

# Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей

Р. А. Иванов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Пациенты детского возраста, страдающие псориазом, для поддержания долговременной ремиссии, как правило, нуждаются в длительной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которую они продолжают и после достижения совершеннолетнего возраста. Однако с течением времени наблюдается снижение эффективности биологической терапии вплоть до полной потери терапевтического ответа, в результате чего появляется необходимость смены ГИБП. В связи с этим актуальной темой для проведения исследований становится изучение показателя выживаемости биологической терапии и влияющих на него условий и факторов, что позволит реализовать персонализированный подход в назначении ГИБП и улучшить эффективность проводимого лечения. В данной статье приведена информация об основных аспектах выживаемости биологической терапии у детей с псориазом, а также изложены результаты исследований по данной проблеме.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** генно-инженерные биологические препараты, выживаемость, биологическая терапия, коморбидные состояния, псориаз, дети.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children

R. A. Ivanov

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

## SUMMARY

Pediatric patients with psoriasis, in order to maintain long-term remission, as a rule, need long-term therapy with genetically engineered biological drugs (GEBDs), which they continue after reaching adulthood. However, over time, there is a decrease in the effectiveness of biological therapy up to the complete loss of the therapeutic response, resulting in the need to change the biological therapy. In this regard, the study of the survival rate of biological therapy and the conditions and factors influencing it is becoming an urgent topic for research, which will make it possible to implement a personalized approach to prescribing GEBAs and improve the effectiveness of the treatment. This article provides information on the main aspects of the survival of biological therapy in children with psoriasis, as well as the results of research on this issue.

**KEY WORDS:** genetically engineered biological agents, survival, biological therapy, comorbid conditions, psoriasis, children.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

## Введение

XXI век ознаменовался открытием инновационных методов лечения, используемых в различных областях медицины. Одним из таких революционных достижений стало изобретение новой группы лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих таргетно воздействовать на патологический процесс, лежащий в основе определенного заболевания. Внедрение ГИБП в широкую практику и фармацевтический арсенал врачей позволили достичь эффективного контроля и продолжительной ремиссии многих ранее не поддающихся лечению с помощью стандартных методов терапии иммуноопосредованных и онкологических заболеваний, что полностью изменило парадигму их лечения.

Однако появление ГИБП привело не только к открытию нового терапевтического подхода, но и к появлению определенных, требующих изучения и решения проблем в виде развития парадоксальных неблагоприятных реакций,

случаев первичного отсутствия ответа, а также феномена снижения эффективности ГИБП с течением времени. Так, появилось понятие «выживаемость терапии», которое в широком смысле трактуется как комплексный показатель оценки эффективности терапии в условиях клинической практики. В более же узком значении выживаемость представляет из себя временной промежуток с момента инициации ГИБП до его отмены, наступившей в результате плохой переносимости лекарственного средства, развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) или недостаточного терапевтического эффекта [1, 2].

## Псориаз

Псориаз является мультифакториальным хроническим иммуновоспалительным заболеванием с поражением кожи и ее придатков, суставов, а также органов сердечно-сосудистой и других систем [3]. Псориазом страдают приблизительно 3 % населения земного шара [4]. В тре-

ти случаев псориаза манифестирует в детском возрасте и сопровождается развитием коморбидных состояний, снижающих качество жизни ребенка [4, 5].

Показатели распространенности псориаза коррелируют с возрастом, линейно увеличиваясь с ним, — от 0,2% в возрасте 1 года жизни до 1,2% в возрасте 18 лет [6, 7]. Подобная закономерность прослеживается в эпидемиологических данных различных стран. Так, в Великобритании распространенность псориаза среди детей от 0 до 9 лет составляет 0,55%, а среди детей в возрасте от 10 до 19 лет — 1,37% [8]. В Российской Федерации (РФ) наиболее высокие показатели распространенности псориазом также были зарегистрированы среди населения в возрасте 15–17 лет. В 2018 году в данной возрастной группе показатель распространенности составил 332 случая на 100 тысяч, тогда как среди детей в возрасте от 0 до 14 лет — 77 на 100 тысяч детей [9]. Также интерес представляет анализ опубликованных за последние 50 лет эпидемиологических данных, демонстрирующий увеличение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в два раза [10].

