

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107

Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии

Намазова-Баранова Л. С.¹, Мурашкин Н. Н.¹⁻³, Амбарчян Э. Т.¹, Материкин А. И.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Авторы приводят обзор современных данных о методах биологической терапии тяжелых форм псориаза в детском возрасте. Представлены данные об эффективности, безопасности, необходимом мониторинге клинико-лабораторных показателей, особенностях вакцинации во время лечения детей генно-инженерными биологическими препаратами. Приводятся собственные результаты клинического наблюдения за 10 подростками, получавшими лечение препаратом устекинумаб. Целью наблюдательного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата устекинумаб в лечении тяжелых форм псориаза у детей старше 12 лет.

Материалы и методы. В наблюдение включены 10 детей, средний возраст которых составил $15 \pm 2,8$ года, индекс PASI — $39,3 \pm 9,5$, получавших устекинумаб в дозе 45 мг по стандартной схеме введения препарата.

Результаты. Терапевтический эффект был оценен с помощью индекса PASI, снижение которого на 75% наблюдалось у 6 подростков, на 90% у 4 подростков уже к 14-й неделе терапии.

Катамнестическое наблюдение показало, что полное разрешение кожного патологического процесса наступило у 80% подростков после 3 инъекций устекинумаба и у 100% после 4 инъекций.

Заключение. Препарат устекинумаб является эффективным и безопасным для лечения псориаза у детей. Опираясь на индекс PASI как на главный критерий оценки эффективности лечения, устекинумаб (Стелара) является препаратом выбора в терапии тяжелых форм заболевания у детей с 12-летнего возраста.

Ключевые слова: псориаз, дети, биологическая терапия, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, вакцинация

Конфликт интересов. Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly; получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Bayer, Meda, Jansen, Pfizer. Л. С. Намазова-Баранова, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: 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):100–107. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107

Systemic Psoriasis Treatment at an Early Age (Part II): Issues of Biological Therapy

Leyla S. Namazova-Baranova¹, Nikolay N. Murashkin¹⁻³, Eduard T. Ambarchian¹, Alexander I. Materikin¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lomonosovsky prospekt, 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russian Federation

² Central State Medical Academy, Administration of the President of the Russian Federation
Marshal Timoshenko str., 19, bldg 1A, Moscow, 121359, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

The authors present an overview of the present day knowledge of methods of biological therapy used for treatment of severe psoriasis at an early age. Data is presented on efficiency, safety, required monitoring of clinical and laboratory performance, specifics of vaccination during the treatment of children with genetically engineered biological drugs. Data is presented on the authors' own clinical observations of 10 adolescents who were administered the preparation of ustekinumab. The objective of the observational study was assessment of efficiency and safety of application of ustekinumab for treatment of severe psoriasis with children over 12 years of age.

Materials and Methods. The observation covered 10 children, their average age being 15±2.8 years old, the PASI index 39.3±9.5, who were administered ustekinumab at a dose of 45 mg under a standard administration regimen.

Results. The therapeutic effect was assessed based on the PASI index, which was found to decrease by 75% with 6 adolescents, and by 90% with 4 adolescents as soon as by week 14 of the therapy.

As is shown by the follow-up observation, the skin pathological process was completely resolved with 80% of adolescents after 3 injections of ustekinumab, and with 100% after 4 injections.

Conclusion. The preparation of ustekinumab is efficient and safe for treatment of psoriasis at an early age. As based on the PASI index as the main criterion of assessment of treatment efficiency, ustekinumab (Stelara) is the medicine of choice for treatment of severe forms of the disease from the age of 12 years old.

Keywords: psoriasis, children, biological therapy, etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, vaccination

Conflict of interest. Nikolay N. Murashkin declares that he received research grants from Jansen and Eli Lilly and acted as a research consultant for Galderma, Bayer, Meda, Jansen and Pfizer.

