

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 2, 3</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 2</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, Я.В. Козырь<sup>6</sup>, А.Л. Бакулев<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

<sup>6</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

<sup>7</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

## Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** Изучение аспектов биологической терапии псориаза у детей представляет особый интерес ввиду малочисленности и разрозненности отдельных наблюдений и отсутствия регистров пациентов детского возраста.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной (БП), эритродермической (ЭП) и ладонно-подошвенной (ЛПП) формами псориаза. **Методы.** Проведен анализ эффективности и безопасности применения устекинумаба в течение 1 года. Оценка эффективности терапии основывалась на критерии улучшения показателей индекса PASI (PASI 75, PASI 90 и PASI 100) на 16, 28, 40 и 52-й нед наблюдения и детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI). Анализ безопасности терапии устекинумабом осуществлялся на основании регистрации и оценки нежелательных явлений. **Результаты.** В исследовании участвовали 67 детей с БП, ЭП и ЛПП в возрасте от 12 до 18 лет. В группе с БП ответ PASI 75 на 52-й нед терапии наблюдался у 35 детей (100%), PASI 90 — у 33 детей (94%), PASI 100 — у 30 (86%). В группе пациентов с ЭП на 16-й нед у 10 пациентов (56%) зарегистрировано достижение PASI 75, при этом ни у одного пациента не было зафиксировано улучшения показателей до значений PASI 90 и PASI 100. Ответ PASI 75 на 52-й нед терапии наблюдался у 18 детей (100%), PASI 90 — у 17 детей (94%), PASI 100 — у 7 (39%). Только у 1 (7%) пациента с ЛПП отмечено снижение показателя до PASI 75 на 16-й нед. У 2 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления. **Заключение.** Устекинумаб является эффективным и безопасным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм БП и ЭП у детей, а также может быть рассмотрен как один из альтернативных методов терапии ЛПП в детском возрасте.

**Ключевые слова:** устекинумаб, дети, бляшечный псориаз, эритродермический псориаз, ладонно-подошвенный псориаз, PASI, CDLQI

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Помазанова М.Ю., Купцова Д.Г., Козырь Я.В., Бакулев А.Л. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (6): 531–537. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2153

### ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи, которое примерно у трети пациентов манифестирует в детском возрасте [1]. Распространенность этой болезни в разных странах неодинакова и составляет от 0,51% (США) до 11,43% (Норвегия) [2] При этом распространенность дерматоза в детском возрасте увеличивается линейно, с 0,12% в возрасте 1 года до 1,2% в возрасте 18 лет [3].

Примерно у 75% пациентов подросткового возраста псориаз протекает в бляшечной (БП) форме и характеризуется присутствием на поверхности кожного покрова эритематозно-сквамозных папул и бляшек [4]. Высыпания различаются по размеру и локализуются чаще на коже волосистой части головы и на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов. При этом кожа волосистой части головы зачастую является местом возникновения первых высыпаний в детском возрасте [5]. Эритродермический псориаз (ЭП) характе-

ризуется универсальным (> 90%) поражением кожного покрова с выраженной эритемой и шелушением. Развитие этой клинической формы, как правило, сопровождается системными расстройствами, а в некоторых случаях — жизнеугрожающими состояниями (тяжелая лихорадка, гипоальбуминемия, сердечная недостаточность) [6]. Ладонно-подошвенный псориаз (ЛПП) это редкая, но при этом тяжелая форма заболевания. Хроническое его течение отягощается локальной болезненностью кожи, ограничивая повседневную деятельность [7].

При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза в детском возрасте используют узкополосную фототерапию и системные иммуносупрессивные препараты — метотрексат и циклоспорин, а также ароматические ретиноиды (ацитретин) [8–10]. Генно-инженерные биологические препараты, эффект которых обусловлен таргетным воздействием на ключевые медиаторы воспалительной цепочки псориазического процесса, являются новой генерацией эффективных и относительно безопасных лекарственных средств [11–13]. В Российской Федерации для лечения псориаза в детском возрасте разрешены блокаторы фактора некроза опухоли (этанерцепт, адалимумаб) и блокатор интерлейкинов (IL) 12 и 23 (устекинумаб).

