

АМБАРЧЯН ЭДУАРД ТИГРАНОВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ИНГИБИТОРОВ ФНО- α И ИЛ12/23 В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мурашкин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Валиева Сания Ириковна

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2019 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 201_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор РАН

Ирина Валериевна Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Псориаз - распространенное хроническое заболевание мультифакторной природы, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, дисфункцией кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, вызванной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов (Griffiths С.Е., 2004). Показатели его распространенности варьируют в зависимости от этнической принадлежности, возраста, пола и других показателей. Согласно данным различных исследований, дерматозом страдает от 2 до 3,5 % мирового населения, а в отдельных популяциях этот показатель может достигать 8,5 % (Augustin M., 2010, Parisi R., 2013, Thomas J. et al., 2016). Тревожной тенденцией последних лет в Российской Федерации (РФ) является рост первичной заболеваемости псориазом среди детей. Так, в период с 2011 по 2016 гг. прирост заболеваемости в среднем составил 8 %: с 217,4 в 2011 г. до 234,8 на 100 000 детского населения в 2016 г. (Кубанова А.А. и соавт., 2017).

Отдельную озабоченность специалистов вызывает рост заболеваемости псориазом среди подростков в возрасте 15-17 лет. Учитывая психоэмоциональные и физиологические особенности пациентов подросткового возраста, особое значение уделяется также местам локализации патологического процесса, вовлеченности функционально значимых зон кожного покрова (лицо, половые органы, ладони и подошвы). Даже умеренные псориазные поражения в указанных областях могут оказать грубое и долгосрочное воздействие на психологическое здоровье, вызвав глубокие психологические страдания и серьезные расстройства гармоничного развития личности (Yang E.J., 2018), что диктует необходимость применения современных высокоэффективных методик лечения данного состояния.

Терапия псориаза в детском возрасте остаётся актуальной проблемой современной дерматологии и педиатрии. Парадигма подходов к лечению псориаза у детей в последнее время меняется. Наличие коморбидных состояний, ранняя хронизация псориаза и необходимость длительного лечения являются факторами, при которых тактика врача должна быть более активной (Eichenfield L.F., 2018).

Исследования последних лет обнаружили мутации генов, расположенных в локусах восприимчивости к псориазу, регулирующих функцию ФНО- α , интерлейкинов, Т-лимфоцитов, интерферонов, что явилось результатом формирования новой эры терапии псориаза – применении биологических препаратов с таргетным терапевтическим воздействием (Paller A.S., 2016.).

Степень разработанности темы

Учитывая современное состояние проблемы псориаза и социальные вызовы, стоящие перед растущим и развивающимся ребенком и подростком, пациентам детского и подросткового возраста, необходимо осуществление терапевтических мероприятий, направленных на быстрое купирование симптомов болезни, профилактику осложнений и достижение полного очищения кожного покрова от псориазных высыпаний и длительное удержание эффекта. Именно эти условия позволят ребенку гармонично развиваться, быть социально активным, избежать инвалидности, развития коморбидных состояний и перейти во взрослую жизнь с ощущением себя полноценным членом общества. Этим требованиям во многом отвечает терапия генно-инженерными биологическими препаратами. Однако исследования эффективности и безопасности этих препаратов при лечении псориаза, проведенные на детском контингенте в мировой практике на сегодняшний день недостаточны, а в РФ отсутствуют, что обусловило актуальность, научную и практическую целесообразность данного диссертационного исследования.

Цель работы: провести сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза с использованием генно-инженерных биологических препаратов.

Задачи исследования:

1. Провести прямую сравнительную оценку достижения индикаторных показателей PASI 75 и PASI 90 к 16 неделе терапии ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза.

2. Оценить характер, степень выраженности и частоту встречаемости нежелательных явлений у детей с псориазом на фоне терапии ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб).
3. Изучить влияние предшествующего применения метотрексата на динамику клинического ответа и частоту возникновения нежелательных явлений у детей в период терапии биологическими препаратами ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб).
4. Провести сравнительную оценку удержания эффекта терапии биологическими препаратами ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза.
5. Определить подходы к терапевтической тактике при ограниченных поражениях кожного покрова с локализацией в функционально значимых зонах (лицо, половые органы, ладони и подошвы) с учётом влияния патологического процесса на качество жизни пациентов детского возраста, основанные на данных показателя CDLQI.

Научная новизна

Впервые в РФ в детской дерматологической практике проведено долгосрочное исследование клинической эффективности и безопасности терапии ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) на репрезентативной выборке пациентов детского возраста, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза.

Впервые описано влияние предшествующей иммуносупрессивной терапии метотрексатом на уровень терапевтической эффективности и безопасности биологических препаратов: ингибитора ФНО- α (этанерцепт) и ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) у детей.

Впервые дан сравнительный анализ и проведена оценка выраженности и длительности удержания эффекта терапии биологическими препаратами ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) у детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза.

Впервые изучено влияние локализации псориазных высыпаний на качество жизни пациентов детского возраста, определены показания для терапевтической тактики в отношении поражения функционально значимых зон кожного покрова.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе проведения исследовательской работы результаты позволили обосновать необходимость широкого внедрения методов генно-инженерной биологической терапии псориаза в детскую дерматологическую практику в связи с высокой эффективностью и безопасностью данных методик, имеющих значительные преимущества перед классической иммуносупрессивной терапией.