Leyla S. Namazova-Baranova, Eduard T. Ambarchyan, Alexander I. Materikin state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N., Ambarchian E. T., Materikin A. I. Systemic Psoriasis Treatment at an Early Age (Part II): Issues of Biological Therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):100–107.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107

Генно-инженерные биологические препараты

Биопрепараты — это новый класс терапевтических средств, механизм действия которых осуществляется в виде таргетного блокирования функции одного или нескольких медиаторов воспаления. Применение биопрепаратов является новейшим и наиболее перспективным методом фармакологического воздействия.

Биологическая терапия является привлекательной методикой лечения псориаза вследствие удобного режима дозирования препаратов и отсутствия необходимости частого лабораторного контроля в отличие от терапии цитостатиками. Кроме того, поскольку действие данной категории препаратов имеет патогенетический таргетный характер, они лишены многих потенциальных рисков токсического воздействия на органы и системы растущего организма. Тем не менее отсутствие долгосрочных данных об эффективном и безопасном применении многих биологических препаратов при лечении псориаза в педиатрической практике, их высокая стоимость, малый опыт их использования препятствуют популяризации данной методики. Подходы к биологической терапии детей, страдающих тяжелыми формами псориаза, в первую очередь основываются на опубликованных отчетах случаев, серий случаев, руководствах для лечения псориаза у взрослых, а также на заключениях экспертов и опыте работы с этими препаратами, поступающем из других дисциплин: ревматологии, гастроэнтерологии, онкологии и др. [1].

Генно-инженерные препараты назначаются для лечения псориаза у детей в следующих случаях [2]:

1. не контролируемое системными препаратами или комбинацией системных препаратов течение псориаза;
2. рецидивы чаще чем раз в 3 мес после прекращения терапии системными препаратами;
3. обычные дозы системной терапии привели к токсичности;
4. пациенты плохо переносят системные препараты или фототерапию, или имеет место развитие токсичности от метотрексата, циклоспорина, ацитретина;
5. пациенты страдают метаболическим синдромом и/или другими сопутствующими заболеваниями, при которых использование метотрексата или циклоспорина лимитировано.

Критерии выбора биологической терапии при тяжелой форме псориаза у детей:

- наличие ассоциированных состояний, таких как псориазический артрит, увеличение массы тела, другие коморбидные состояния, риск развития побочных эффектов;
- быстрое развитие рецидивов после предыдущих методов лечения;
- непрерывное течение заболевания, высокая активность заболевания;
- приверженность терапии.

Препараты для биологической терапии псориаза, используемые в педиатрической практике представлены в табл. 1.

Таблица 1. Препараты для биологической терапии псориаза, используемые в педиатрической практике (по [1] с дополнениями)

Препарат	Возраст	Доза	Побочные эффекты	Контроль
Этанерцепт	≥6 лет	0,8 мг/кг/нед или 0,4 мг/кг 2 раза в неделю	Повышенный риск инфекции, реакции в месте инъекции, анафилактический шок, развитие антиядерных антител, волчаночноподобный синдром, панцитопения	Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно
Инфликсимаб	Показание «псориаз в детском возрасте» не зарегистрировано в РФ	3–5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделях, затем каждые 8 нед	Повышенный риск инфекции, острые инфузионные реакции, реакция гиперчувствительности замедленного типа, анафилактический шок, развитие антиядерных антител, волчаночноподобный синдром, панцитопения	Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно
Адалимумаб	≥4 года	0,8 мг/кг (максимальная разовая доза 40 мг/введение) на неделях 0 и 1, а затем каждые 2 нед	Повышенный риск инфекции, реакции в месте введения препарата, анафилактический шок, развитие антиядерных антител, волчаночноподобный синдром, панцитопения	Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно
Устекинумаб	≥12 лет	0,750 мг/кг для пациентов массой тела ≤60 кг, 45 мг для пациентов массой тела 60–100 кг, 90 мг для пациентов массой тела >100 кг на неделях 0 и 4, затем каждые 12 нед	Инфекции верхних дыхательных путей, отит, пиелонефрит, транзиторная лейкопения, ассоциированная с реактивацией Herpes simplex-инфекции	Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно

Этанерцепт

Из биологических препаратов этанерцепт наиболее часто используют в лечении псориаза у детей, о чем свидетельствует множество публикаций, в которых главными интересующими критериями являлись эффективность и безопасность [3–5]. В 2009 г. Европейская комиссия одобрила этанерцепт для лечения тяжелых хронических форм псориаза у детей старше 6 лет при отсутствии терапевтического эффекта от применения небиологической системной терапии, а также фототерапии [6]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование применения этанерцепта, в котором участвовало 211 детей в возрасте от 4 до 16 лет, страдающих бляшеч-

ным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, получавших этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/нед, продемонстрировало следующие данные. В течение 48 нед применения не было зарегистрировано случаев оппортунистических инфекций (включая туберкулез), демиелинизирующих заболеваний, опухолей или летальных исходов [4]. Более того, аналогичный уровень безопасности наблюдался у 69 пациентов, которые применяли этанерцепт в течение 264 нед [7]. Инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, реакции в месте инъекции и головная боль — самые частые побочные эффекты, которые отмечались в период продления исследования у этой группы пациентов. F. C. Veikert и соавт. отметили, что двое из 69 детей прекратили

исследование спустя 12 нед ввиду отсутствия терапевтического эффекта [1, 8]. Эффективность препарата оценивалась с помощью показателей PASI и sPGA на 96-й неделе. Процент пациентов, достигших PASI 75% и PASI 90% от рандомизации, оставался относительно постоянным и составил от 60 до 70% и от 30 до 40% соответственно на 96-й и 264-й неделях. Процент пациентов, достигших уровня sPGA 0/1, составил от 40 до 50% на 96-й и 264-й неделях соответственно. Показатели PASI 75 были несколько ниже у пациентов, с ожирением или избыточным весом по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [7].

Исходя из данных рандомизированного двойного слепого исследования, при отсутствии положительной динамики в течение 12 нед применения препарат следует отменить [4]. Возможно назначение этанерцепта как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [8]. Противопоказано применять препарат при сопутствующем увеите, в связи с чем перед инициацией этанерцепта необходимо проконсультировать ребенка у офтальмолога с обязательным осмотром на щелевой лампе.

Инфликсимаб

В 2006 г. FDA, а также Европейский союз одобрили применение инфликсимаба у детей с 6 лет для лечения болезни Крона и неспецифического язвенного колита [9]. В России препарат зарегистрирован по показаниям «псориаз» и «псориатический артрит» у взрослых. На территории Российской Федерации назначение инфликсимаба пациентам детского возраста с целью лечения псориаза возможно только с разрешения локального независимого этического комитета медицинской организации, а также при наличии подписанного информированного согласия родителей (законных представителей).

Достоверные данные оценки терапии псориаза с использованием инфликсимаба в педиатрической группе отсутствуют. Однако спорадически описываются случаи эффективного лечения непрерывно протекающего генерализованного пустулезного псориаза или эритродермического псориаза у детей при отсутствии эффекта после предшествующей системной терапии с применением метотрексата, циклоспорина и ретиноидов. В этой связи заслуживает внимания публикация, в которой описано эффективное применение двух инфузий инфликсима-

ба (на 3-й и 17-е сутки) в качестве препарата 1-й линии в лечении 9-летней девочки с генерализованным пустулезным псориазом [10]. Инфузии инфликсимаба хорошо переносились, побочных эффектов зарегистрировано не было. A. Skrabl-Baumgartner и соавт. также сообщили о положительном опыте применения инфликсимаба в комбинации с метотрексатом в лечении генерализованного пустулезного псориаза у ребенка [11].

Адалимумаб

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека.

Лишь в 2017 г. адалимумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения бляшечного псориаза у детей и разрешен к применению в возрасте от 4 лет. Последнее исследование К. Рарр и соавт. (2017) показало, что в результате применения адалимумаба из расчета 0,8 мг/кг на 16-й неделе PASI 75 был достигнут у 58% пациентов детского возраста, а при применении 0,4 мг/кг — у 44% детей [12].