Устекинумаб — человеческое моноклональное антитело к субъединице p40 IL 12/23, разрешен для лечения детей старше 12 лет со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза [13]. Нейтрализуя субъединицу p40, препарат подавляет биологическую активность IL 12/23, активацию иммунных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов [14]. Результаты многочисленных исследований подтвердили высокую клиническую эффективность устекинумаба в лечении псориаза с относительно низкой частотой развития нежелательных явлений

[15–17]. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей в возрасте 12–17 лет были оценены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CADMUS ( $n = 110$ ) [13]. На 12-й нед исследования в группе пациентов, получавших устекинумаб в дозировке 0,375 мг/кг, показатель распространенности и тяжести псориаза PASI 75 был достигнут у 78%, в дозировке 0,75 мг/кг — у 81%, PASI 90 у 54 и 61% соответственно. Успешное применение устекинумаба показано и на примере пациента младшего возраста (9 лет) с тяжелой формой псориаза [18]. В настоящее время проходит фаза III открытого многоцентрового неравнительного исследования устекинумаба в лечении детей, страдающих среднетяжелым и тяжелым БП, в возрасте от 6 до 12 лет (CADMUS Junior) [19]. Согласно первым результатам исследования, на 12-й нед улучшение PASI 75 было достигнуто у 84% пациентов, PASI 90 — у 64%. Также отмечена положительная динамика детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index). У 3 (6,8%) пациентов зарегистрированы серьезные нежелательные явления (моноклеоз, воспаление века и дефицит внимания / гиперактивность) [18, 19]. Вместе с тем вышеуказанные исследования касаются применения устекинумаба в терапии больных с бляшечной формой псориаза. Эффективность ингибитора IL 12/23 в лечении больных (как взрослых, так и детей) с ЭП и ЛПП остается неизученной.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

**Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 2, 3</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 2</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Marina Y. Pomazanova<sup>1, 5</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Yana V. Kozyr<sup>6</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

<sup>6</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>7</sup> Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

## Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study

**Background.** The study of psoriasis biological therapy aspects in children has certain topicality due to the small number and disunity of individual observations and the lack of special registers for pediatric patients. **Objective.** Our aim was to study ustekinumab efficacy and safety in children with plaque (PP), erythrodermic (EP) and palmoplantar (PPP) forms of psoriasis. **Methods.** The analysis of ustekinumab efficacy and safety has been carrying out for 1 year. The evaluation of therapy efficacy was based on definition of improvement of PASI scores (PASI 75, PASI 90 and PASI 100) on the 16th, 28th, 40th and 52nd weeks of follow-up and children's dermatology life quality index (CDLQI). Ustekinumab therapy safety analysis was based on registration and evaluation of adverse effects. **Results.** The study included 67 children with PP, EP and PPP aged 12 to 18 years. PP group results: the PASI 75 response at the 52nd week of therapy was observed in 35 children (100%), PASI 90 — in 33 (94%), PASI 100 — in 30 (86%). EP group results: 10 patients (56%) have reached PASI 75 on the 16th week, while none of patients have improved to PASI 90 and PASI 100 scores. The PASI 75 response at the 52nd week of therapy was observed in 18 children (100%), PASI 90 — in 17 (94%), PASI 100 — in 7 (39%). Only 1 patient (7%) with PPP has showed the score decrease to PASI 75 on the 16th week. Adverse effects were reported in 2 patients.

**Conclusion.** Ustekinumab is the effective and safe treatment for moderate and severe forms of PP and EP in children, and it can also be considered as one of the alternative methods for PPP treatment in pediatrics.

**Key words:** ustekinumab, children, plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis, palmoplantar psoriasis, PASI, CDLQI

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Pomazanova Marina Yu., Kuptsova Daria G., Kozyr Yana V., Bakulev Andrey L. Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 531–537. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2153

### Условия проведения исследования

В исследование были включены пациенты, которые находились на стационарном лечении в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с февраля 2015 по март 2019 г. Отслеживание исходов лечения завершено в марте 2020 г.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте старше 12 лет с БП, ЭП или ЛПП;
- впервые назначенная терапия ингибитором IL 12/23 устекинумабом;
- завершившие 52-недельный курс терапии устекинумабом.