В основе патофизиологии псориаза предполагается сложное взаимодействие между клетками иммунной системы, отвечающими за врожденный и приобретенный иммунный ответ (Т-клетки, нейтрофилы, дендритные клетки), и кератиноцитами на фоне развивающейся дисрегуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов [11]. Иммунопатогенез псориаза многогранен, основную роль в нем играет сигнальная ось IL-23 / Th17, являющаяся центральным фактором активации иммунной системы и хронического воспаления [12]. Немаловажное значение в патогенезе псориаза имеют и другие провоспалительных цитокины — TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 и IL-36, каждый из которых участвует в формировании aberrантного иммунного ответа [13]. Конечным результатом является формирование порочного круга в виде самоподдерживающегося воспалительного процесса, который приводит к аномальной пролиферации кератиноцитов и нарушению процесса их дифференцировки, а также влияет на развитие различных коморбидных состояний, таких как псориазический артрит, воспалительные заболевания кишечника, психиатрические расстройства, метаболический синдром и многие другие [14–16].

### Эпоха биологической терапии псориаза

Понимание патогенеза, выделение ключевых иммунных клеток и провоспалительных цитокинов в сигнальных путях, ответственных за развитие псориаза, позволило разработать современные эффективные методы лечения. Появление препаратов, ингибирующих действие иммунных клеток и специфических цитокинов (особенно участвующих в сигнальной оси IL-23 / IL-17 и передаче сигналов TNF- $\alpha$ ), ознаменовало новое направление таргетной терапии больных псориазом, резистентных к другим методам наружного и системного лечения. В настоящее время официально утвержденными для применения в педиатрической практике ГИБП в лечении псориаза у детей в РФ являются ингибиторы TNF- $\alpha$ , представленные такими лекарственными средствами,

как адалимумаб и этанерцепт, ингибитор IL-12 / IL-23 устекинумаб, а также ингибиторами IL-17 секукинумабом и иксекизумабом [17–19].

ГИБП позволили добиться значимого снижения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) более чем у половины пациентов, страдающих псориазом среднетяжелого и тяжелого течения [20–22]. Стало возможным достижение показателей PASI 90 (уменьшение тяжести и распространенности псориаза на 90%) и PASI 100 (абсолютно чистая кожа) с поддержанием терапевтического эффекта в долгосрочной перспективе, что особенно важно для пациентов детского и подросткового возраста [23–25].

Однако, несмотря на высокую эффективность биологической терапии, существуют риски развития НЯ, особенно при рассмотрении ингибиторов цитокинов, являющихся общими для различных звеньев иммунного ответа, в частности играющих значительную роль в противоопухолевом и противомикробном иммунитете [26]. Так, при применении ингибиторов TNF- $\alpha$  было отмечено частое развитие инфекций верхних дыхательных путей, также наблюдались серьезные НЯ в виде случаев реактивации латентного туберкулеза, а некоторыми исследователями предположена связь терапии с увеличением случаев развития злокачественных новообразований [27–29]. Тем не менее риски развития серьезных НЯ, в том числе вышеперечисленных, невелики, во многих случаях причинно-следственная связь с применяемым ГИБП расценивалась как сомнительная или в итоге не была установлена [30, 31].

Чаще всего в клинической практике при применении ГИБП встречается развитие инфекционных осложнений или реакций в месте инъекции, что можно подтвердить исследованиями, оценивающими долгосрочную безопасность и эффективность ГИБП у детей. При применении этанерцепта у детей от 4 до 17 лет в течение 5 лет развитие НЯ было зарегистрировано у 161 (89%) пациента из 181: первое место занимали инфекции верхних дыхательных путей (37,6% случаев), вторым (26,0%) частым НЯ явилось развитие ринофарингита, а третье (21,5%) место пришлось на появление головной боли. Всего было сообщено о восьми серьезных НЯ (целлюлит, инфекционный мононуклеоз, остеонекроз, киста щитовидной железы, послеоперационная кишечная непроходимость, тревожность, прерывание беременности) у семи пациентов, но только одно из них (целлюлит) было признано связанным с лечением этанерцептом. Случаев развития оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований зарегистрировано не было. При этом препарат показал хорошую долгосрочную эффективность: в течение 5 лет наблюдалось стойкое улучшение показателя PASI: PASI 75 сохранялся у 60–70% пациентов, а PASI 90 — у 30–40% [32]. Исследование безопасности и эффективности адалимумаба у детей от 4 до 18 лет с тяжелым течением вульгарного псориаза также показало хорошие результаты. На 16-й неделе лечения адалимумабом в дозировке 0,8 мг/кг PASI 75 наблюдалось у 57,9%