Как продемонстрировали результаты диссертационного исследования, методы генно-инженерной биологической терапии оказывают также и значительное положительное влияние на качество жизни пациентов детского возраста, что имеет высокую социальную значимость.

Результаты исследования включены в материалы федеральных клинических рекомендаций по ведению детей, страдающих псориазом.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике НИИ Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Астраханской области, а также внедрены в учебный процесс на

кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала сравнительную динамическую оценку эффективности терапии ГИБП, степень её влияния на качество жизни пациентов, регистрацию нежелательных явлений, что позволило оптимизировать подходы к системной терапии псориаза в детском возрасте.

Работа выполнена в соответствии со стандартами GCP в дизайне прямого открытого сравнительного исследования с использованием клинических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Генно-инженерная биологическая терапия ингибитором ФНО- α и ингибитором ИЛ12/23 является эффективной методикой лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза в детском возрасте;
2. Ингибитор ИЛ12/23 в сравнении с ингибитором ФНО- α является более эффективным препаратом, а также обладает более длительным удержанием эффекта при терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза в детском возрасте;
3. Предшествующая иммуносупрессивная терапия метотрексатом повышает риск инфекционных осложнений у детей, получающих последующее лечение ингибитором ФНО- α ;
4. Псориатические поражения кожи в области функционально значимых зон, в отличие от поражения иных областей, более негативно влияют на качество жизни пациентов детского возраста.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного количества пациентов в группах относительно данных международных клинических исследований и научных публикаций. Сформированные группы наблюдения статистически сопоставимы. Выполнялся регламентированный объем лабораторных и инструментальных методов исследования. Применялись объективные инструменты оценки клинических данных. Использовались современные методы статической обработки. Таким образом, полученные данные, сделанные выводы и рекомендации имеют высокую степень достоверности.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I-IV научно-практических конференциях «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2014-2018 гг.), XVIII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (Москва, 2017), на XXXIV и XXXV научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 2017 и 2018 гг.), на заседании Краснодарского краевого филиала Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» (Краснодар, 2018), на XX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018), на XVIII Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 9 из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, главы собственных исследований, заключения, основных выводов по

работе и списка литературы, включающего 201 источник, среди которых 17 отечественных и 184 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 62 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа проводилась в период 2014-2018 гг. на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (заведующий отделением, д.м.н. Н.Н. Мурашкин) НИИ Педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Работа выполнена в рамках плана НИР «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041800111-7; раздел «Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α и ИЛ12/23 в терапии псориаза у детей». На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 1/16 от 26 января 2016 года.

В исследование включено 98 детей, страдающих среднетяжёлой и тяжёлой формой псориаза.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие одного из следующих признаков: PASI ≥ 10 и/или CDLQI ≥ 10 и/или BSA $\geq 10\%$);
2. Отсутствие тяжёлых инфекционных заболеваний (пневмония, туберкулёз);
3. Возраст старше 6 лет для назначения ингибитора ФНО- α ;
4. Возраст старше 12 лет для назначения ингибитора ИЛ12/23;
5. Отсутствие других проявлений псориатической болезни (увеит, артрит, пульмонит).

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Любые сопутствующие заболевания или изменения лабораторных и инструментальных данных, которые являются противопоказаниями к терапии ингибитором ФНО- α и ингибитором ИЛ12/23;
2. Невозможность наблюдения пациента на протяжении исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Клинические методы обследования пациентов, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза

У всех пациентов был проведён сбор анамнеза заболевания, включающего данные о дебюте и стаже болезни, отягощённости наследственности по псориазу, особенностях клинического течения, частоте инфекционных заболеваний за последний год, данные о предшествующей терапии, проведён анализ её эффективности, случаев нежелательных явлений и причин отмены.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, которое является общепринятым перед назначением генно-инженерной биологической терапии: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, общетерапевтический биохимический анализ крови, проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, компьютерная томография органов грудной клетки, пробы Манту и диаскин-теста. С целью исключения увеита все дети были осмотрены офтальмологом с использованием щелевой лампы.

Шкалы оценки степени тяжести псориаза

Тяжесть течения псориаза оценивалась по наиболее обоснованному и объективному инструменту - индексу площади и тяжести псориазных поражений (Psoriasis Area Severity Index) – PASI. В зависимости от показателя индекса степень тяжести псориаза оценивалась следующим образом: тяжелая (PASI >20 баллов); среднетяжелая (PASI 10-19 баллов); легкая (PASI <10 баллов).

Оценка индекса PASI проводилась на 0, 4, 16, 28, 40 и 52 неделях. С целью изучения удержания эффекта на фоне применения терапии ингибитором ФНО- α и ингибитором ИЛ12/23, индекс PASI дополнительно подсчитывался на 64, 76, 88, 100 и 112 неделях лечения.

Для оценки площади кожного покрова, поражённого псориазными высыпаниями, использовался индекс площади поверхности тела - BSA (Body surface area). Индекс BSA определялся у всех пациентов на 0 и 52 неделях лечения.

Для оценки влияния псориаза на качество жизни пациентов детского возраста, страдающих псориазом, был использован детский дерматологический индекс качества жизни – CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index). При CDLQI \geq 10

течение псориаза оценивалось как тяжелое. Оценка индекса CDLQI производилась на 0 и 52 неделях терапии. Отдельно проводился анализ нарушений качества жизни пациентов при поражении псориазом функционально значимых зон кожного покрова, таких как лицо, половые органы, ладони и подошвы.