Данные о диагнозе и назначении ингибитора IL 12/23 получены из медицинской документации (истории болезни стационарных больных). Во всех случаях устекинумаб назначали в соответствии с инструкцией по применению детям в возрасте от 12 до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым псориазом в дозе 45 мг подкожно с повторным введением через 4 нед, затем через каждые 12 нед сроком минимум 1 год. Введение препарата проводилось строго в отделении.

#### Критерии невключения:

- несоблюдение режима лечения;
- невозможность связаться с пациентом.

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Достижение улучшения (снижение значений индекса в процентах от исходного уровня) по критериям PASI 75, PASI 90, PASI 100 на 16, 28, 40 и 52-й нед после начала терапии устекинумабом. Индекс PASI у пациентов оценивали с учетом площади поражения кожного покрова и основных признаков тяжести течения псориаза (эритема, шелушение, инфильтрация) [20]. Данные о значении индекса извлечены из историй болезни.

#### Дополнительные показатели исследования

Изучали динамику на фоне лечения индекса качества жизни CDLQI. Качество жизни оценивали по таким сферам жизни ребенка, как досуг, учеба, отдых и межличностные отношения, а также наличие симптомов псориаза, влияние болезни на сон и отношение пациента к проводимому лечению [21]. Показатели индекса оцениваются в баллах: от 0 до 1 — при отсутствии негативного влияния на качество жизни, от 2 до 6 — как небольшая степень, от 7 до 12 — как средняя степень, от 13 до 18 — как большая степень, от 19 до 30 — как крайне тяжелая степень влияния [21]. Данные о значениях индекса на момент начала терапии устекинумабом и через 52 нед извлечены из историй болезни. Опросник заполнялся пациентами самостоятельно, редко — при помощи родителя или представителя пациента. При CDLQI  $\geq 10$  течение псориаза расценивали как тяжелое [21].

Безопасность терапии оценивали на протяжении всего периода исследования по результатам регистрации нежелательных явлений, возникших, по мнению лечащего врача, после введения устекинумаба. Нежелательные реакции оценивались в течение 2 сут после подкожного введения препарата. Сведения о нежелательных явлениях были получены из медицинской документации (история болезни).

### Статистические процедуры

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Corp., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием значений среднего арифметического и стандартного отклонения. Изменение связанных выбо-

рок анализировали с применением *t*-критерия Стьюдента. Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывалось по причине ретроспективного дизайна исследования. При госпитализации в стационар от родителей (законных представителей) ребенка в возрасте младше 15 лет и от подростков в возрасте 15 лет и старше было получено информированное добровольное согласие на медицинские вмешательства в стационаре, обработку персональных данных и использование данных в научных целях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Общая характеристика пациентов

Из 105 пациентов, получавших устекинумаб в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей, в исследование были включены 67 (64%). Из числа включенных в исследование 35 (52%) были с БП, 18 (26%) — с ЭП, 14 (22%) — с ЛПП (рис. 1). Общая характеристика больных в клинических группах представлена в табл. 1.

У пациентов с бляшечным псориазом наиболее часто были поражены зоны кожного покрова волосистой части головы и туловища (табл. 2, рис. 2). Более чем у 60% пациентов отмечалось поражение кожи в области локтевых суставов и нижних конечностей, у 40–60% — кожи ягодиц и umbilicalной области, у 1/3 — кожи лица, предплечий и тыльной поверхности стоп. Псориатические поражения ногтевых пластин на руках отмечали вдвое чаще, чем на ногах.

#### Основной результат исследования (табл. 3)

В группе пациентов с БП после 2 инъекций устекинумаба (16-я нед терапии) показатель PASI 75 был достигнут у 83%, а PASI 90 — у 31% пациентов (рис. 3). В этот же период у 14% пациентов наблюдался регресс всех патологических элементов. PASI 75 у всех больных был достигнут на 40-й нед после начала терапии устекинумабом и оставался таковым в последующем. На 52-й нед терапии PASI 90 был отмечен у 94%, PASI 100 — у 86% больных БП.