Устекинумаб

В ходе двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования с участием взрослой группы больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести были получены следующие данные. Уменьшение показателя индекса PASI на 75% на 12-й неделе терапии наблюдалось у 66–76% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 3–4% больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). Количество пациентов с улучшением индекса PASI на 75% на 28-й неделе в зависимости от применяемой дозировки препарата (45 и 90 мг) составило 71 и 79% соответственно. При дальнейшей оценке эффективности терапии на 40-й неделе было выявлено улучшение индекса PASI на 90% у 50% пациентов [13, 14].

Следует отметить такой важный критерий применения препарата в детском возрасте, как безопасность. При непрерывном использовании устекинумаба в терапии тяжелого псориаза у взрослой группы пациентов в течение 5-летнего исследования PHOENIX 1 не было информации о нежелательных явлениях, включая инфекции и злокачественные опухоли, в отличие от ингибиторов TNF- α [15–18].

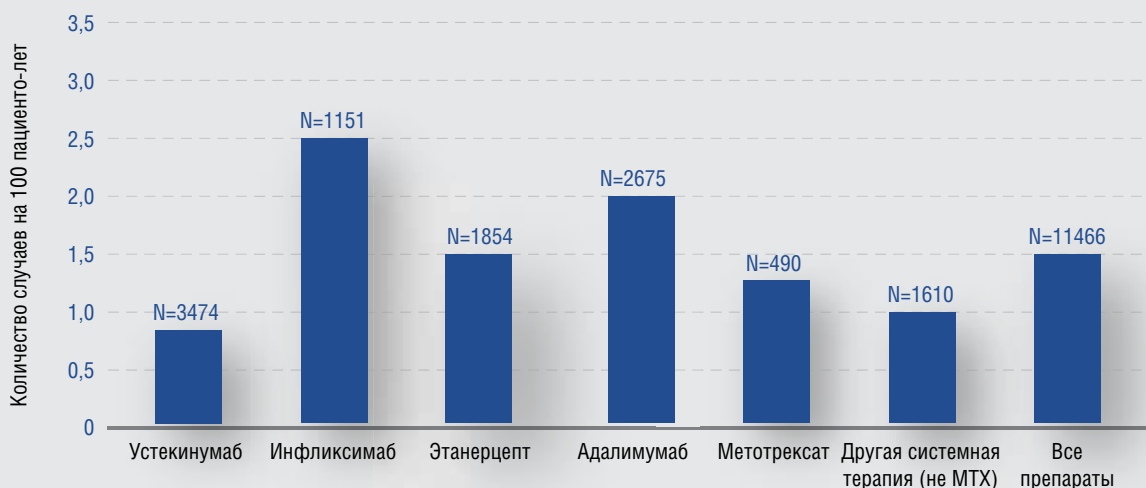


Рис. 1. Частота развития серьезных инфекций на 100 пациенто-лет терапии

Ранее сведения об использовании устекинумаба для лечения пациентов детского возраста были минимальны. В литературе описаны три случая применения устекинумаба в терапии бляшечного псориаза в детском возрасте, которое было успешным и не сопровождалось побочными эффектами [19–21]. Однако совсем недавно эффективность и безопасность применения устекинумаба были оценены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CADMUS, в котором принимало участие 110 больных подростками (в возрасте 12–17 лет). Согласно данным исследования, уменьшение индекса PASI на 75% при применении половинной дозировки, составляющей 0,375 мг/кг на введение, наблюдалось у 78,4% пациентов, а при полной дозе 0,750 мг/кг на введение у 80,6% подростков наблюдалось уже через 12 нед. В группе получавших плацебо этот показатель достиг 10,8%. В группах, получавших половину стандартной дозировки и стандартную дозировку, доля пациентов, достигших уменьшения индекса PASI на 90%, к 12-й неделе была значительно выше (54,1 и 61,1% соответственно) по сравнению с плацебо (5,4%) [1, 22]. В 2015 г., согласно данным клинической практики, устекинумаб продемонстрировал самый высокий профиль безопасности, что является не менее важным аспектом в педиатрической практике, чем эффективность (рис. 1).