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

Препараты, использованные в исследовании:

В исследовании использовались ингибитор ФНО- α (этанерцепт) подкожно из расчёта 0,8 мг/кг массы тела пациента в режиме 1 раз в неделю и ингибитор ИЛ12/23 (устекинумаб) из расчёта 0,75 мг/кг при массе тела менее 60 кг, в дозе 45 мг при массе тела свыше 60 кг. Устекинумаб вводился подкожно на 0 и 4 неделе, а затем через каждые 12 недель.

Все исследуемые пациенты получали наружную терапию эмолентами на основе мочевины.

Сбор и обработка данных

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из состава офисного приложения Windows. 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 for Windows. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t-Стьюдента. Изучение связи между качественными признаками осуществлялось с помощью таблиц сопряженности и на их основе непараметрического критерия χ^2 -Пирсона. Оценка степени влияния качественных факторов, отградуированных на трёх и более уровнях, на количественный признак-

отклик проводилась с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Характеристика групп пациентов

Для достижения цели исследования и решения его задач сформировано четыре группы больных псориазом. Их распределение приведено на рисунке 2.

В первой группе 23 человека, которые ранее не получали иммуносупрессивную терапию, лечение которых проводилось с применением устекинумаба, во второй – 26 человек, которые ранее не получали иммуносупрессивную терапию, лечение которых проводилось с применением этанерцепта, в третьей – 24 человека, ранее получавшие в терапии метотрексат и получившие лечение устекинумабом, в четвертой – 25 пациентов, ранее получавшие в терапии метотрексат и получившие лечение этанерцептом.

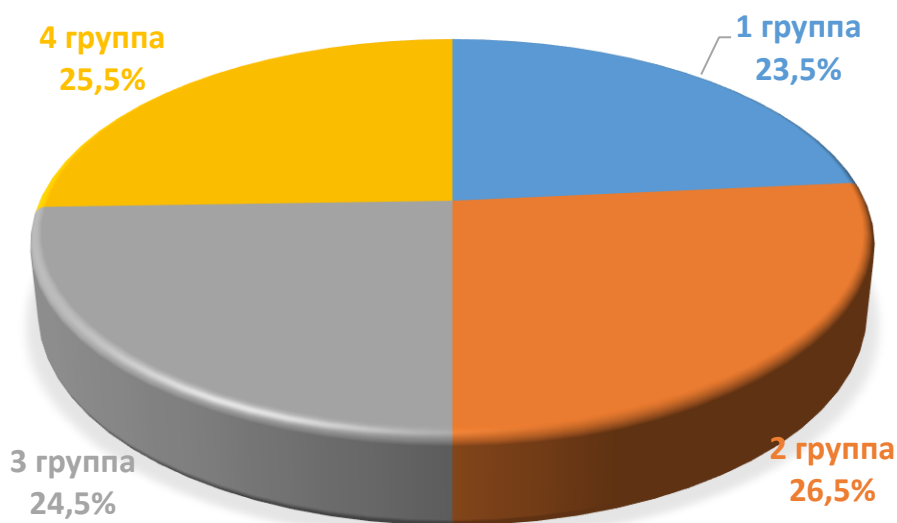


Рис. 2. Распределение пациентов по исследовательским группам

Средний возраст пациентов первой группы составил $15,1 \pm 0,3$ лет и достоверно ($p < 0,05$) превышал возраст детей из других исследовательских групп, который у них принимал значение от $13,0 \pm 0,6$ лет в четвертой группе до $13,7 \pm 0,5$ в третьей группе. В целом возраст детей варьировал в диапазоне от 8 до 17 лет.

Средний возраст начала заболевания псориазом был близок ($p>0,05$) по значению во всех группах от $5,7\pm 0,6$ лет в четвертой группе до $7,8\pm 0,6$ лет в первой группе. Первые признаки заболевания у некоторых детей проявлялись в возрасте до 1 года, а у других в возрасте 13 - 14 лет.

Средняя длительность заболевания составляла от $6,2\pm 0,5$ во второй группе больных до $7,3\pm 0,9$ в третьей группе. Однако эти различия статистически не значимы ($p>0,05$). Минимальным стал срок в 1 год, а максимальным 16 лет. В исследовательских группах преобладали мальчики, доля которых составляла от 60,0 % в четвертой группе до 73,1 % во второй группе.

В группах обнаружены сопоставимые данные о частоте тяжелых инфекционных заболеваний в течение года до начала терапии по поводу псориаза ($\chi^2=2,1$, $p=0,56$). Практически с одинаковой частотой в исследовательских группах встречалась локализация псориазического поражения на лице ($\chi^2=7,6$, $p=0,05$), поражение половых органов ($\chi^2=6,4$, $p=0,09$), поражение ладоней и (или) подошв ($\chi^2=0,2$, $p=0,98$).

Распределение пациентов из состава исследовательских групп по числу заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) в течение года до начала терапии псориаза статистически значимых различий не показало ($p>0,05$), что свидетельствует об однородности исследовательских групп по этим клиническим проявлениям. Как в первом, так и во втором случае преобладали пациенты, которые перенесли по 2 случая острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Таким образом, исследовательские группы по основным половозрастным, анамнестическим и клиническим характеристикам оказались однородными, без существенных ($p>0,05$) статистических различий.