У пациентов с ЭП к 16-й нед улучшение PASI 75 наблюдалось в 56% случаев, PASI 90 и PASI 100 — ни у одного больного (рис. 4). Начиная с 28-й нед терапии и далее показатель PASI 75 сохранялся у всех пациентов этой группы. У 11% больных на фоне лечения устекинумабом к 52-й нед наблюдалось появление свежих папулезных элементов на коже волосистой части головы. Достижение показателя PASI 90 на 28-й и 40-й нед зарегистрировано у 89% пациентов, к концу лечения (52-я нед)

**Рис. 1.** Распределение пациентов по годам начала терапии устекинумабом

**Fig. 1.** Patient disposition according to the year of ustekinumab therapy initiating



**Таблица 1.** Характеристика пациентов с псориазом, включенных в исследование**Table 1.** Characteristics of enrolled patients with psoriasis

Характеристика	БП (n = 35)	ЭП (n = 18)	ЛПП (n = 14)
Возраст, годы	14,3 ± 2,1	13,5 ± 1,5	15,1 ± 1,5
Пол (м/ж), абс.	20/15	9/9	10/4
Возраст дебюта псориаза, годы	8,2 ± 3,5	8,1 ± 2,8	7,8 ± 3,2
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)*	14 (21)	5 (7)	4 (6)
Избыточная масса тела / ожирение**	21 (31)	6 (9)	5 (7)
Предшествующая терапия, абс. (%)***			
• ацитретин	1 (1)	4 (6)	6 (9)
• метотрексат	12 (18)	5 (7)	2 (3)
• циклоспорин	0 (0)	1 (1)	0 (0)
• адалимумаб	2 (3)	2 (3)	0 (0)
• этанерцепт	6 (9)	2 (3)	1 (1)
• UVB 311 нм	17 (25)	2 (3)	2 (3)

Примечание. БП — группа пациентов с бляшечным, ЭП — с эритродермическим, ЛПП — ладонно-подошвенным псориазом.

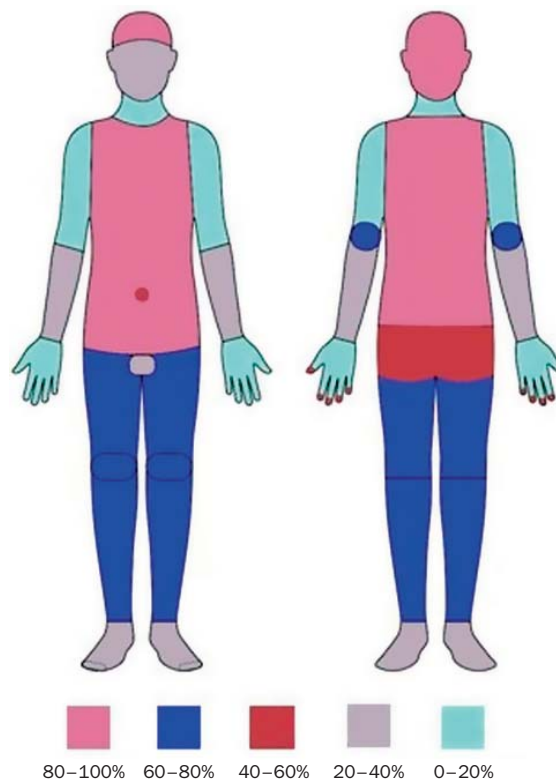
UVB — узкополосная фототерапия. \* Отягощенный семейный анамнез — псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства.

\*\* Согласно истории болезни. \*\*\* Указаны лекарственные препараты, применение которых было завершено до начала исследования.

Note. PP (БП) — group of patients with plaque psoriasis, EP (ЭП) — group of patients with erythrodermic psoriasis, PPP (ЛПП) — group of patients with palmoplantar psoriasis. UVB — narrow-band phototherapy. \* Burdened familial history — psoriasis in 1st and 2nd degree relatives. \*\* According to medical record. \*\*\* Prestudy therapy.

**Таблица 2.** Локализация псориатических поражений кожи в группе пациентов с бляшечной формой псориаза**Table 2.** Localization of psoriatic skin lesions in patients of PP group

Локализация	Частота (n = 35), абс. (%)
Голова	32 (91)
Лицо	8 (23)
Шея	2 (6)
Плечи	5 (14)
Локти	21 (60)
Предплечья	8 (23)
Кисти	2 (6)
Ягодицы	19 (54)
Бедра	21 (60)
Колени	22 (63)
Голени	21 (60)
Стопы	9 (26)
Передняя поверхность туловища	30 (86)
Спина	30 (86)
Умбиликальная область	16 (46)
Половые органы	7 (20)
Ногтевые пластины на руках	20 (57)
Ногтевые пластины на ногах	10 (29)

**Рис. 2.** Клиническая картина у пациентов с бляшечной формой псориаза**Fig. 2.** Clinical picture of patients with PP**Таблица 3.** Динамика индекса PASI в клинических группах на фоне терапии устекинумабом**Table 3.** PASI score dynamics in clinical groups on the ustekinumab therapy

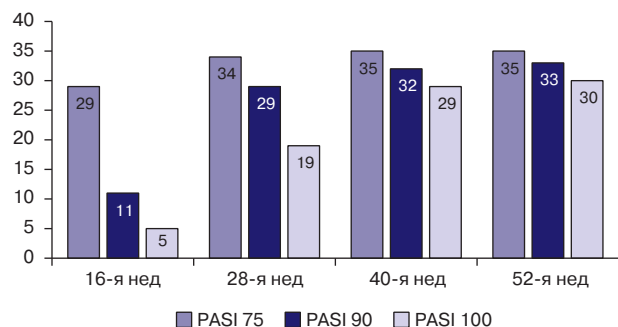
Группы	Исходно (0 нед)	Через 52 нед	p
БП (n = 35)	20,1 ± 7,3	0,9 ± 1,3	0,015
ЭП (n = 18)	51,9 ± 6,5	1,5 ± 1,5	0,033
ЛПП (n = 14)	5,2 ± 1,9	1,4 ± 1,5	0,04

Примечание. БП — группа пациентов с бляшечным, ЭП — с эритродермическим, ЛПП — ладонно-подошвенным псориазом.

Note. PP (БП) — group of patients with plaque psoriasis, EP (ЭП) — group of patients with erythrodermic psoriasis, PPP (ЛПП) — group of patients with palmoplantar psoriasis.

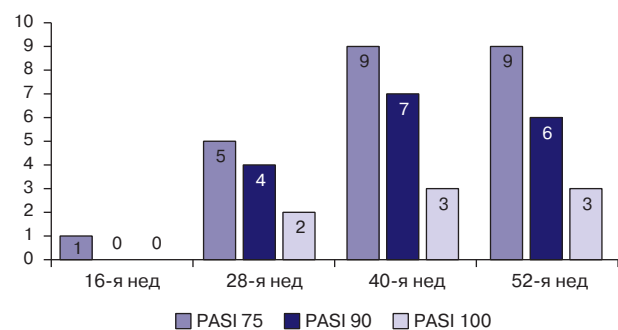
**Рис. 3.** Динамика индекса PASI у пациентов с бляшечным псориазом ( $n = 35$ )

**Fig. 3.** PASI score dynamics in patients with PP ( $n = 35$ )



**Рис. 5.** Динамика индекса PASI у пациентов с ладонно-подошвенным псориазом ( $n = 14$ )

**Fig. 5.** PASI score dynamics in patients with PPP ( $n = 14$ )



данный показатель был зафиксирован у 94% пациентов. Максимальный результат с полным регрессом высыпаний (PASI 100) отмечен у 28% пациентов на 28-й нед, у 56% пациентов — на 40-й нед и у 39% пациентов — на 52-й нед наблюдения.

Только у одного пациента с ЛПП отмечалось значимое улучшение (PASI 75) к 16-й нед терапии (рис. 5). К 40-й нед улучшение PASI 75 отмечено у 64%, PASI 90 — у 50%, а PASI 100 — у 21% пациентов. На 52-й нед у 9 из 14 пациентов в связи с недостаточной эффективностью устекинумаба терапия была продолжена в комбинации с системным ретиноидом ацитретином (в дозе 0,5 мг/кг в сутки).

#### Дополнительные результаты исследования

Исходно (до начала терапии устекинумабом) значительное негативное влияние дерматоза на качество жизни имело место при ЭП и ЛПП. Среднее значение индекса CDLQI до инициации терапии устекинумабом в группе больных с БП было обусловлено преимущественно низким качеством жизни пациентов с вовлеченной в патологический процесс кожей лица и половых органов — у 9 (CDLQI  $10,1 \pm 0,8$  балла) и 7 (CDLQI  $9,1 \pm 1,0$  балл)

**Таблица 4.** Динамика индекса CDLQI в клинических группах на фоне терапии устекинумабом

**Table 4.** CDLQI score dynamics in clinical groups on the ustekinumab therapy

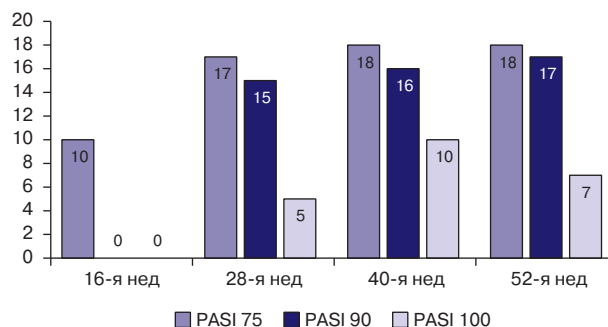
Группы	Исходно (0 нед)	Через 52 нед	$p$
БП	$6,3 \pm 4,5$	0	0,005
ЭП	$18,9 \pm 3,1$	$1,6 \pm 0,6$	0,007
ЛПП	$14,0 \pm 2,9$	$2,1 \pm 0,8$	0,013

*Примечание.* БП — группа пациентов с бляшечным, ЭП — с эритродермическим, ЛПП — ладонно-подошвенным псориазом.

*Note.* PP (БП) — group of patients with plaque psoriasis, EP (ЭП) — group of patients with erythrodermic psoriasis, PPP (ЛПП) — group of patients with palmoplantar psoriasis.

**Рис. 4.** Динамика индекса PASI у пациентов с эритродермическим псориазом ( $n = 18$ )

**Fig. 4.** PASI score dynamics in patients with EP ( $n = 18$ )



из 35 больных соответственно. Динамика индекса CDLQI в группах к 52-й нед лечения представлена в табл. 4.

#### Нежелательные явления

Согласно сведениям, полученным из медицинской документации, после введения устекинумаба были зарегистрированы единичные нежелательные явления. У 2 пациентов в период между 28-й и 40-й нед были отмечены эпизоды острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. В обоих случаях имело место выздоровление больных после курса антибактериальной терапии. К 52-й нед наблюдения у 1 пациента с ЛПП была отмечена потеря эффективности терапии устекинумабом (регресс высыпаний менее 75% при достижении PASI 75 до этого срока), в результате чего было принято решение об изменении тактики лечения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

При БП и ЭП к 52-й нед терапии устекинумабом достижение показателя PASI 75 отмечено у всех пациентов, а при ЛПП — только у 9 пациентов. Продемонстрирована информативность использования нескольких инструментов оценки степени тяжести псориаза у пациентов с различными формами болезни. Серьезных нежелательных явлений на фоне терапии устекинумабом не зарегистрировано.

##### Обсуждение основных результатов исследования

В настоящем исследовании все подростки страдали тяжелой формой псориаза, у большинства наблюдалась бляшечная форма заболевания. В группе детей, нуждавшихся в инициации биологической терапии устекинумабом, мы наблюдали преобладание мальчиков (58%) в сравнении с девочками (42%), однако другие исследования с выборкой детей, больных псориазом, показывают различные соотношения полов, и наш опыт не может быть поводом для определенного вывода о гендерном распределении заболеваемости [22–24]. Средний воз-

раст дебюта псориаза был равен  $8,2 \pm 2,9$  года, что сопоставимо с данными других исследований, посвященных изучению псориаза в детском возрасте, с репрезентативной выборкой пациентов [25–27]. При анализе наследственного фактора в развитии псориаза у пациентов наблюдаемых групп установлено, что отягощенный наследственный анамнез по псориазу имел место у 34%, что сопоставимо с данными работ других авторов [28]. Также при данном анализе нами выявлено, что у категории пациентов с избыточной массой тела и ожирением наследственная отягощенность по псориазу была всего у 7 из 32 пациентов (22%) в сравнении с группой пациентов без признаков избыточной массы тела — 15 из 35 (43%). Нами отмечено, что в группе пациентов, страдающих псориазом и избыточной массой тела или ожирением, проблема лишнего веса возникла значительно раньше дебюта псориаза, опережая его в среднем на  $3,2 \pm 1,2$  года. Используя несколько инструментов для оценки наличия или отсутствия признаков избыточной массы тела и ожирения, мы определили, что при наличии у подростков абдоминального типа ожирения показатель ИМТ может находиться в рамках показателей, соответствующих норме, что требует диагностики другим методом — измерением обхвата талии. Опираясь на данные методики, мы в нашем исследовании выявили проблему избыточной массы тела у 32 из 67 пациентов (48%), что подтверждает необходимость повышенного внимания к проблеме избыточной массы тела и ожирения среди подростков в аспекте коморбидности псориаза [29]. При клинической оценке кожного патологического процесса нами отмечено, что у подростков с тяжелым течением БП наиболее поражения часто локализируются на коже волосистой части головы, туловища, разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов. Вместе с тем кожа волосистой части головы являлась зоной наименьшего клинического ответа на проводимое лечение, и у большинства пациентов, не достигших индикаторного показателя PASI 100, наличие высыпаний в данной области носило постоянный характер. К 52-й нед наблюдения папулы и/или бляшки на коже волосистой части головы сохранялись у 5 пациентов из группы с БП, 10 пациентов из группы с ЭП и у 3 пациентов из группы с ЛПП. Таким образом, по данным наших наблюдений, кожа волосистой части головы является не только излюбленной локализацией псориаза, но и областью наименьшего ответа на лечение устекинумабом. Выявленная нами разница в результатах оценки тяжести течения псориаза при использовании индексов PASI и CDLQI обуславливает потенциальные ошибки определения степени тяжести заболевания при БП и ЛПП и говорит о необходимости совместного использования этих инструментов в практической дерматологии при оценке тяжести процесса и эффективности проводимой терапии.

#### Ограничения исследования

Треть пациентов, которым была инициирована терапия устекинумабом, не включены в исследование по причине отсутствия данных, на основании которых можно было бы оценить исходы лечения (отсутствие анализируемых показателей оценки тяжести и эффективности методов терапии в медицинской документации, соответствующих критериям включения). Не исключено, что эффективность терапии у этих больных могла повлиять на результаты оценки эффективности и безопасности устекинумаба.

Различия в числе пациентов в группах наблюдения обусловлены относительно редкой встречаемостью в дерматологической практике пациентов с ЭП и ЛПП.

Ограниченность применения методик генно-инженерной биологической терапии является следствием устоявшегося мнения специалистов о необходимости «ступенчатого» подхода к лечению среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, что подразумевает длительное применение классических методов наружной и системной терапии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения устекинумаба в лечении пациентов подросткового возраста с псориазом продемонстрировал эффективность препарата и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Нами отмечена высокая эффективность монотерапии устекинумабом при бляшечной и эритродермической формах псориаза у детей старше 12 лет. Однако, по нашему мнению, оценка эффективности терапии с эритродермическим псориазом должна проводиться при более длительном наблюдении. С точки зрения терапии ладонно-подошвенный псориаз чаще остальных резистентен к лечению и в отдельных клинических ситуациях требует комплексных подходов с применением методов биологического и иммуносупрессивного лечения, а также системных ретиноидов и физиотерапии. Таким образом, устекинумаб является эффективным и безопасным методом терапии среднетяжелых и тяжелых форм бляшечного и эритродермического псориаза у детей и может быть применен в лечении ладонно-подошвенных форм заболевания у детей.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Джонсон & Джонсон».

#### FINANCING SOURCE

The article has been funded by «Johnson & Johnson».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

**А. И. Материкин, Р. В. Епишев** — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis.

**Э. Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

**А. Л. Бакулев** — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, BEPOФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, BEPOФАРМ, Pfizer, ЯДРАН (JGL), Zeldis Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** — scientific consultants of Eli Lilly, Novartis companies.

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson company.

**Andrey L. Bakulev** — conducting clinical trials in cooperation with MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, VEROPHARM, Pfizer, UCB. Expert data evaluation for Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Reading reports for Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, VEROPHARM, Pfizer, JADRAN (JGL), Zeldis Pharma.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Р. В. Епишев**

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

**А. И. Материкин**

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

**Л. А. Опрятин**

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

**Р. А. Иванов**

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

**Д. Г. Купцова**

<https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

**Я. В. Козырь**

<https://orcid.org/0000-0001-9880-0417>

**А. Л. Бакулев**

<http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bronckers IMGJ, 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.
- Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3): 633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
- Круглова Л.С., Тамразова О.Б., Иванов Р.А. Псориаз в детском возрасте: клиническое течение и тактика ведения // *Журнал Международной Медицины. Педиатрия/Неонатология*. — 2019. — Т. 2. — № 36. — С. 19–25. [Kruglova LS, Tamrazova OB, Ivanov RA. Psoriasis in childhood: clinical course and management tactics. *Journal of International Medicine. Pediatrics/Neonatology*. 2019;2(36):19–25. (In Russ).]
- Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):195–213. doi: 10.1007/s40257-013-0026-8.
- Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):261–277. doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.003.
- Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther*. 2016;21(7): 25–38. doi: 10.2147/PHMT.S75834.
- Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(10): 1725–1734. doi: 10.1517/14656566.6.10.1725.
- Van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns E.P, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(5):406–412. doi: 10.3109/09546634.2014.996515.
- Di Lerna V, Stingeni L, Boccaletti V, et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):395–398. doi: 10.3109/09546634.2015.1120852.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, 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. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
- Di Lerna V, Adalimumab for treating childhood plaque psoriasis: a clinical trial evaluation. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(12): 1553–1556. doi: 10.1080/14712598.2017.1369950.
- Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 25–28. [Kruglova LS, Hotko AA, Petriy MA. Early prescription of genetically engineered biological therapy for patients with psoriasis. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):25–28. (In Russ).]
- Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–545. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
- Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011;63(3):154–163. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005.

- Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2641–2648. doi: 10.1038/jid.2015.206.
- Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):851–861.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.017.
- Gonzalez-Barreto RM, Rochet NM, Nevares-Pomales OW, Colon-Fontanez F. Excellent response to ustekinumab in a 9-year-old girl with severe psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):e76–e78. doi: 10.1111/pde.13344.
- Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):664–672. doi: 10.1111/bjd.19018.
- Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii65–ii68. doi: 10.1136/ard.2004.031237.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942–949. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x.
- Blegvad C, Nybo Andersen AM, Groot J, et al. Clinical characteristics including cardiovascular and metabolic risk factors in adolescents with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(7):1516–1523. doi: 10.1111/jdv.16229.
- Lysell J, Tessma M, Nikamo P, et al. Clinical characterisation at onset of childhood psoriasis — A cross sectional study in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):457–461. doi: 10.2340/00015555-1986.
- Zorko MS, Tockova O. *Retrospective study of childhood psoriasis*. In: Psoriasis gene to clinic. 8th International Congress. London, U.K., 30th November — 2nd December 2017. pp. 124–125.
- Wu Y, Lin Y, Liu HJ, et al. Childhood psoriasis: a study of 137 cases from central China. *World J Pediatr*. 2010;6(3):260–264. doi: 10.1007/s12519-010-0213-0.
- Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, Youn JI. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *J Dermatol*. 2012;39(3):260–264. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01452.x.
- Choon SE, Ngim CF, Supramaniam P, et al. Clinicoepidemiological profile, including body mass index of Malaysian children with psoriasis. *Med J Malaysia*. 2016;71(4):171–176.
- Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–987. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029.
- Мурашкин Н.Н., Кожевникова О.В., Материкин А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 447–454. [Murashkin NN, Kozhevnikova OV, Materiikin AI. The Function of Large Vessels in Normal-Weight and Overweight Children With Psoriasis During Methotrexate Therapy. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15(6):447–454. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i6.1982.