На базе отделения дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено наблюдательное исследование эффективности лечения тяжелых форм псориаза у детей препаратом устекинумаб (Сте-лара). В исследовании приняли участие 10 подростков в возрасте от 12 до 17 лет, средний возраст составил 15,0±2,8 года (табл. 2). При сборе анамнеза выяснено, что средняя длительность болезни у данной группы была равна 7,7±1,8 года. Гендерное соотношение группы пациентов М:Ж составляло 4:1, а наследственная отягощенность по псориазу была отмечена у 4 (40%) пациентов. Индекс PASI составил 39,3±9,5.

Ни у одного из пациентов не было выявлено признаков псориатического артрита, вместе с тем поражение ногтей в виде симптома «наперстка» и иные деформации отмечались в 100% случаев. Поражения лица были отмечены у 6 (60%) детей, половых органов — у 7 (70%), ладони и подошвы были вовлечены в процесс у 2 (20%) подростков. Ранее все дети получали системную терапию, 8 больным проводилась иммуносупрессивная терапия метотрексатом длительностью от 3 до 16 мес, 2 пациента использовали ранее циклоспорин в течение 6–12 мес. Потеря эффекта от начала терапии обоими препаратами наблюдалось у 6 детей в среднем через 0,8±0,3 года, 2 ребенка прекратили лечение циклоспорином и метотрексатом соответственно в связи с развившимся токсическим гепатитом.

Таблица 2. Применение устекинумаба на базе отделения дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

№	Пациент	Пол	Форма псориаза	Дозировка	Побочные эффекты	PASI исходно	PASI через 12 нед
1	А., 14 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	27,6	1,7
2	Т., 16 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	38,9	4,1
3	Д., 12 лет	Ж	Бляшечный	45 мг № 2	–	27,5	2,7
4	В., 15 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	38,4	7,4
5	Х., 16 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	31,2	3,5
6	Г., 17 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	37,2	6,1
7	К., 17 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	34,1	5,2
8	Е., 13 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	44,1	6,7
9	К., 15 лет	М	Бляшечный	45 мг № 2	–	23,2	3,7
10	С., 15 лет	Ж	Бляшечный	45 мг № 2	–	29,3	6,1

В результате 14-недельного наблюдения подростков ни у одного ребенка не выявлено ни одного побочного эффекта. Терапевтический эффект был оценен с помощью индекса PASI, снижение которого на 75% наблюдалось у 6 подростков, на 90% у 4 подростков уже к 14-й неделе терапии (рис. 2). Катамнестическое наблюдение показало, что полное разрешение кожного патологического процесса наступило у 80% подростков после 3 инъекций устекинумаба и у 100% после 4 инъекций. Результаты лечения устекинумабом отдельных пациентов представлены на рис. 3–5.

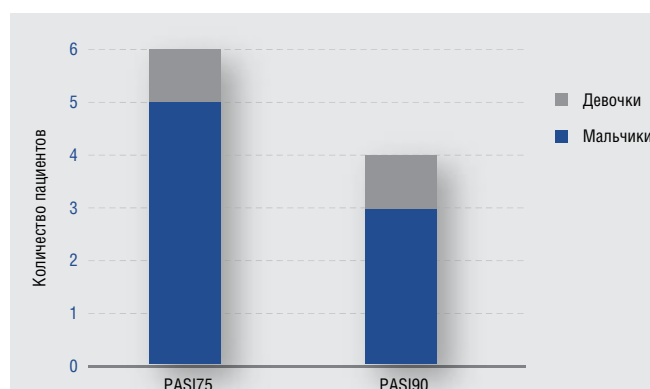


Рис. 2. Результаты терапии после проведения 2 инъекций устекинумаба на 0 и 12-й неделях