Анализ клинической эффективности

Динамика индекса PASI

Среднее арифметическое значение показателя индекса PASI при первичном обследовании принимало значения от $23,7\pm 1,27$ у пациентов второй группы до $31,9\pm 1,68$ у пациентов первой группы. Минимальное значение показателя составило

10,5, а максимальное – 58,5. При этом статистически значимыми различиями ($p < 0,01$) оказались показатели у пациентов первой группы, с одной стороны, второй и четвертой групп, с другой стороны.

К 16 неделе наблюдения статистически значимое ($p < 0,01$) снижение средних арифметических значений PASI во всех исследовательских группах продолжилось. В первой группе до $3,7 \pm 0,41$, во второй $9,1 \pm 1,12$. Различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$) между средними значениями у пациентов первой группы с одной стороны и второй и четвертой группами с другой.

Количество пациентов в разных группах, достигших индикаторных показателей PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 16 недель терапии изображено на рисунке 3.

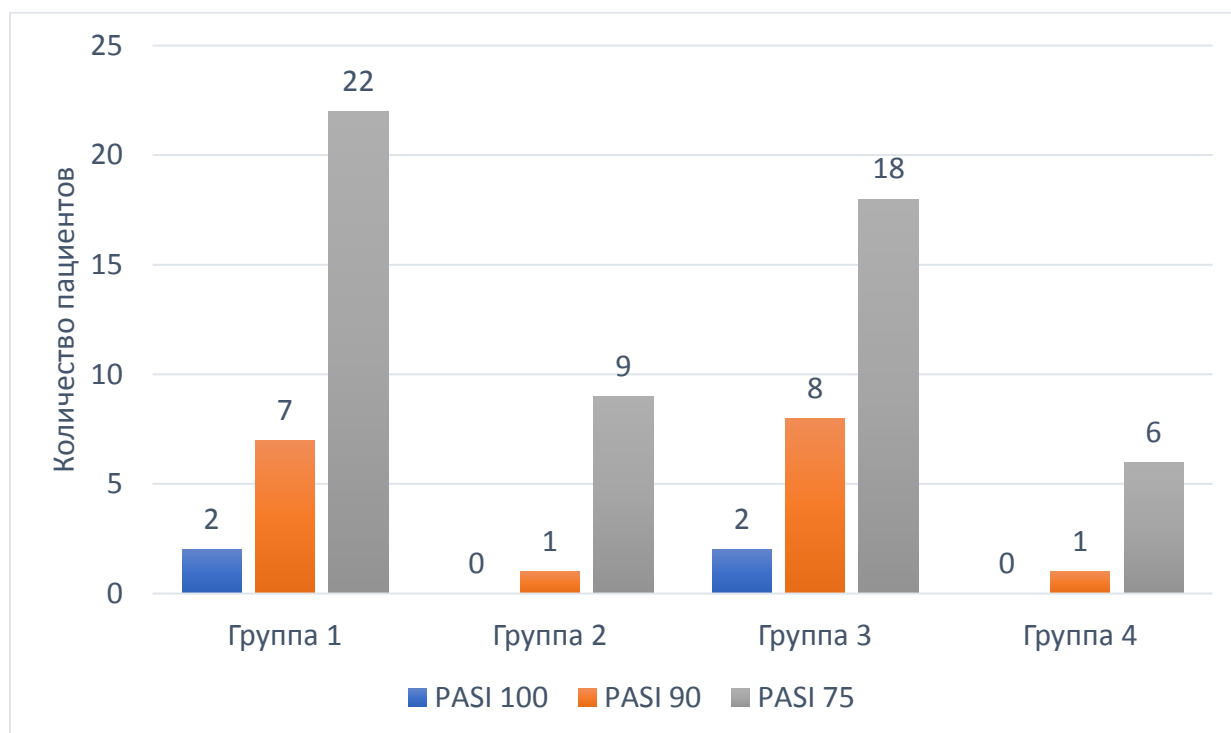


Рис. 3. Уровень достижения PASI через 16 недель

Данные представленной диаграммы явно указывают, что наибольшую клиническую эффективность, выразившуюся в регрессе кожного патологического процесса на 90-100 % к 16 неделе достигли пациенты, получавшие устекинумаб. Типичные клинические проявления динамики регресса в группе, получающих устекинумаб наглядно демонстрирует рисунок 4.



Рис. 4. Снижение индекса PASI у пациента из 1 группы с 51,1 до 2,4 баллов через 16 недель

На рисунке 5 отражена динамика индекса PASI во всех исследовательских группах в течение года. Статистически устойчивое ($p < 0,01$) снижение среднего показателя PASI наблюдалось во всех группах без исключения в течение первого полугодия. Наиболее стремительным и значимым это снижение оказалось в первой группе пациентов, которые получали терапию с применением устекинумаба и ранее не получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом. Затем следовала третья группа пациентов, получавших терапию препаратом устекинумаб после ранее применяемой терапии 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 неё. Достоверных различий между этими группами не выявлено ($p > 0,05$) за весь период наблюдения. Во втором полугодии динамика индекса PASI во всех группах практически остановилась. Это объясняется окончанием иммунологической стадии биологической терапии и формированием стадии «плато», клинически выражающимся в удержании эффекта терапии. Показатели, полученные через год наблюдения, статистически значимых изменений по сравнению с полугодовыми не показали.

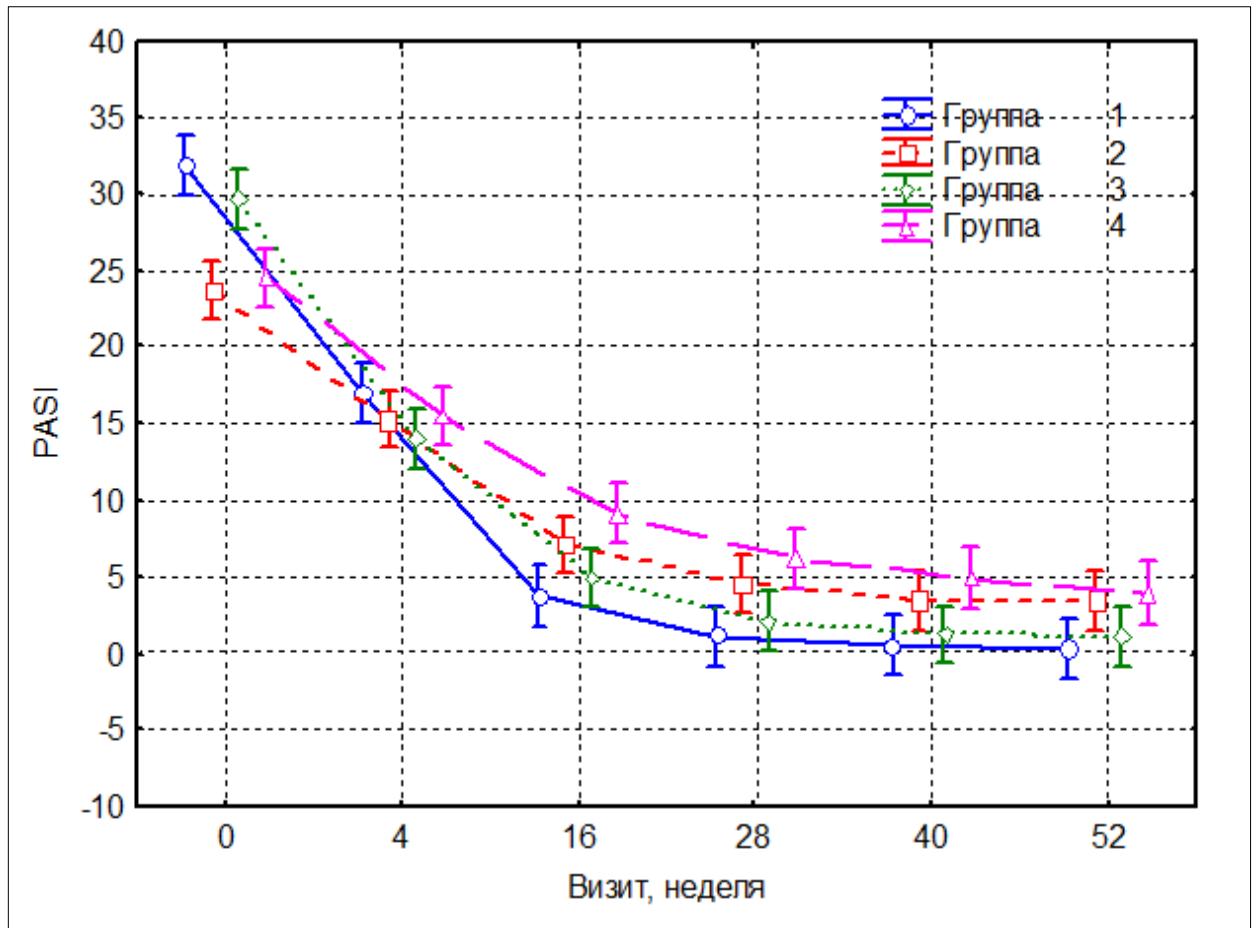


Рис. 5. Годовая динамика значения индекса PASI в различных группах больных

На рисунках 6 и 7 отображены клинические случаи пациентов из различных групп на разных этапах наблюдения.



Рис. 6. Регресс высыпаний на ладонях у пациента из 4 группы на 40 неделе наблюдения на терапии этанерцептом после ранее применяемой терапии метотрексатом



Рис. 7. Снижение индекса PASI с 58,5 до 0 баллов у пациента из 3 группы на фоне терапии устекинумабом

К 52 неделе терапии количество пациентов во всех группах, достигших индикаторных показателей PASI 100, PASI 90, PASI 75 значительно увеличилось, относительно 16 недели наблюдения. На рисунке 8 отображены данные, которые свидетельствуют о наибольшей эффективности устекинумаба в сравнении с этанерцептом на 52 неделе наблюдения. Отмечено, что в группе 1 и 3 наблюдается статистически значимое ($p < 0,01$) превалирование пациентов, у которых через год терапии наблюдалось полное очищение кожного покрова - PASI 100.