пациентов, 29,0% пациентов достигли PASI 90 и 18,0% – PASI 100. При этом приблизительно у 45% пациентов отмечалось развитие различных инфекций (не было зарегистрировано тяжелых или серьезных инфекций), у 11% пациентов наблюдалось развитие местных реакций в месте введения препарата (включая эритему, зуд, боль, воспаление, сыпь, уплотнение, зуд и отек). Случаев развития серьезных НЯ, оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований на фоне лечения адалимумабом в данном исследовании также зарегистрировано не было [33]. Эти наблюдения оказались сопоставимы с результатами других клинических исследований применения адалимумаба у детей и взрослых при псориазе, а также при других показаниях к его использованию [34, 35]. Однако анализ многоцентрового продольного регистра псориаза PSOLAR с информацией о более чем 11 тысячах пациентов показал, что существует более высокий риск серьезных инфекций в 1,97 на 100 пациенто-лет для адалимумаба, чем при использовании в терапии метотрексата (1,28), а также других системных небиологических препаратов (1,05), и даже больше, чем для других ГИБП, таких как устекинумаб (0,83) и этанерцепт (1,47) [36, 37].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III CADMUS оценивало безопасность и эффективность устекинумаба у подростков (110 пациентов от 12 до 17 лет) со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Продemonстрировано, что к 12-й неделе пациенты, применяющие устекинумаб в стандартной дозировке (0,75 мг/кг для пациентов с массой тела до 60 кг, фиксированная доза 45 мг – для пациентов с массой тела от 61 до 100 кг и фиксированная доза 90 мг – для пациентов с массой тела свыше 100 кг), достигли PASI 75 в 80,6% случаев, тогда как PASI 90 получилось добиться у 61,1% исследуемых. Следует отметить, что максимальная эффективность устекинумаба сохранялась вплоть до 52-й недели наблюдения. НЯ оценивались приблизительно на 60-й неделе применения устекинумаба: наиболее часто отмечались инфекционные осложнения (приблизительно в 70% случаев), развитие одного и (или) более серьезных нежелательных явлений наблюдалось в среднем в 7% случаев, при этом приблизительно 2% приходилось на развитие серьезных и тяжелых инфекционных осложнений. В большинстве случаев регистрировали назофарингит (34,5%), инфекции верхних дыхательных путей (12,7%) и фарингит (8,2%). Из 508 инъекций устекинумаба только одна вызвала реакцию в месте инъекции. Ни у одного пациента за 60 недель наблюдения не было выявлено случаев развития злокачественных новообразований [23, 38].

Хорошие результаты были получены и в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы по оценке эффективности и безопасности секукинумаба у детей от 6 до 18 лет, страдающих бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. Продemonстрировано, что через 16 недель терапии секукинумабом индекс PASI 75 был достигнут у 93%

пациентов, получавших низкие дозы, и у 91% – высокие дозы препарата; индекс PASI 90 – у 83 и 79%, а индекс PASI 100 – у 62 и 55% соответственно (при массе тела до 25 кг – низкая и высокая дозы были идентичны и равнялись 75 мг; от 25 до 50 кг низкая доза составляла 75 мг, а высокая – 150 мг; при 50 кг и более низкая доза составляла 150 мг, а высокая – 300 мг). В течение 24 недель непрерывного применения секукинумаба в 39% случаев были зарегистрированы эпизоды развития инфекционных осложнений, наиболее частыми из которых явились назофарингиты (12%) и инфекции верхних дыхательных путей (4%), при этом нейтропения была обнаружена у 4% больных. Случаев смерти либо отмены ГИБП из-за возникших НЯ не было зафиксировано. В целом профиль безопасности секукинумаба у детей совпадал с аналогичными показателями в исследованиях с участием взрослых пациентов [39].