А



Б

Рис. 3. Пациент В., 15 лет: а — до начала терапии; б — после 2 инъекций устекинумаба



А



Б

Рис. 4. Пациент С., 15 лет: а — до начала терапии; б — после 2 инъекций устекинумаба



А



Б

Рис. 5. Пациент К., 17 лет: а — до начала терапии; б — после 2 инъекций устекинумаба

Вакцинация

На фоне лечения ингибиторами TNF-α не следует вводить живые вакцины. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим ингибиторы TNF-α. В связи с этим рекомендовано проведение всех прививок в соответствии с национальным календарем прививок до инициации биологической терапии.

При использовании ингибиторов TNF-α отмечается высокая иммуногенность вакцин против гриппа, PPV23, пневмококковой конъюгированной вакцины, вакцины против MMR и АС-анатоксина, но низкий иммуногенный ответ на вакцины против вируса гепатита В и желтой лихорадки. В реальной клинической практике в Великобритании для вакцинации детей с ревматическими заболеваниями на фоне терапии ингибиторами TNF-α используются инактивированные вакцины.

Не следует проводить вакцинацию пациента живыми вакцинами во время лечения устекинумабом, а также в период 15 нед до вакцинации (после приема последней дозы устекинумаба) и 2 нед после вакцинации. Данные по вторичному инфицированию при применении живых вакцин у пациентов, получающих устекинумаб, отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего лечение устекинумабом, поскольку имеется риск вирус- или бактериовыделения и передачи инфекции от этих лиц больным. Длительное лечение устекинумабом не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид, и противостолбнячную вакцину. Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные компоненты, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

Таким образом, при первом визите пациента с тяжелой формой псориаза, требующей незамедлитель-

ной системной или биологической терапии, возникает ситуация, когда отсутствует возможность настоятельно рекомендовать вакцинацию, опираясь на противопоказания препаратов. К сожалению, ввиду недоверия или безответственности родителей их дети после инициации иммуносупрессивной терапии или применения биопрепаратов в отсутствие полноценной вакцинации подвергаются большому риску опасных инфекционных заболеваний.

Выводы

В последние годы в РФ отмечается высокий уровень заболеваемости псориазом в детском и особенно в подростковом возрасте. Эти показатели заболеваемости не имеют тенденции к снижению, что делает решение проблемы применения системной и биологической терапии в детском возрасте особенно актуальным. Современная эра биологических препаратов позволяет минимизировать риски побочных эффектов системной иммуносупрессивной терапии в детском возрасте путем таргетного воздействия на звенья патогенетического процесса. Практика применения биологических препаратов показала высокий потенциал в решении проблемы терапии псориаза в детской практике.

Препарат устекинумаб (Стелара) является эффективным и безопасным для лечения псориаза у детей. Опираясь на индекс PASI как на главный критерий оценки эффективности лечения, препарат устекинумаб может быть рекомендован в качестве препарата выбора в терапии тяжелых форм заболевания у детей с 12-летнего возраста.

Применение иммуносупрессивных средств в лечении псориаза у детей чревато риском развития генерализованных инфекций, в связи с чем особенно актуальным является вопрос своевременного начала и проведения полноценной вакцинации детей, страдающих этой тяжелой болезнью. ■

Литература/References

1. Napolitano M., Megna M., Balato A. et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)* 2016;6(2):125–142.
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с псориазом. 2016. С. 5–10. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N. et al. Federal Clinical Guidelines of Care for the Management for Children with Psoriasis. 2016. P. 5–10.]
3. Sanclemente G., Murphy R., Contreras J. et al. Anti-TNF Agents for Paediatric Psoriasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(11):CD010017.
4. Paller A. S., Siegfried E. C., Langley R. G. et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(3):241–251.
5. Paller A. S., Siegfried E. C., Eichenfield L. F. et al. Long-Term Etanercept in Pediatric Patients with Plaque Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(5):762–768.
6. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of Opinion (Post Authorisation) for Enbrel

