных поражений, клинически характеризующихся возникновением на коже эритематозных папул и бляшек с чешуйками на поверхности.

В последние три десятилетия патогенетическая модель псориаза была полностью пересмотрена в соответствии с более широким и более глубоким пониманием иммунных механизмов, приводящих к образованию псориазных высыпаний [5].

В ряде исследований удалось выявить мутации генов, локализованных в локусах восприимчивости псориазной болезни, которые контролируют регуляцию фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), интерлейкинов (interleukin, IL) 12, 17, 23; ядерного фактора kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB), Т хелперов 2-го типа (T helpers type 2, Th2), интерферонов и макрофагов. Благодаря этому в настоящее время стала возможна таргетная терапия псориаза с применением биологических препаратов [1, 6]. Биологические препараты являются относительно новым классом лекарственных средств, механизм действия которых нацелен на ключевые медиаторы каска-

да воспалительных реакций псориатического процесса. Путем таргетного блокирования функции одного или нескольких медиаторов воспаления отдельные биологические препараты продемонстрировали высокие показатели эффективности и безопасности в клинических исследованиях, посвященных терапии псориаза в детском возрасте [7, 8].

В рамках научно-исследовательской работы ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» было проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность ингибиторов TNF α и IL12/23 в терапии псориаза у детей.

МЕТОДЫ

Выполнено проспективное сравнительное исследование (рис. 1).

Критерии соответствия

Дети со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Критерии включения:

- наличие одного из следующих признаков: индекс площади поражения псориазом PASI ≥ 10 и/или CDLQI ≥ 10 и/или BSA $\geq 10\%$;
- отсутствие признаков тяжелых инфекционных заболеваний (пневмония, туберкулез и др.);

- возраст старше 6 лет для назначения ингибитора TNF α или старше 12 лет для назначения ингибитора IL12/23;

- отсутствие других проявлений псориатической болезни (увеит, артрит, пульмонит);

- наличие информированного согласия от официального представителя пациента.

Критерии исключения:

- любые сопутствующие заболевания или изменения лабораторных и инструментальных данных, которые являются противопоказаниями к терапии ингибитором TNF α и ингибитором IL12/23;

- отсутствие возможности наблюдения за пациентом на протяжении исследования.

Условия проведения

Принимающие участие в исследовании дети наблюдались в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования: декабрь 2014 – сентябрь 2018 г. Период набора пациентов: декабрь 2014 – сентябрь 2016 г.

Методы регистрации исходов

У всех пациентов был проведен сбор анамнеза заболевания, включая сведения о дебюте и стаже болезни, особенностях клинического течения, частоте инфекционных заболеваний за последний год, а также

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Eduard T. Ambarchian¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF α and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis

Background. Therapy of psoriasis in children is an urgent problem of dermatology and paediatrics. The present-day knowledge of the disease pathogenesis defines the focus of therapeutic interventions causing rapid relief of disease symptoms, prevention of complications and the achievement of a complete skin resurfacing from psoriatic lesions as well as long-term retention of the effect. These requirements are largely met by therapy with genetically engineered biological drugs. **Our aim was** to study the clinical efficacy and safety of treating children suffering from moderate and severe psoriasis with genetically engineered biological drugs. **Patients and Methods.** The study included children with moderate and severe psoriasis. Four groups were formed: in the first and second groups, the children were treated with ustekinumab and etanercept, respectively, without prior methotrexate, in the third group — with ustekinumab after methotrexate, in the fourth group — with etanercept after methotrexate. The efficacy of therapy with ustekinumab and etanercept was evaluated using the PASI and CDLQI indices, their impact on the quality of life of patients was studied, the adverse events were registered. **Results.** The study involved 98 children aged from 6 to 17 years: 23 children in the first group, 26 — in the second group, 24 — in the third group, and 25 — in the fourth group. The arithmetic mean of the PASI index during the initial examination ranged from 23.7 ± 1.27 in patients of the second group to 31.9 ± 1.68 in the first group. The minimum value of the index was 10.5, the maximum one — 58.5. The CDLQI index at the first visit ranged from 14.8 ± 0.95 in patients of the fourth group to 17.0 ± 0.99 in the first group, which showed no statistically significant differences.

Conclusion. Genetically engineered biological therapy with ustekinumab and etanercept is an effective and safe method for treating moderate and severe psoriasis in childhood, but ustekinumab compared to etanercept leads to a more pronounced decrease in the PASI index.

Key words: psoriasis, children, biological therapy, etanercept, ustekinumab.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF α and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 455–463. doi: 10.15690/pf.v15i6.1983)

Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design



Примечание. MTX — метотрексат.

Note. MTX — methotrexate.

данные о предшествующей терапии; проведен анализ ее эффективности, в том числе случаев нежелательных явлений и причин отмены.

Всем пациентам выполнен физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса, а также проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое является общепринятым перед назначением генно-инженерной биологической терапии. С целью исключения увеита все дети проконсультированы офтальмологом: осмотр проводился с использованием щелевой лампы.

Шкалы оценки степени тяжести псориаза

Тяжесть течения псориаза оценивалась по наиболее обоснованному и объективному инструменту — индексу площади и тяжести псориатических поражений (Psoriasis Area Severity Index, PASI) [9, 10].

Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное — 72. В зависимости от количества полученных баллов степень тяжести псориаза оценивалась следующим образом:

- тяжелая (PASI >20 баллов);
- среднетяжелая (PASI 10–19 баллов);
- легкая (PASI <10 баллов);

Всем пациентам проведена оценка индекса PASI на 0; 4; 16; 28; 40 и 52-й нед терапии.

Для оценки влияния псориаза на качество жизни пациентов детского возраста был использован детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI).

При CDLQI ≥10 течение псориаза оценивалось как тяжелое, требующее лечения системными или биологическими препаратами. Оценка индекса CDLQI производилась на 0-й и 52-й нед терапии.

Отдельно проводился анализ степени нарушений качества жизни пациентов при поражении псориазом функционально значимых зон кожного покрова, таких как лицо, половые органы, ладони и подошвы (рис. 2–4).

Оценка безопасности основывалась на выявлении и документальной фиксации у пациентов нежелательных реакций, связанных, по мнению исследователя, с применяемым препаратом.

Препараты, использованные в исследовании

Этанерцепт — гибридная димерная белковая молекула, состоящая из рецептора TNF с молекулярной массой 75 kD, соединенная с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1.

Схема терапии этанерцептом: подкожное введение в дозе 0,8 мг/кг массы тела пациента 1 раз/нед.

Рис. 2. Псориаз на лице

Fig. 2. Facial psoriasis



Рис. 3. Псориаз на половых органах

Fig. 3. Genital psoriasis



Рис. 4. Ладонно-подошвенные формы псориаза

Fig. 4. Palmoplantar psoriasis



Устекинумаб — моноклональные антитела класса иммуноглобулина G1k с молекулярным весом около 148 600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц.

Схема терапии устекинумабом: подкожное введение в дозе 0,75 мг/кг при массе тела <60 кг, в дозе 45 мг при массе тела >60 кг. Препарат вводился на 0-й и 4-й нед, а затем через каждые 12 нед.

Все пациенты с начала исследования получали терапию наружным кератолитическим средством в форме крема, в состав которого входит мочевины в концентрации 10%. Продолжительность наружной терапии не превышала 1 мес.

Исходы исследования

Основные исходы:

- достижение ремиссии — PASI 75, PASI 90, PASI 100.
- безопасность — отсутствие нежелательных явлений согласно инструкции препаратов.

Оценка эффективности терапии псориаза содержит понятия PASI 50, PASI 75, где число отражает показа-

тель снижения индекса PASI в процентном соотношении. Общепринято, что терапия считается эффективной при PASI 75 [9]. Дополнительно использованы и другие значения, отражающие более выраженное улучшение: PASI 90, PASI 100.

Дополнительные исходы исследования

Показатели индекса CDLQI от 0 до 1 оценивались как не влияющие на качество жизни, от 2 до 6 — как небольшая степень нарушения, от 7 до 12 — как средняя степень нарушения, с 13 до 18 — как большая степень нарушения, с 19 до 30 — как экстремальная степень нарушения.

Этическая экспертиза

На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 1/16 от 26 января 2016 г.

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст участников исследования — от 8 до 17 лет. Средний возраст пациентов первой группы составил $15,1 \pm 0,3$ года и достоверно ($p < 0,05$) превышал возраст детей других исследовательских групп (от $13,0 \pm 0,6$ года в четвертой до $13,7 \pm 0,5$ в третьей). Средний возраст начала заболевания псориазом был близок ($p > 0,05$) по значению во всех группах: от $5,7 \pm 0,6$ в четвертой группе до $7,8 \pm 0,6$ года в первой. Первые признаки заболевания у некоторых детей проявлялись в возрасте до 1 года, у других — в 13 и 14 лет.

Динамика индекса PASI

В период от 0-й до 16-й нед наблюдения (рис. 5, 6) было отмечено статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение индекса PASI во всех исследовательских группах. Так, в группе пациентов, получающих лечение устекинумабом, данный показатель снизился с $31,9 \pm 1,68$ до $3,7 \pm 0,41$, а в группе, получавшей терапию этанерцептом, —

Рис. 5. Динамика значения PASI в группах больных через 16 нед после первого визита

Fig. 5. Dynamics of the PASI value in patient groups 16 weeks after the first visit

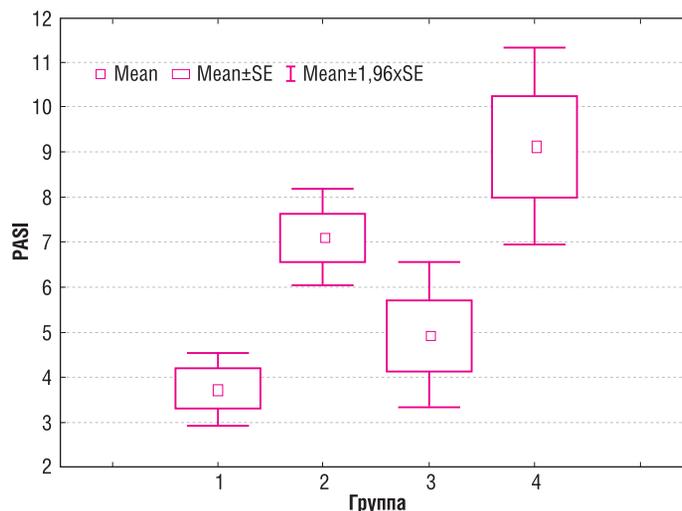


Рис. 6. Снижение индекса PASI у пациента 1-й группы (устекинумаб без предшествующей терапии метотрексатом) с 51,1 до 2,4 баллов через 16 нед лечения

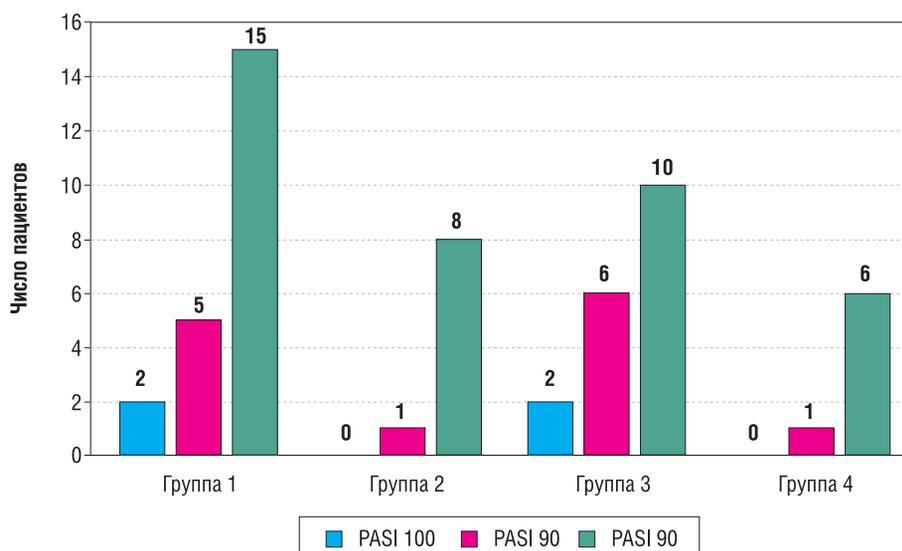
Fig. 6. Decrease in the PASI index in a patient of Group 1 (ustekinumab without prior methotrexate therapy) from 51.1 to 2.4 points after 16 weeks of treatment



с $23,7 \pm 1,27$ до $9,1 \pm 1,12$. Различия оказались статистически достоверными ($p < 0,001$) между средними значениями у пациентов первой группы, с одной стороны, и второй и четвертой группами — с другой. Диапазон значений индекса PASI на 16-й нед терапии колебался в пределах от 0 до 33.

Рис. 7. Уровень достижения PASI пациентами разных групп через 16 нед лечения

Fig. 7. The level of PASI achievement by patients of different groups after 16 weeks of treatment



Число пациентов в разных группах, достигших индикаторных показателей PASI 100, PASI 90, PASI 75 через 16 нед терапии изображено на рис. 7.

На рис. 8 отражена динамика PASI во всех исследовательских группах в течение года. Устойчивое статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение среднего значения PASI наблюдалось во всех группах без исключения в течение первого полугодия — на 28-й нед. Наиболее выраженным снижением оказалось в первой группе пациентов, которые получали терапию с применением устекинумаба и ранее не получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом. Затем следовала третья группа пациентов, находившаяся на терапии устекинумабом с предварительным лечением метотрексатом. Достоверно меньшие динамические характеристики и темпы снижения индекса PASI прослежены во второй и четвертой группах, то есть у пациентов, принимавших этанерцепт как без предшествующей терапии метотрексатом, так и после нее. Достоверных различий между этими группами не обнаружено ($p > 0,05$) за весь период наблюдения. Во втором полугодии динамика индекса PASI во всех группах практически остановилась, что объясняется окончанием иммунологической стадии биологической терапии и формированием стадии «плато», клинически выражающейся удержанием эффекта терапии. Показатели, полученные через 1 год наблюдения, статистически значимых изменений по сравнению с полугодовыми не показали.

Таким образом, сравнительный анализ биологической терапии псориаза у детей показал значимо большую эффективность ингибитора IL 12/23 (устекинумаба) в сравнении с ингибитором TNF α (этанерцепта) ($p < 0,001$): достижение PASI 75 и PASI 90 соответственно у 80 и 30% и 33 и 4% (рис. 9–13).

Дополнительные результаты исследования Динамика индекса CDLQI

Показатель CDLQI при первичном обследовании (рис. 14) продемонстрировал близкие средние арифметические значения в интервале от $14,8 \pm 0,95$ у пациентов четвертой группы до $17,0 \pm 0,99$ в первой группе, эти значения оказались статистически недостоверными. Существенное ($p < 0,001$) снижение показателя зарегистри-

Рис. 8. Годовая динамика значения PASI у больных разных групп

Fig. 8. Annual dynamics of the PASI value in patients of different groups

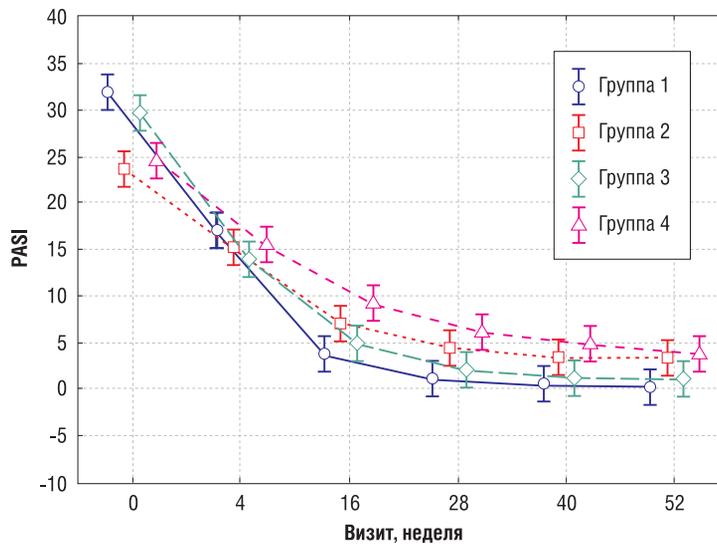


Рис. 9. Снижение индекса PASI с 16,2 до 1,8 баллов у пациента 4-й группы (этанерцепт с предшествующей терапией метотрексатом) на 40-й нед наблюдения

Fig. 9. Decrease in the PASI index from 16.2 to 1.8 points in a patient of Group 4 (etanercept with prior methotrexate therapy) at Week 40 of the follow-up period



Рис. 10. Регресс высыпаний на ладонях у пациента 4-й группы (этанерцепт с предшествующей терапией метотрексатом) на 40-й нед наблюдения

Fig. 10. Resolution of palm eruptions in a patient of Group 4 (etanercept with prior methotrexate therapy) at Week 40 of the follow-up period



Рис. 11. Пациент А. при поступлении, 3-я группа (устекинумаб с предшествующей терапией метотрексатом): индекс PASI 58,5 балла на 0-й нед

Fig. 11. Patient A. upon admission, Group 3 (ustekinumab with prior methotrexate therapy): PASI index 58.5 points at Week 0



стрировано у пациентов всех групп при исследовании через 1 год (рис. 15). К этому времени различия также оказались близкими друг к другу у пациентов всех групп.

Дополнительно была проведена сравнительная оценка значения показателя CDLQI в двух группах пациентов. В первую группу вошли 64 пациента с поражением лица, половых органов, ладоней и подошв, во вторую — 34 ребенка с другой локализацией поражения. Во время

первичного обследования показатель CDLQI у пациентов первой группы составил $18,6 \pm 0,59$, у пациентов второй группы — $10,5 \pm 0,79$ (рис. 16), и эти различия оказались статистически значимыми с надежностью более 99,9% ($p < 0,001$).

При исследовании через 52 нед произошло статистически достоверное снижение значения CDLQI в обеих группах ($p < 0,001$) до $2,3 \pm 0,43$ в первой группе

Рис. 12. Пациент А., 3-я группа (устекинумаб с предшествующей терапией метотрексатом): 4-я нед наблюдения (индекс PASI 31,2 балла)

Fig. 12. Patient A., Group 3 (ustekinumab with prior methotrexate therapy): Week 4 of the follow-up period (PASI index 31.2 points)



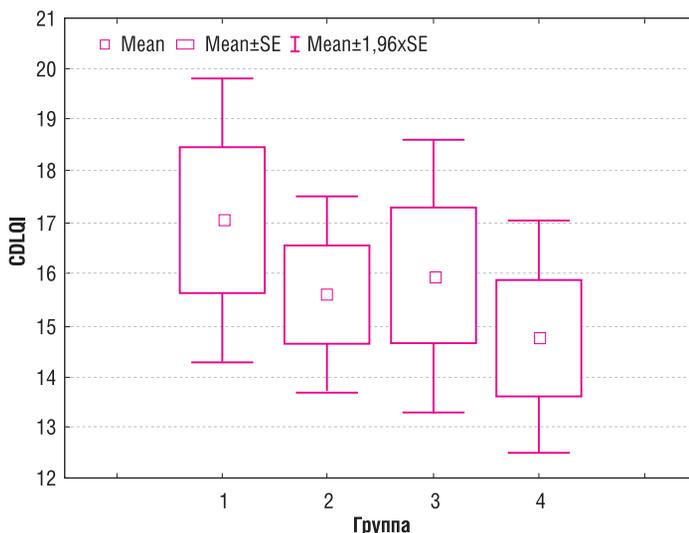
Рис. 13. Пациент А., 3-я группа (устекинумаб с предшествующей терапией метотрексатом): снижение индекса PASI до 0 баллов на фоне терапии устекинумабом на 28-й нед лечения

Fig. 13. Patient A., Group 3 (ustekinumab with prior methotrexate therapy): decrease in the PASI index to 0 points against ustekinumab therapy at Week 28 of the treatment period



Рис. 14. Характеристика индекса CDLQI по результатам первичного обследования

Fig. 14. Characteristics of the CDLQI index according to the results of the initial examination



и $1,1 \pm 0,37$ — во второй (рис. 17). Различия показателя в группах статистически незначимые ($p=0,07$).

Нежелательные явления

В процессе терапии осуществлялся мониторинг нежелательных явлений, среди которых, по данным нашего наблюдения, регистрировались только инфекционные заболевания верхних дыхательных путей.

В табл. приведены данные о частоте инфекционных заболеваний за год до начала терапии и в период наблюдения. В группах обнаружены сопоставимые данные частоты тяжелых инфекционных заболеваний в течение года до начала терапии по поводу псориаза ($\chi^2=2,1, p=0,56$), тяжелых инфекционных заболеваний в течение периода исследования ($\chi^2=2,0, p=0,58$).

Как видно из табл., применение генно-инженерных биологических препаратов не способствовало учащению случаев развития тяжелых инфекционных процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе дерматоза демонстрируют ключевую роль провоспалительных цитокинов, формирующих системную воспалительную реакцию, вовлекающую в патологический процесс ряд органов и систем, обуславливающих коморбидные с псориазом процессы. В связи с этим одной из важнейших задач современной педиатрии и дерматологии являются своевременная диагностика и лечение заболевания в детском возрасте с целью предупреждения развития тяжелых инвалидизирующих форм болезни, сопряженных с коморбидными состояниями. Указанные факты демонстрируют необходимость оптимизации критериев и расширения современных знаний о системной терапии псориаза с таргетной терапевтической направленностью действия, позволяющей минимизировать побочные эффекты и в кратчайшие сроки установить контроль над заболеванием в детском возрасте.

В данной работе продемонстрированы результаты собственного исследования сравнительной оценки эффективности и безопасности терапии ингибитором TNF α (этанерцепт) и ингибитором IL12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми (бляшечными) формами псориаза как после предшествующей иммуносупрессивной терапии, так и без нее. С целью получения достоверных статистических

Рис. 15. Динамика показателя CDLQI в течение 1 года наблюдения

Fig. 15. Dynamics of the CDLQI index during 1 year of follow-up

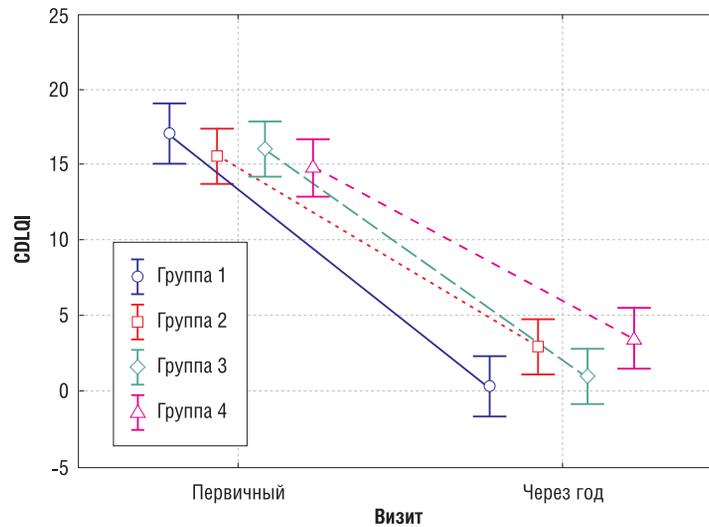


Рис. 16. Значения показателя CDLQI у пациентов с локализацией на лице, половых органах, ладонях и подошвах (группа 1) и у больных с другой локализацией (группа 0) при первичном обследовании

Fig. 16. The CDLQI values in patients with localization on the face, genitals, palms and plantae (Group 1) and in patients with other localization (Group 0) at the initial examination

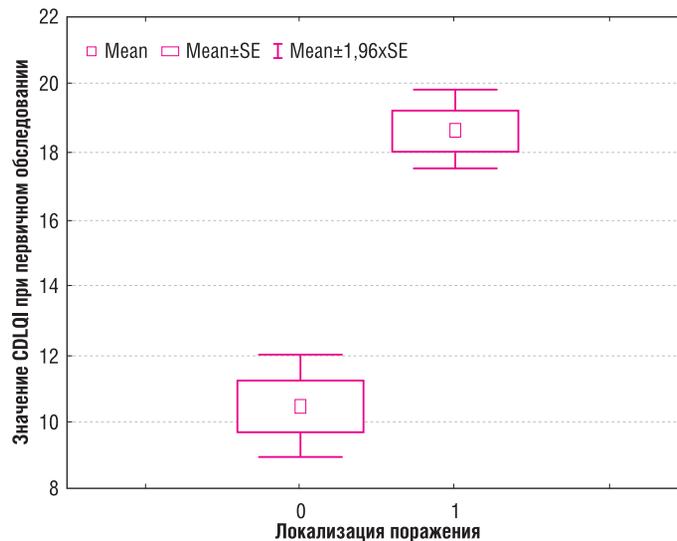


Рис. 17. Значения показателя CDLQI у пациентов с локализацией на лице, половых органах, ладонях и подошвах (группа 1) и у больных с другой локализацией (группа 0) через 52 нед лечения

Fig. 17. The CDLQI values in patients with localization on the face, genitals, palms and plantae (Group 1) and in patients with other localization (Group 0) after 52 weeks of treatment

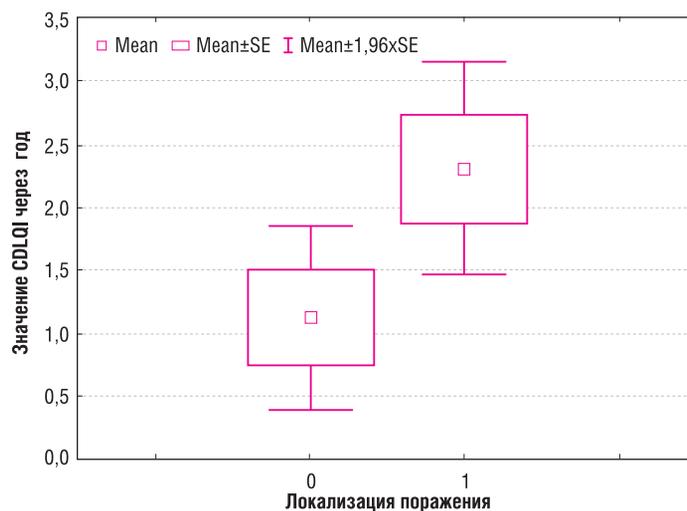


Таблица. Распределение пациентов в группах в зависимости от случаев инфекционных заболеваний

Table. Distribution of patients in the groups depending on the incidence of infectious diseases

Показатель		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Всего		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тяжелые инфекции* за год до терапии	нет	23	100	24	92,3	23	95,8	23	92,0	93	94,9	2,1	0,56
	да	0	0	2	7,7	1	4,2	2	8,0	5	5,1		
Тяжелые инфекции* за период наблюдения	нет	23	100	25	96,2	23	95,8	23	92,0	94	95,9	2,0	0,58
	да	0	0	1	3,8	1	4,2	2	8,0	4	4,1		

Примечание. * — к числу тяжелых отнесены бактериальные инфекции органов дыхания.

Note. * — bacterial respiratory infections are referred to severe ones.

данных были сформированы группы с приблизительно равным количеством исследуемых пациентов, суммарное число которых составило 98. На момент включения в исследование у 100% пациентов имелись медицинские показания к назначению биологической терапии, что подтверждается высокими показателями индексов PASI, BSA и CDLQI. В процессе выполнения работы нами выявлены данные о частоте наследственной отягощенности среди пациентов — 39%. Эти результаты сопоставимы с данными большинства эпидемиологических исследований, в которых частота наследственной отягощенности по псориазу составляет ~33–35% [3, 4]. Следует отметить, что в отличие от взрослой категории пациентов у обследованных детей бляшечная форма чаще поражала функционально значимые зоны кожного покрова: область лица — у 43 (56,1%), половые органы — у 28 (28,6%), области ладоней и подошв — у 22 (22,4%).

В процессе наблюдения за детьми на фоне терапии ингибитором TNF α и IL12/23 отмечены различия эффективности лечения в исследуемых группах. Так, в группах 1 и 3, где применялся устекинумаб, к 16-й и 52-й нед наблюдения превалирует число пациентов, достигших улучшения PASI 90, чего нельзя сказать о группах 2 и 4, получавших этанерцепт. Выполнение терапевтической задачи, заключающейся в полном очищении кожного покрова (PASI 100), за полугодие наблюдения было зарегистрировано у 11 пациентов 1-й группы, у 2 — из 2-й, у 7 — из 3-й, у 1 — из 4-й, что также свидетельствует о более высокой эффективности устекинумаба в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ эффективности биологической терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у детей показал большую эффективность ингибитора IL12/23 (устекинумаба)

в сравнении с ингибитором TNF α (этанерцепт). Установлено, что предшествующее применение метотрексата не влияет на динамику клинического ответа и эффективность биологических агентов, однако приводит к учащению инфекционных осложнений у пациентов, получающих лечение ингибитором TNF α (этанерцепт).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Нет.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, Libriderm.

CONFLICT OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

Eduard T. Ambarchian — receiving research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Jansen, Libriderm.

ORCID

Н.Н. Мурашкин <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Э.Т. Амбарчян <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте // *Фарматека*. — 2016. — №11 — С. 34–39. [Murashkin NN, Ambarchyan ET, Materikin AI, Epishev RV. Tsevere psoriasis in childhood. *Farmateka*. 2016;(11):34–39 (In Russ).]
2. Griffiths CE. Psoriasis: future research needs and goals for the twenty-first century. *Dermatol Clin*. 2004;22(4):493–499. x. doi: 10.1016/j.det.2003.12.001.
3. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):174–178. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01746.x.
4. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: 10.1007/s40272-015-0137-1.
5. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1). pii: E179. doi: 10.3390/ijms19010179.
6. Paller AS, Mancini AJ. Vascular disorders of infancy and childhood. In: Paller AS, Mancini AJ, eds. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 12.

7. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002.
8. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):166–176. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
9. *Оказание медицинской помощи детям с псориазом*. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Мурашкина Н.Н. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 64 с. [Okazanie meditsinskoj pomoshchi detyam s psoriazom. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, N.N. Murashkin. Moscow: PediatrЪ; 2016. 64 p. (In Russ).]
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., и др. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2016. — №4 — С. 33–38. [Kubanov AA, Karamova AE, Znamenskaya LF. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) in the evaluation of the clinical manifestations of psoriasis. *Vestn Derm Vener*. 2016;(4):33–38. (In Russ).]