Вышеперечисленные результаты демонстрируют хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности указанных ГИБП у детей, а также дают основание утверждать, что польза от их применения превышает возможные риски. Однако вместе с этим сохраняется необходимость в постоянном мониторинге пациентов с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности биологической терапии в каждом конкретном случае с проведением при необходимости своевременной замены ГИБП.

#### **Выживаемость биологической терапии у детей: малоизученные аспекты**

Как было упомянуто ранее, показатель выживаемости ГИБП представляет из себя определенный промежуток времени с момента инициации терапии до ее отмены и зависит от множества факторов, таких как эффективность (снижение эффекта со временем или его отсутствие), безопасность (развитие НЯ), переносимость и комплаентность пациента [40]. Так, несмотря на высокую эффективность ГИБП, приблизительно треть пациентов не реагирует на биологическую терапию или теряет первоначальную чувствительность в результате выработки нейтрализующих антител, ингибирующих эффекты биологического препарата, тем самым приводя к подавлению терапевтического действия, снижению эффективности (эффект ускользания) и (или) развитию НЯ, что в конечном итоге требует произвести смену биологического препарата [41].

Наиболее показательным является исследование С. Phan и соавт., которые провели анализ 134 детей, находящихся на биологической терапии, с диагнозом «псориаз среднетяжелого и тяжелого течения». Исследование продемонстрировало, что наиболее высокий показатель выживаемости терапии наблюдался в группе применения устекинумаба по сравнению с адалимумабом и этанерцептом, также было показано, что показатель выживаемости выше в группе бионаивных пациентов по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП. При этом среди пациентов, ранее получавших биологическую терапию, более высокий показатель выживаемости



был в группах применения устекинумаба и адалимумаба по сравнению с этанерцептом. Наиболее частыми причинами отмены ГИБП у детей были потеря эффективности, которая составила 19,2%, и первичная неэффективность препарата – 8,9%. Следует отметить, что отмена препарата вследствие снижения эффективности ГИБП значительно чаще встречалась в группе применения этанерцепта (34,9%) по сравнению с адалимумабом (9,1%) и устекинумабом (0,0%); также подобная картина наблюдалась при оценке первичной неэффективности ГИБП. На фоне проведения терапии ингибиторами TNF- $\alpha$  были зарегистрированы серьезные НЯ в виде развития тяжелых инфекций, значительного увеличения веса и обострения псориаза; следует отметить, что не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ у пациентов, применяющих устекинумаб [42]. Подобные закономерности показателя выживаемости в зависимости от ГИБП описаны и во взрослой популяции, страдающей псориазом. Так, похожие выводы и наблюдения, выделяющие превосходство устекинумаба в эффективности, профиле безопасности и выживаемости по сравнению с ингибиторами TNF- $\alpha$ , были продемонстрированы в исследованиях, анализирующих данные регистров DERMBIO, PSOLAR и BADBIR [43–45].

В настоящее время имеются работы, демонстрирующие влияние различных коморбидных состояний и факторов риска на тяжесть течения псориаза и показатель выживаемости биологической терапии у взрослых, однако отсутствуют сведения о влиянии вышеперечисленных условий на показатель выживаемости ГИБП у детей, что создает окно возможностей для проведения новых крупномасштабных научных исследований. Тем не менее понимание последствий и закономерностей изменения течения болезни при воздействиях на нее различных факторов риска и коморбидных состояний во взрослой популяции может стать ключевым шагом для прогнозирования их возможного влияния и на показатель выживаемости терапии у детей, что в перспективе позволит подобрать наиболее эффективный, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, биологический препарат первой и (или) последующей линии терапии.

Например, доказанным фактом является связь ожирения (проявляющегося высоким индексом массы тела) и других компонентов метаболического синдрома с тяжестью течения псориаза [46]. Так, A. Paller и соавт. продемонстрировали, что индекс массы тела (ИМТ)  $\geq$  85-го перцентиля наблюдался у 37,9% детей с псориазом по сравнению с 20,5% детей контрольной группы. Также интересным наблюдением является тот факт, что отношение шансов развития ожирения (ИМТ  $\geq$  95-го перцентиля) у детей с псориазом, по сравнению с контрольной группой, составило в среднем 4,29, а у детей с тяжелым течением псориаза и вовсе – 4,92 [47]. В нескольких исследованиях многофакторный анализ показал, что ИМТ выше 35 кг/м<sup>2</sup> является достоверно значимым отрицательным предиктором выживаемости ГИБП [45, 46]. Существует предположение, что для

пациентов с псориазом и высоким показателем ИМТ наиболее подходящим биологическим препаратом является этанерцепт, что требует более глубокого изучения и формирования доказательной базы [32]. В то же время A. Jacobi и соавт. указывают на статистически значимое влияние коморбидных состояний, в том числе метаболического синдрома, на снижение показателя выживаемости терапии ГИБП по сравнению с пациентами, страдающими псориазом, без сопутствующих заболеваний [49]. Однако у пациентов с псориазом и сопутствующим псориатическим артритом, получающих адалимумаб или секукинумаб, показатель выживаемости терапии ГИБП был выше, возможно, из-за их лучшей приверженности к лечению [49, 50], тогда как C. Antoniou и соавт., напротив, наблюдали снижение терапевтического ответа на устекинумаб и этанерцепт у пациентов с сопутствующим псориатическим артритом [51, 52]. Выживаемость биологической терапии может зависеть от клинической формы псориаза, так, M. Kishimoto и соавт. обнаружили, что генерализованный пустулезный псориаз является одним из важнейших предикторов ранней отмены ГИБП [53]. Показатель выживаемости также зависит от возраста начала псориаза: J. Van den Reek и соавт. показали, что более позднее начало псориатической болезни связано с лучшей выживаемостью у адалимумаба [54].

Сопутствующая терапия также может влиять на показатель выживаемости ГИБП: положительный эффект в виде увеличения эффективности и показателя выживаемости ГИБП был продемонстрирован в нескольких работах, рассматривающих комбинированную терапию биологических агентов с метотрексатом, что можно объяснить за счет дополнительного иммуносупрессивного воздействия, влияющего не только на основное заболевание, но и на образование нейтрализующих антител [55, 56]. В то же время применение метотрексата или циклоспорина в качестве сопутствующей терапии увеличивает коэффициент риска наступления неэффективности ГИБП [45]. Что интересно, некоторые работы указывают на то, что длительная предшествующая терапия классическими иммуносупрессивными препаратами, а также выбор в пользу ингибиторов TNF- $\alpha$  вместо устекинумаба являются достоверно значимыми предикторами прекращения лечения биологическими агентами [57]. Эти данные заставляют переосмыслить стандартные алгоритмы лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и делать выбор в пользу раннего назначения терапии в виде ГИБП, минуя назначение классических иммунодепрессантов, с целью достижения лучшей эффективности и долгосрочной ремиссии заболевания. Существуют многие другие возможные предикторы выживаемости биологической терапии, роль которых весьма противоречива. К таким предикторам относят пол (женский пол был ассоциирован с ухудшением показателя выживаемости терапии ГИБП), стаж болезни, употребление алкоголя, курение, сахарный диабет, количество сопутствующих заболеваний, индекс PASI в момент инициации ГИБП, что нуждается в дополнительных исследованиях [50, 58].

В заключительной части хотелось бы представить результаты исследования, проведенного мною совместно с заведующим отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии д. м. н. Н. Н. Мурашкиным на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Исследование было проведено на основании статистического анализа данных пятилетнего ретроспективного наблюдения за 105 пациентами детского возраста с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, получавших в терапии такие ГИБП, как этанерцепт, адалимумаб и устекинумаб. Нами было отмечено, что показатель выживаемости генно-инженерной биологической терапии со временем неуклонно снижается, а отмена ГИБП в детском возрасте в основном связана с прогрессирующей потерей эффективности. Наиболее выраженный и длительный терапевтический ответ сохранялся у бионаивных пациентов, что еще раз подчеркивает важность правильного выбора препарата первой линии терапии. Наилучший средний показатель выживаемости биологической терапии был отмечен в группе, получавшей устекинумаб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы TNF- $\alpha$  (адалимумаб и этанерцепт). Данное утверждение было справедливо как для бионаивных пациентов, так и для тех, кто ранее получал лечение биологическими препаратами. Наиболее значимыми факторами, влияющими на рост кумулятивного риска наступления неэффективности биологической терапии, оказались высокий ИМТ на момент инициации ГИБП, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий биологической терапии [59]. В целом результаты нашего исследования расширяют имеющиеся знания об аспектах выживаемости биологической терапии у детей, страдающих псориазом, а также согласуются и подтверждают приведенные выше данные как в случае детей, так и взрослых.

## Заключение

До сих пор остаются ряд нерешенных вопросов, касающихся изучения механизмов влияния различных условий и факторов на показатель выживаемость биологической терапии у детей. Данная проблема актуальна, поскольку пациенты детского возраста, страдающие псориазом, для поддержания долговременной ремиссии, как правило, нуждаются в длительной терапии ГИБП, которую они продолжают и после достижения совершеннолетнего возраста. Именно поэтому у врача-специалиста должна быть возможность достоверного прогнозирования эффективности и продолжительности применения ГИБП, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, с целью выбора наиболее предпочтительного биологического препарата в качестве первой и последующих линий терапии. Подобный персонализированный подход требует не только проведения комплексного обследования пациентов с псориазом, но и оптимизации имеющихся алгоритмов назначения биологической терапии, чего невозможно достичь без проведения дальнейших исследований по данной тематике.

## Список литературы / References

- Cramer J. A., Roy A., Burrell A., Fairchild C. J., Fuldeore M. J., Ollendorf D. A., & Wong P. K. (2008). Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*, 11 (1), 44–47. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
- No D. J., Inkeles M. S., Amin M., & Wu J. J. (2017). Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, 29 (5), 460–466. DOI: 10.1080/09546634.2017.1398393.
- Menter A., Gottlieb A., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May; 58 (5): 826–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
- Pinson R., Sofoodian B., Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016; 6: 121–129. Published 2016 Oct 20. DOI: 10.2147/PTT.S87650.
- Мурашкин Н. Н., Круглова А. С. и соавт. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Murashkin N. N., Kuglova L. S. et al. Comorbidity of psoriasis in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Augustin M., Glaeske G., et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010 Mar; 162 (3): 633–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
- Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. Фарматека. 2016; 11 (324): 34–39.
- N. N. Murashkin, E. T. Ambarchyan, A. I. Materikin, R. V. Epishev. Severe forms of psoriasis in childhood. *Pharmateka*. 2016; 11 (324): 34–39.
- Greb J., Weinstein R., Porter S. B., Neimann A. L., Berlin J. A., Margolis D. J. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005 Dec; 141 (12): 1537–41. DOI: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019; 95 (4): 8–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>.
- Elvina M. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. 2020. 1 (5) OAJBS. ID.000147.
- Greb J., Goldminz A., Elder J. et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16082 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>.
- Raharja A., Mahil S. K., Barker J. N. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021 May; 21 (3): 170–173. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0257.
- Mahil S. K., Capon F., Barker J. N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016; 38 (1): 11–27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8.
- Мурашкин Н. Н., Круглова А. С. и соавт. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Murashkin N. N., Kuglova L. S. et al. Comorbidity of psoriasis in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Мурашкин Н. Н., Материкин А. И., Амбарчян Э. Т. и соавт. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 444–451. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2146.
- Murashkin N. N., Materikin A. I., Ambarchyan E. T. et al. Psoriasis and psoriatic arthritis in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 444–451. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2146.
- Н. Н. Мурашкин, А. А. Хотко, А. И. Материкин. Особенности течения псориаза у подростков: результаты проспективного наблюдения. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 11 (6): 82–85.
- N. N. Murashkin, A. A. Khotko, A. I. Mainland. Features of the course of psoriasis in adolescents: results of a prospective observation. *Clinical dermatology and venereology*. 2013; 11 (6): 82–85.
- 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.
- Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N., Ambarchyan E. T., Materikin A. I. Systemic therapy of psoriasis in childhood (part II): issues of biological therapy. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2017; (6): 100–107. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107.
- Л. С. Намазова-Баранова, Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть I). Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 4. С. 74–81.
- L. S. Namazova-Baranova, N. N. Murashkin, E. T. Ambarchyan, A. I. Mainland. Systemic therapy for psoriasis in childhood (part I). *Bulletin of dermatology and venereology*. 2017. No. 4. P. 74–81.
- Намазова-Баранова Л. С., Бакулев А. Л., Мурашкин Н. Н., Нам Л. Н., Иванов Р. А. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 446–450. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2322.
- Namazova-Baranova L. S., Bakulev A. L., Murashkin N. N., Nam L. N., Ivanov R. A. Treatment of moderate and severe psoriasis in children: new opportunities for genetically engineered biological therapy. *Questions of modern pediatrics*. 2021; 20 (5): 446–450. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2322.
- Leonardi C. L., Kimball A. B., et al. PHOENIX 1 study investigators. 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 May 17; 371 (9625): 1665–74. DOI: 10.1016/S0140-6736 (08)60725-4.
- Papp K. A., Langley R. G., et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2013 Feb; 168 (2): 412–21. DOI: 10.1111/bjd.12110.

22. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. и соавт. 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.
- Murashkin N.N., Ambarchyan E.T., Epishev R.V. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in children with plaque, erythrodermic, and palmoplantar psoriasis: a retrospective cohort study. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 531–537. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2153.
23. 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: 594–603.
24. Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P., et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14; 362 (2): 118–28.
25. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNFα и IL12/23 в терапии псориаза у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 455–463. DOI: 10.15690/pf.v15i6.1983.
- Murashkin N.N., Ambarchyan E.T. Comparative evaluation of the efficacy and safety of TNFα and IL12/23 inhibitors in the treatment of psoriasis in children. *Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 455–463. DOI: 10.15690/pf.v15i6.1983.
26. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019 Jun; 58 (6): 649–658. DOI: 10.1111/ijd.14246.
27. Mariette X., Tubach F., Bagheri H., et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (2): 400–408. DOI: 10.1136/ard.2009.117762.
28. Mankia S., Peters J.E., Kang S., Moore S., Ehrenstein M.R. Tuberculosis and anti-TNF treatment: experience of a central London hospital. *Clin Rheumatol*. 2011 Mar; 30 (3): 399–401. DOI: 10.1007/s10067-010-1605-1.
29. Lezcano Carduz V.P., Mingo Botin D., Durán Poveda S.P. Squamous Cell Neoplasm of the Ocular Surface in a Patient with Psoriasis Treated With Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors. *Cornea*. 2015 Jul; 34 (7): 833–4. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000465.
30. Diak P., Siegel J., et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug; 62 (8): 2517–24. DOI: 10.1002/art.27511.
31. McCroskey P., Wallace C.A., et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 Jun 14; 8: 18. DOI: 10.1186/1546-0096-8-18.
32. Paller A.S., Siegfried E.C., et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74 (2): 280–287. e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
33. Papp K., Thaci 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. *The Lancet*. 2017. 390 (10089): 40–49. DOI: 10.1016/s0140-6736 (17)31189-3.
34. Zangrilli A., Bavetta M., & Bianchi L. (2020). Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*. DOI: 10.1080/14740338.2020.1752659.
35. Thaci D., Papp K. et al. Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Severe Chronic Plaque Psoriasis from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study. *British Journal of Dermatology*. 2019. DOI: 10.1111/bjd.18029.
36. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018; 9 (8): 147–158. DOI: 10.1177/2040622318772705.
37. Kalb R.E., Fiorentino D.F. et al. Risk of Serious Infection with Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep; 151 (9): 961–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
38. Kellen Roselyn et al. Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. Vol. 7. 19 Sep. 2016. 109–120. DOI: 10.2147/PHMT.S75836.
39. Magnolo N., et al. A phase III open-label, randomized multicenter study to evaluate efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*. 2021; S0190-9622 (21) 02509-3. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.08.066.
40. Van den Reek J.M.P.A., Kievit W., et al. Drug Survival Studies in Dermatology: Principles, Purposes, and Pitfalls. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135 (7): 1–5. DOI: 10.1038/jid.2015.171.
41. Di Meglio, Paola et al. Psoriasis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. Vol. 4, 8 a015354. 1 Aug. 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a015354.
42. Phan C., Beauchet A., et al. Biological treatments for paediatric psoriasis (BiPe): A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. DOI: 10.1111/jdv.15579.
43. Gniadecki R., Bang B., et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2014; 172 (1): 244–252. DOI: 10.1111/bjd.13343.
44. Strober B.E., Bissonnette R., 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 May; 74 (5): 851–61. e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.017.
45. Warren R.B., Smith, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135 (11): 2632–2640. DOI: 10.1038/jid.2015.208.
46. Fleming P., Kraft J., Gulliver W.P., Lynde C. The Relationship of Obesity with the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2015 Sep-Oct; 19 (5): 450–6. DOI: 10.1177/1203475415586332.
47. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J., Choon S.E., Cordoro K.M., Girolomoni G., Menter A., Tom W.L., Mahoney A.M., Oostveen A.M., Seyger M.M. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb; 149 (2): 166–76. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
48. Cerveró A.D., Cardona G., Morales A., et al. 4CPS-041 Drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2018; 25: A59–A60.
49. Jacobi A., Rustenbach S.J., & Augustin M. (2015). Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *International Journal of Dermatology*, 55 (3), 296–302. DOI: 10.1111/ijd.12879.
50. Yiu Z.Z.N., Mason K.J., Hampton P.J., et al. BADBIR Study Group. Drug survival of adalimumab, ustekinumab, and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) [published online March 2, 2020. *Br J Dermatol*. DOI: 10.1111/bjd.18981.
51. Antoniou C., Dessinioti C., Stratigos A., et al. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 979–982.
52. 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: 1675–1684.
53. Kishimoto M., Komine M., et al. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. *The Journal of Dermatology*. 2019. DOI: 10.1111/1346-8138.15146.
54. Van den Reek J.M.P.A., Tummers M., et al. Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation: long-term results from the Bio-CAPTURE registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 29 (3): 560–565. DOI: 10.1111/jdv.12636.
55. Vermeire S., Noman M., van Assche G., et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep; 56 (9): 1226–31.
56. Gottlieb A.B., Langley R.G., Strober B.E., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Sep; 167 (3): 649–57.
57. Shalom G., Cohen A.D., et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76 (4): 662–669. e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.033.
58. Zorlu O., Bülbül Başkan E., et al. Predictors of drug survival of biologic therapies in psoriasis patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020; 1–17. DOI: 10.1080/09546634.2020.1763240.
59. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 451–458. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2323.
- Ivanov R.A., Murashkin N.N. Survival of biological therapy in children with psoriasis: a cohort study. *Questions of modern pediatrics*. 2021; 20(5): 451–458. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2323.

Статья поступила / Received 16.04.22  
Получена после рецензирования / Revised 18.04.22  
Принята в печать / Accepted 19.04.22

## Сведения об авторе

**Иванов Роман Александрович**, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии. ORCID: 0000-0002-0081-0981

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

**Для переписки:** Иванов Роман Александрович. E-mail: isixs@gmail.com

**Для цитирования:** Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей. Медицинский алфавит. 2022; (8): 80–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>.

## About author

**Ivanov Roman A.**, dermatovenereologist of Dept of Dermatology with Laser Surgery Group of the Research Institute of Pediatric Dermatology. ORCID: 0000-0002-0081-0981

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

**For correspondence:** Ivanov Roman A. E-mail: isixs@gmail.com

**For citation:** Ivanov R.A. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical alphabet*. 2022; (8): 80–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>.