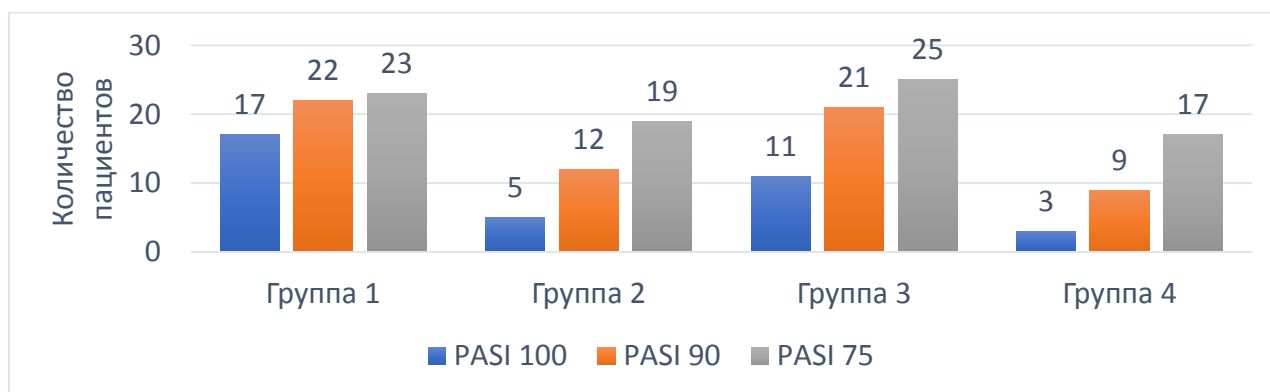


Рис. 8. Уровень достижения PASI через 52 недели

На 2 году наблюдения ситуация с уровнем PASI полностью стабилизировалась во всех группах (рис. 9). Наиболее стабильными оказались данные у пациентов

первой группы, среднее арифметическое значение у которых наблюдалось в интервале от 0,2 до 0,5, что оказалось статистически значимо ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов второй и четвертой групп и без существенных различий с пациентами третьей группы на всем протяжении второго года наблюдения. Также статистически значимо ($p < 0,05$) более низкими оказались средние значения изучаемого показателя, у пациентов третьей группы по сравнению с пациентами второй и четвертой групп.

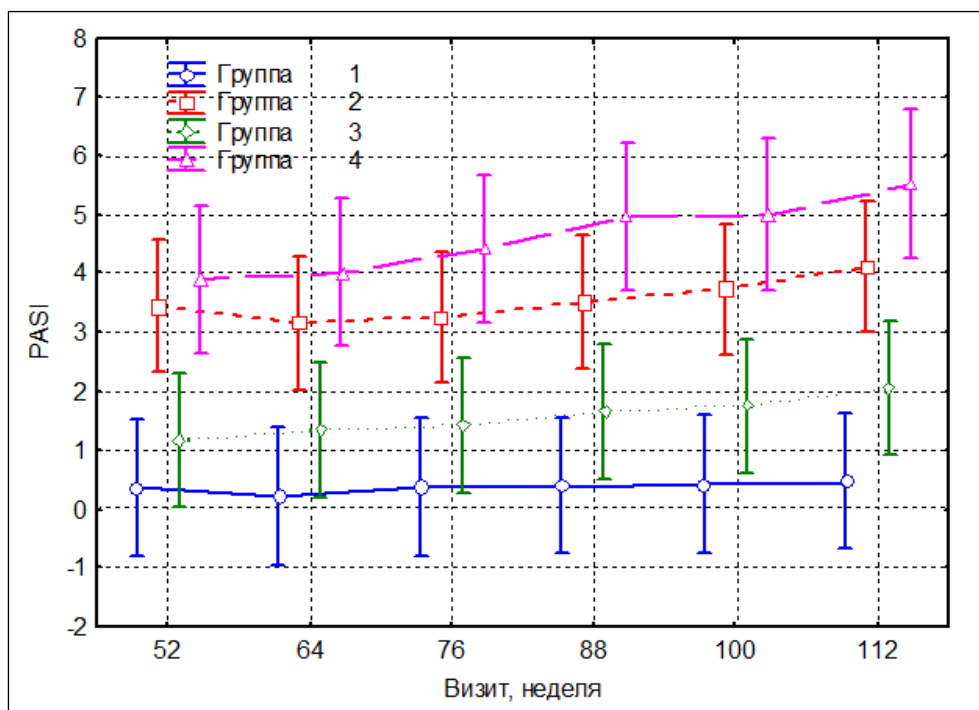


Рис. 9. Динамика значения PASI в различных группах больных на втором году наблюдения

На рисунке 10 приведена обобщенная характеристика динамики показателя PASI у пациентов четырех групп на протяжении 2 лет. Через полгода под воздействием терапии ситуация с уровнем PASI в группах поменялась радикально. Значения уровня PASI статистически значимо ($p < 0,001$) снизились во всех группах. Однако более интенсивным это снижение оказалось у пациентов первой и третьей групп и привело к тому, что значение показателя в этих группах оказалось статистически значимо ($p < 0,01$) ниже, чем во второй и четвертой группах. В течение последующего наблюдения ситуация стабилизировалась. Приведенные данные свидетельствуют о большей эффективности и степени выраженности удержания эффекта в лечении псориаза на фоне применения устекинумаба в сравнении с этанерцептом и несущественным влиянием предшествующей иммуносупрессивной терапии метотрексатом.

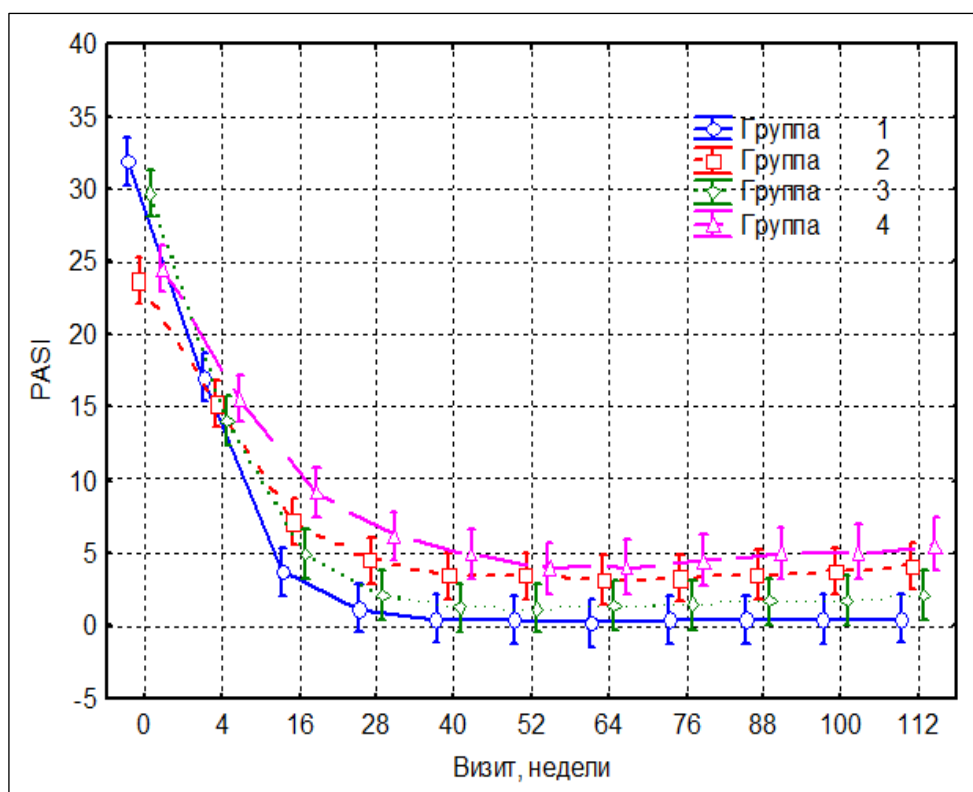


Рис. 10. Динамика значения PASI в различных группах больных за 2 года наблюдения

Динамика индекса BSA

Исследуя значения показателя BSA у пациентов детского возраста с псориазом при первичном обследовании, и его динамику за полгода наблюдения выяснилось, что к началу лечения максимальное значение показателя зарегистрировано у пациентов первой группы ($52,4 \pm 2,2$), которое статистически значимо ($p < 0,01$) преобладало над значениями этого показателя у пациентов второй ($36,1 \pm 2,1$) и четвертой ($39,6 \pm 2,1$). Различия средних значений у пациентов первой и третьей групп статистически не значимые. Через год произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя во всех группах. Наиболее существенное снижение показатель BSA продемонстрировал в первой группе с 52,4 до 0,2. Значимое ($p < 0,05$) снижение произошло и у пациентов в других группах. Во второй группе до 5,2, в третьей группе до 1,7 и в четвертой группе до 5,6.

Динамика индекса CDLQI

Показатель CDLQI при первичном обследовании продемонстрировал близкие средние арифметические значения в интервале от $14,8 \pm 0,95$ у пациентов четвертой группы до $17,0 \pm 0,99$ и эти значения оказались статистически не

достоверными, что не обеспечило статистически значимых различий ($p > 0,05$). Существенное ($p < 0,001$) снижение показателя зарегистрировано у пациентов во всех группах при исследовании через год. К этому времени различия также оказались близкими друг к другу у пациентов четырех групп при значениях от 0,3 в первой группе до 3,5 в четвертой.

Дополнительно проведена сравнительная оценка значения показателя CDLQI в группах пациентов в зависимости от локализации кожного патологического процесса. В первую группу вошли пациенты с поражением лица, половых органов, ладоней и подошв в количестве 64 человек. Вторую группу составили 34 ребенка, у которых была иная локализация поражения. Во время первичного обследования показатель CDLQI у пациентов первой группы составил $18,6 \pm 0,59$, у пациентов второй группы – $10,5 \pm 0,79$ и эти различия оказались статистически значимыми с надежностью более 99,9% ($p < 0,001$).

Анализ клинической безопасности

В таблице 1 приведены данные о частоте тяжёлых инфекционных заболеваний за год до терапии и в период исследования. В группах обнаружены сопоставимые данные о частоте тяжелых инфекционных заболеваний в течение двух лет на фоне проводившейся терапии по поводу псориаза ($\chi^2 = 2,0$, $p = 0,58$).

Таблица 1. Распределение пациентов в группах в зависимости от встречаемости инфекционных заболеваний

Показатель		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Всего		χ^2	p=
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тяжёлые инфекции за период исследования	нет	23	100	25	96,2	23	95,8	23	92,0	94	95,9	2,0	0,58
	да	0	0	2	3,8	2	4,2	4	8,0	8	4,1		

Анализируя данные регистрируемых нежелательных явлений, получены статистически значимые результаты ($p < 0,05$), свидетельствующие об учащении инфекционных заболеваний ВДП в течение года проведения терапии в группе 4, в других группах аналогичного роста данного показателя не наблюдается (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в группах в зависимости от числа случаев инфекционных заболеваний ВДП в течение периода исследования терапии ($\chi^2=7,03$, $p=0,86$)

Группа		Число заболеваний				
		0	1	2	3	4
Группа 1	абс.	2	10	26	8	0
	%	4,3%	21,8%	56,5%	17,4%	0%
Группа 2	абс.	0	12	31	6	2
	%	0%	23,1%	61,5%	11,7%	3,8%
Группа 3	абс.	4	10	30	4	0
	%	8,4%	20,8%	62,5%	8,3%	0%
Группа 4	абс.	0	8	30	8	4
	%	0%	16%	60%	16%	8%

За период наблюдения ни у одного из пациентов не было зарегистрировано других нежелательных явлений, связанных с применяемой терапией.

Выводы

1. Прямой сравнительный анализ биологической терапии псориаза у детей показал значимо большую эффективность ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) в сравнении с ингибитором ФНО- α (этанерцепт) ($p<0,001$), выразившуюся в достижении PASI 75 к 16 неделе терапии соответственно у 80%, PASI 90 у 30 % пациентов к 16 неделе терапии, против 30% и 4%.
2. Среди нежелательных явлений биологической терапии у детей в период двухлетнего наблюдения были зарегистрированы только случаи инфекций верхних дыхательных путей. Однако, частота и степень их выраженности не продемонстрировала статистических значимых различий ($p=0,86$), как с фоновыми показателями до начала терапии, так и в отдельных группах наблюдения, получающих соответственно терапию ингибитором ФНО- α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб).
3. Предшествующее применение метотрексата не влияет на динамику клинического ответа и эффективность ингибитора ФНО- α (этанерцепт) и ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) в терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза у детей ($p>0,05$), однако, приводит к значимому учащению инфекционных осложнений у пациентов, получающих лечение ингибитором ФНО- α (этанерцепт) ($p<0,05$).
4. Сравнительная оценка удержания эффекта биологической терапии в течение двухлетнего периода наблюдения продемонстрировала значимо ($p<0,01$) большую

эффективность ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) в сравнении с ингибитором ФНО- α (этанерцепт), выразившуюся в сохранении показателя PASI 75 у 100% и PASI 90 у 85% пациентов, в отличие от ингибитора ФНО- α (этанерцепт), при котором показатель PASI 75 поддерживали лишь 72%, а PASI 90 - 44 % пациентов.

5. Поражение функционально значимых зон кожного покрова у детей (лицо, половые органы, ладони и подошвы), несмотря на ограниченность кожного патологического процесса является показанием к назначению системной терапии в связи со значимым ($p < 0,001$) повышением показателя CDLQI у пациентов данной категории.

Практические рекомендации

1. Пациентам в возрасте старше 12 лет для лечения распространённых форм псориаза назначение ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) является более предпочтительным ввиду значимых клинических преимуществ.

2. С учётом повышения рисков развития инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, получающих терапию ингибитором ФНО- α (этанерцепт) после предшествующего применения метотрексата, перед инициацией биологического агента необходимо предпринять комплекс мероприятий, направленных на профилактику данных осложнений (санация ЛОР-органов, ротовой полости, вакцинация и др.).

3. В связи с экстремальными нарушениями качества жизни детей, имеющих поражения функционально значимых зон кожного покрова (лицо, половые органы, ладони и подошвы), несмотря на ограниченность патологического процесса должна быть назначена системная терапия, позволяющая в максимально короткие сроки нормализовать психо-социальный статус ребёнка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Мурашкин Н.Н., Понич Е.С., Амбарчян Э.Т. Ультрафиолетовая терапия у детей: современные рекомендации по применению у больных псориазом. *Физиотерапевт.* 2015;6:24-33.

2. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Барьерные свойства кожи в норме и патологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015;94(6):165-169.

3. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Зудящие дерматозы с хроническим течением в детском возрасте: современные методы лечения и эффективного купирования субъективных жалоб. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(1):59-62.
4. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. *Фарматека*. 2016;11(324):34-39.
5. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Эффективность терапии тяжелых форм псориаза у детей с применением низких доз метотрексата в сочетании с узкополосной фототерапией (UVB 311 нм). *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):196.
6. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н. Круглова Л.С. Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. *Оказание медицинской помощи детям с псориазом*. — М.: ПедиатрЪ, 2016.
7. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (Часть I). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;4:74-81.
8. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (Часть II): вопросы биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;6:100-108.
9. Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Турбовская С.Н., Епишев Р.В. Современные подходы к терапии псориаза у детей с учетом особенностей коморбидного фона. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1:16-20.
10. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α и ИЛ12/23 в терапии псориаза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(6):444-450.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВДП - верхние дыхательные пути
 ГИБП - генно-инженерные биологические препараты
 ИЛ - интерлейкин
 МТХ - метотрексат
 СРБ - С-реактивный белок
 ФНО- α - фактор некроза опухоли- α
 BSA - Body surfase area (индекс площадь поверхности тела)
 CDLQI - Children's dermatology life quality index (детский дерматологический индекс качества жизни)
 GCP - Good clinical practice (надлежащая клиническая практика)
 PASI - Psoriasis area severity index (площадь и тяжесть псориазических поражений)