- (Etanercept). July 21, 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000262/WC50010924.pdf
7. Paller A. S., Siegfried E. C., Langley R. G. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74(2):280–287.
8. Beikert F. C., Augustin M., Radtke M. A. Etanercept in Juvenile Psoriasis. *Hautarzt.* 2012;63(5):406–410.
9. Bellodi Schmidt F., Shah K. N. Biologic Response Modifiers and Pediatric Psoriasis. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(3):303–320.
10. Rott S., Kuster R. M., Mrowietz U. Successful Treatment of Severe Psoriatic Arthritis with Infliximab in an 11-Year-Old Child Suffering from Linear Psoriasis along Lines of Blaschko. *Br. J. Dermatol.* 2007;157(1):191–192.
11. Skrabl-Baumgartner A., Weger W., Salmhofer W., Jahnle J. Childhood Generalized Pustular Psoriasis: Longtime Remission with Combined Infliximab and Methotrexate Treatment. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(1):13–14.
12. Papp K., Thaçi D., Marcoux D. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab Every Other Week versus Methotrexate Once Weekly in Children and Adolescents with Severe Chronic Plaque Psoriasis: a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet* 2017;390(10089):40–49.

13. Leonardi C. L., Kimball A. B., Papp K. A. et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 76-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371(9625):1665–1674.

14. Papp K. A., Langley R. G., Lebwohl M. et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 52-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675–1684.

15. Kimball A. B., Papp K. A., Wasfi Y. et al. Long-Term Efficacy of Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis Treated for up to 5 Years in the PHOENIX 1 Study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013;27(12):1535–1545.

16. Gordon K. B., Papp K. A., Langley R. G. et al. Long-Term Safety Experience of Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (Part II of II): Results from Analyses of Infections and Malignancy from Pooled Phase II and III Clinical Trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66(5):742–751.

17. Lebwohl M., Leonardi C., Griffiths C. E. et al. Long-Term Safety Experience of Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis (Part I

of II): Results from Analyses of General Safety Parameters from Pooled Phase 2 and 3 Clinical Trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66(5):731–741.

18. Reich K., Papp K. A., Griffiths C. E. et al. An Update on the Long-Term Safety Experience of Ustekinumab: Results from the Psoriasis Clinical Development Program with Up to Four Years of Follow-Up. *J. Drugs. Dermatol.* 2012;11(3):300–312.

19. Fotiadou C., Lazaridou E., Giannopoulou C., Ioannides D. Ustekinumab for the Treatment of an Adolescent Patient with Recalcitrant Plaque Psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2011;21(1):117–118.

20. Abu Hilal M., Ho N. Successful Treatment of Severe Psoriasis in an Adolescent with Ustekinumab. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(3):377–380.

21. Dixit S., Shumack S., Fischer G. Ustekinumab in the Treatment of Severe Paediatric Psoriasis. *Australas. J. Dermatol.* 2013;54(2):147.

22. Landells I., Marano C., Hsu M.C. 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.

Информация об авторах

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова — академик РАН, заместитель директора по научной работе, директор НИИ педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

Николай Николаевич Мурашкин — д.м.н., заведующий отделением дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Эдуард Тигранович Амбарчян — научный сотрудник Лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии, врач отделения дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

Александр Игоревич Материкин — врач отделения дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Leyla S. Namazova-Baranova — Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head of the Scientific Research Institute of Pediatrics, National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolay N. Murashkin — D.Sci. (Medicine), Head of the Department of Dermatology, National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; Prof., Department of Dermatology and Cosmetology, Central State Medical Academy, Administration of the President of the Russian Federation; Prof., Chair of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Eduard T. Ambarchian — MD, Researcher of the Laboratory of Skin Pathology in Children of the Department of Scientific Research in Pediatrics, Doctor, Department of Dermatology, National Medical Research Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander I. Materikin — MD, Doctor, Department of Dermatology, National Medical Research Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation