

Р.А. Иванов¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии, 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

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 08.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Обоснование. В связи с ростом распространенности псориаза в детском возрасте и увеличением числа случаев назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) появилась необходимость в изучении ее выживаемости и выявлении значимых факторов риска наступления ее неэффективности. Подобные сведения имеют практическую значимость: необходимы для прогнозирования исходов лечения и разработки индивидуальной терапевтической тактики. **Цель исследования** — изучить выживаемость биологической терапии и выявить факторы риска наступления ее неэффективности у детей с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. **Методы.** В исследование были включены данные пациентов в возрасте от 4 до 17 лет со среднетяжелым и тяжелым течением вульгарного псориаза. Группы были сформированы в зависимости от применяемого биологического препарата. Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics. Выживаемость биологической терапии определяли методом Каплана–Мейера с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия. Значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска, оценивали методом многофакторной регрессии Кокса. **Результаты.** В исследовании проанализированы данные из историй болезни 105 пациентов. Средняя выживаемость устекинумаба составила 28,7 мес, этанерцепта — 23,1, а адалимумаба — 18,4. В группе биоинаивных пациентов показатель выживаемости оказался выше и составил для устекинумаба — 30,8 мес, для этанерцепта — 24,4, тогда как в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, показатель равнялся 24,2 и 8,3 мес соответственно. В случае терапии адалимумабом статистически значимой разницы получено не было. Значимыми факторами риска наступления неэффективности терапии оказались высокий индекс массы тела (ИМТ) на момент инициации ГИБТ,отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий ГИБТ. **Заключение.** Показатель выживаемости терапии в динамике неуклонно снижается. Наилучший показатель отмечен у биоинаивных пациентов, получавших устекинумаб, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии у детей с тяжелым и среднетяжелым течением псориаза.

Ключевые слова: псориаз, дети, выживаемость, генно-инженерная биологическая терапия, устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт, биоинаивность

Для цитирования: 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

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз представляет собой хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, поражающее кожу, ее придатки, суставы и другие органы. Приблизительно 3% населения всего земного шара страдают данной патологией [1]. В одной трети всех случаев псориаз начинается в детском возрасте (чаще всего к 15 годам), сопровождается развитием различных коморбидных состояний и значимым снижением качества жизни ребенка [1, 2]. Известно, что показатели заболеваемости и распространенности псориаза варьируют в зависимости от возраста, пола, генетической разнородности и географического положения популяций, наличия неблагоприятных факторов окружающей среды [3–5]. Анализ опубликованных за последние 50 лет эпидемиологических данных указывает на уве-

личение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в два раза [2].

В настоящее время в лечении детей с псориазом все чаще применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Назначение биологических препаратов жизненно необходимо при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания, в некоторых случаях раньше разрешенного возраста и на длительный срок, поскольку достижение ремиссии не гарантирует ее сохранения после отмены лечения, что неизбежно приводит к необходимости замены препарата [6]. Выбор ГИБП первой и последующих линий терапии в таких случаях остается трудной задачей. Возможным решением может быть изучение показателя выживаемости биологической терапии (длительности сохранения ответа на терапию) — времени с момента инициации терапии ГИБП до ее отмены

в результате наступления недостаточной эффективности или развития нежелательных явлений [7]. По нашему мнению, это может иметь особое значение, поскольку именно на основании показателя выживаемости биологической терапии становится возможным долгосрочное и более эффективное планирование терапии в каждом конкретном случае.

В настоящее время расширение понимания происходящих патогенетических процессов, лежащих в основе заболевания, изучение таргетных механизмов воздействия, поиск алгоритмов, направленных на увеличение эффективности и длительности назначаемой пациенту биологической терапии, а также выявление значимых факторов риска, приводящих к отсутствию/снижению эффекта биологических препаратов, являются главными целями ведущих научных исследований в области изучения ГИБП. Поскольку имеющиеся ограниченные данные о выживаемости биологической терапии при псориазе у детей требуют подтверждения, а также недостаточно изучен характер оказываемого на данный показатель влияния различных внутренних и внешних факторов риска, то тема данной работы, по нашему мнению, является актуальной [8]. Также мы считаем, что результаты этого исследования в дальнейшем позволят расширить использование генно-инженерных биологических препаратов в педиатрической практике и задать стандарты назначения / алгоритмы выбора определенного ГИБП в качестве первой или последующей линии терапии в зависимости от конкретных индивидуальных особенностей пациента для своевременного достижения длительной ремиссии, тем самым позволяя перейти в новый век персонализированной медицины.

Цель исследования

Изучить выживаемость биологической терапии и выявить факторы риска наступления ее неэффективности у детей с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование. Все данные, использованные в настоящем исследовании (критерии соответствия, целевые показатели), получены непосредственно из имеющейся медицинской документации (историй болезни пациентов).

Условия проведения исследования

В исследование включали данные пациентов, госпитализированных в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва) в период с марта 2015 по апрель 2020 г.

Извлечение данных из медицинской документации выполнено в период с февраля по март 2021 г. Статистический анализ данных, полученных из историй болезни, был проведен с апреля по июнь 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 4 до 17 лет;
- вульгарный псориаз среднетяжелого или тяжелого течения;
- применение в терапии псориаза ГИБП: адалимумаба, этанерцепта или устекинумаба.

Тяжесть вульгарного псориаза определяли по значениям индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index); минимальное значение — 0, а максимальное — 72. Псориаз среднетяжелого течения устанавливали при значениях PASI от 10 до 20, псориаз тяжелого течения — > 20 [9].

Выбор ГИБП определялся наличием зарегистрированных показаний для использования препаратов у детей

Roman A. Ivanov¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study

Background. There is a need to study genetically engineered biological therapy (GEBT) survivability and identify any significant risk factors for its ineffectiveness due to the increasing prevalence of psoriasis among children and the spreading GEBT administration. Such information has practical importance, it can be used to predict treatment outcomes and to develop individual therapeutic approaches.

Objective. Our aim was to study biological therapy survivability and to identify risk factors for its ineffectiveness in children with moderate and severe forms of psoriasis. **Methods.** The study included data from 4–17 years old patients with moderate and severe forms of psoriasis vulgaris. Groups were formed according to the biological medication used. Statistical analyses were performed via SPSS Statistics. Biologic therapy survivability was determined via Kaplan–Meier method with the assessment of differences significance using log-rank test. Significant factors affecting cumulative risk growth were determined by Cox multiple regression method. **Results.** The study analysed data from the medical records of 105 patients. The average survivability of ustekinumab was 28.7 months, etanercept — 23.1, and adalimumab — 18.4. In the group of bio-naive patients, the survivability was higher: 30.8 months for ustekinumab and 24.4 months for etanercept, while in the group of patients administrated previously with biological medication the survivability was 24.2 and 8.3 months, respectively. No statistically significant difference was revealed for adalimumab therapy. Significant risk factors for therapy ineffectiveness were the following: high body mass index (BMI) at the time of GEBT onset, aggravated family history, and prior use of one or several subsequent GEBT lines. **Conclusion.** The therapy survivability is inevitably declining over time. The best results were noted in bio-naive patients treated with ustekinumab that allows us to recommend it as the first-line drug in children with severe and moderate forms of psoriasis.

Keywords: psoriasis, children, survivability, genetically engineered biological therapy, ustekinumab, adalimumab, etanercept, bio-naive

For citation: Ivanov Roman A., Murashkin Nikolay N. Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):451–458. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2323

с бляшечным псориазом, наличием противопоказаний к препарату у конкретного пациента и возможностью обеспечения препаратом для продолжения терапии по месту жительства. При этом на момент проведения исследования (извлечения данных из медицинской документации) адалимумаб был официально разрешен по показанию «вульгарный псориаз» с возраста 4 лет, этанерцепт — с 6 лет, а устекинумаб — с 12 лет. Все препараты вводились подкожно, дозировка и режим введения устанавливались согласно официальным инструкциям. Так, адалимумаб вводился в дозировке 0,8 мг/кг (максимум 40 мг) в следующем режиме: 0, 1, 2-я нед (инициация), а затем каждые 2 нед; этанерцепт вводился в дозировке 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) каждую неделю; а устекинумаб — в дозировке 0,75 мг/кг (при массе тела < 60 кг) или в дозировке 45 мг (при массе тела от ≥ 60 до ≤ 100 кг) в режиме 0-я, 4-я нед (инициация), а затем каждые 12 нед.

Все пациенты, включенные в исследование, имели повторные госпитализации за период с марта 2015 по апрель 2020 г., временной интервал между госпитализациями составлял от 3 до 7 мес, что позволило отследить динамику показателя PASI, зарегистрировать возникновение нежелательных явлений и установить развитие первичной/вторичной неэффективности ГИБП.

Критерии не включения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Выживаемость ГИБП в группах больных, получавших адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб, оценивали в месяцах. Выживаемостью считали период времени с момента начала применения ГИБП до его отмены в результате наступления первичной неэффективности (Δ PASI менее 50% через 16 нед после начала терапии и Δ PASI менее 75% через 32 нед после начала терапии), вторичной неэффективности (снижение или потеря достигнутого эффекта на 50% от первичного клинического ответа с течением времени) или развития побочных эффектов [10]. Для остальных случаев назначения ГИБП (без отмены препарата) конечной точкой периода отслеживания служила дата последней имеющейся госпитализации пациента в медицинской документации. В случае отмены ГИБП в результате развития побочных эффектов из медицинской документации извлекалась информация о конкретной причине.

Динамика индекса PASI (Δ PASI) до и после лечения рассчитывалась по следующей формуле: $[(\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}) / \text{PASI до лечения}] \times 100\%$ [11].

Переменные (модификаторы эффекта)

В числе потенциальных предикторов выживаемости ГИБП анализировали:

- применение ГИБП в анамнезе: пациенты, уже получавшие предшествующее лечение ГИБП (с указанием линии терапии — второй или третий по счету получаемый биологический препарат, что соответствует второй или третьей линии терапии), в сравнении с теми, кто до этого никогда не применял ГИБП (биоанальные, получающие в данном случае препарат первой линии терапии);
- отягощенный по псориазу семейный анамнез;
- индекс массы тела (ИМТ) на момент начала применения ГИБП;
- длительность псориаза;

- возраст на момент начала применения ГИБП;
- пол пациента.

Выбор переменных был обусловлен наличием вышеуказанной информации в медицинской документации включенных в исследование пациентов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер необходимой выборки предварительно не определяли.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводился с использованием SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Выживаемость биологической терапии определялась методом Каплана–Мейера с оценкой значимости различий с помощью логрангового критерия. Значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска, определялись методом многофакторной регрессии Кокса. Тест Колмогорова–Смирнова использовался для проверки нормальности распределения всех количественных признаков. Сравнение выборок осуществлялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа для независимых групп (One-way ANalysis Of VAriance; ANOVA). Критерий χ^2 Пирсона использовался для проверки значимости связи между двумя качественными признаками (анализ таблиц сопряженности). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все данные пациентов были анонимизированы, доступ к исходным табличным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеет исследовательская группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Процесс формирования выборки, отслеживание исходов и дизайн исследования представлены в виде блок-схемы (рис. 1).

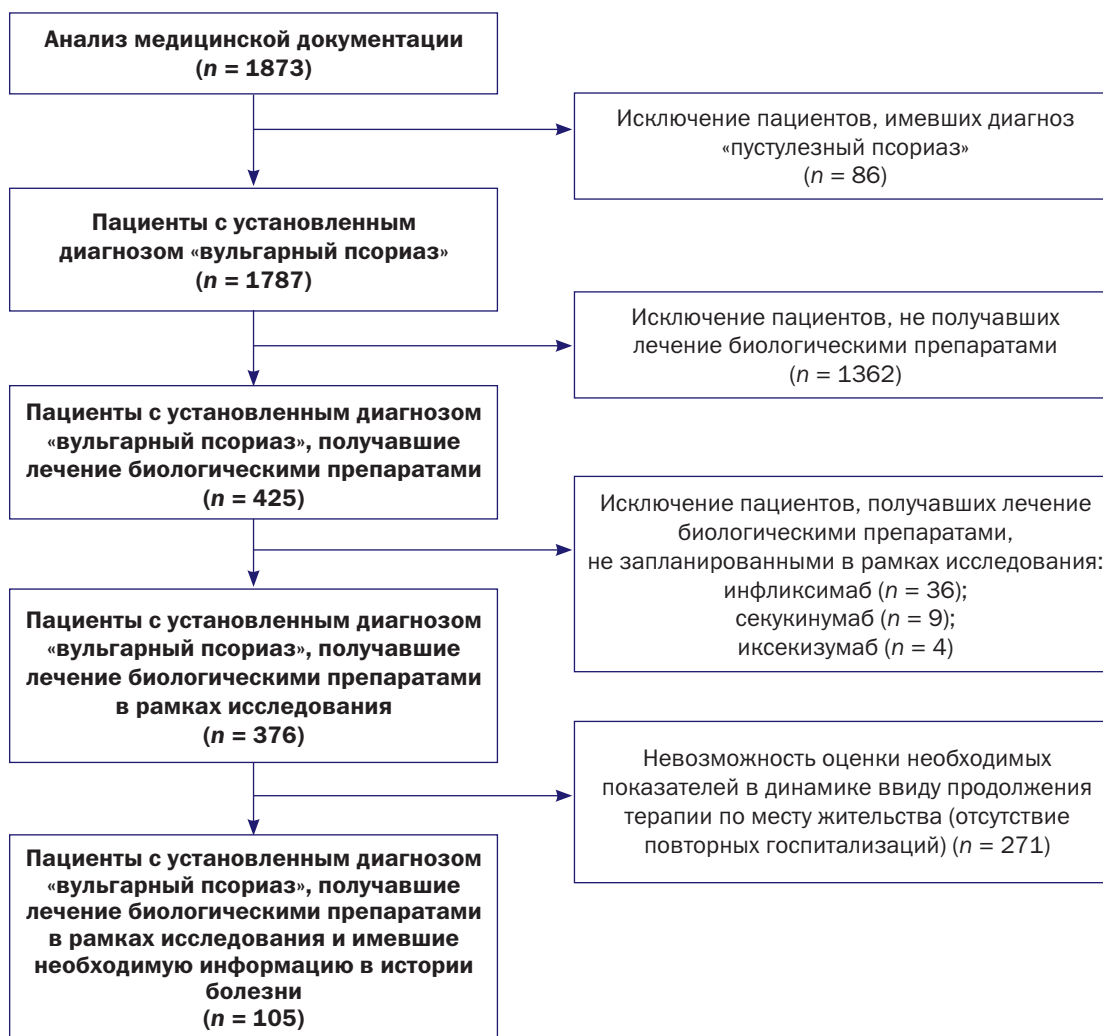
В ходе исследования было проанализировано 1873 истории болезни. Из-за несоответствия диагнозу было исключено 86 историй болезни (все — дети с диагнозом «пустулезный псориаз»). Отсутствие использования в терапии псориаза ГИБП исключило еще 1362 истории, применение в терапии псориаза других ГИБП — 49 (инфликсимаб — 36, секукинумаб — 9, иксекизумаб — 4), отсутствие необходимых данных о ключевых показателях исследования — 271 (индекс PASI — 168, длительность псориаза — 46, ИМТ — 34, семейный анамнез по псориазу — 23). В итоге в исследование были включены данные 105 больных с вульгарным псориазом.

Характеристики групп исследования

Из числа больных, данные которых были включены в исследование, адалимумаб был назначен в 22 случаях, этанерцепт — в 36, устекинумаб — в 47. Все количественные признаки в сравниваемых группах имели нормальное распределение. Сравнимые группы были однородны по полу, длительности болезни, наличию отягощенного семейного анамнеза и ИМТ (табл. 1). ГИБП, наиболее часто используемым в качестве первой линии терапии (ГИБП, применяемым в первую очередь при лечении больного), был этанерцепт, тогда как препаратом выбора в качестве второй и третьей линии терапии был устекинумаб. Стоит отметить, что устекинумаб был единственным препаратом, используемым в качестве препарата третьей линии терапии. В целом наибольшее число случаев инициации ГИБП у биоанальных пациентов

Рис. 1. Схема формирования выборки исследования

Fig. 1. Study sampling scheme



Примечание. PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index); ИМТ — индекс массы тела.
Note. PASI — psoriasis area and severity index; ИМТ — body mass index.

также приходилось на этанерцепт, а у пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, наиболее распространенным было назначение устекинумаба.

Основные результаты исследования

Причины отмены терапии ГИБП

В табл. 2 отражены данные о причинах отмены биологической терапии в различных группах пациентов.

В 26 случаях терапия первоначально выбранным ГИБП была прекращена по таким причинам, как первичная неэффективность, потеря эффективности препарата со временем и развитие нежелательных явлений. Доля пациентов, у которых была отменена терапия биологическим агентом в связи с вышеперечисленными причинами, в группе применения адалимумаба составила 27%, в группе этанерцепта — 47%, а в группе устекинумаба — 6%.

Больше всего случаев потери эффективности и отсутствия первичного эффекта было в группе, получавшей терапию препаратом этанерцепт. Развитие нежелательных явлений было более характерно в группах применения ингибиторов TNF-α (адалимумаб и этанерцепт), где были отмечены единичные случаи дебюта туберкулеза, однако стоит отметить, что эти пациенты до назначения им био-

логической терапии длительно находились на лечении такими системными иммуносупрессивными средствами, как метотрексат и циклоспорин. В результате в период применения адалимумаба у одного ребенка развился диссеминированный туберкулез легких, а у пациента, находившегося в группе применения этанерцепта, во время планового мониторингового обследования органов грудной клетки был обнаружен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной группы справа в фазе частичной кальцинации. В связи с чем после проведения курса специфической противотуберкулезной химиотерапии и достижения ремиссии заболевания эти пациенты были переведены на терапию препаратом устекинумаб (с динамическим наблюдением у фтизиатра). Обострений, как и случаев развития туберкулезной инфекции, на фоне терапии устекинумабом зарегистрировано не было.

Показатель выживаемости биологической терапии

Общие показатели выживаемости терапии различными биологическими препаратами в месяцах представлены на рис. 2.

Было обнаружено, что средняя выживаемость терапии в группе пациентов, получавших устекинумаб, составила $28,7 \pm 1,8$ мес (с 95% доверительным интервалом

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

| Показатели* | Группа № 1 адалимумаб (n = 22) | Группа № 2 этанерцепт (n = 36) | Группа № 3 устекинумаб (n = 47) | p |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Возраст, годы | 9,9 ± 3,4 | 11,3 ± 3,8 | 14,1 ± 2,4 | < 0,001 |
| Пол (мужской), абс. (%) | 10 (45%) | 20 (56%) | 28 (60%) | 0,545 |
| ИМТ, кг/м ² | 17,8 ± 6,3 | 19,6 ± 4,9 | 20,6 ± 4,3 | 0,097 |
| Отягощенный семейный анамнез, абс. (%) | 8 (36%) | 9 (25%) | 19 (40%) | 0,331 |
| Длительность болезни, годы | 7,5 ± 4,2 | 9,2 ± 4,1 | 9,2 ± 4,8 | 0,264 |
| PASI | 23,9 ± 11,3 | 19,7 ± 8,8 | 26,2 ± 10,5 | 0,016 |
| Линии терапии, абс.: • 1-я линия • 2-я линия • 3-я линия | 19 3 0 | 33 3 0 | 32 12 3 | 0,061 |
| ГИБП впервые (бионаивные), абс. (%) | 19 (86%) | 33 (92%) | 32 (68%) | 0,020 |

Примечание. <*> — значения всех показателей приведены на момент начала применения (первого введения) каждого из ГИБП. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ИМТ — индекс массы тела; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index).

Note. <*> — values of all indicators are given at the moment of each GEBD onset (first administration). ГИБП — genetically engineered biologic drugs; ИМТ — body mass index; PASI — psoriasis area and severity index.

Таблица 2. Причины отмены биологической терапии**Table 2.** Reasons for cessation of biological therapy

| Причина отмены | Адалимумаб | Этанерцепт | Устекинумаб |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Отсутствие эффекта, абс. | 2 | 5 | 0 |
| Потеря эффективности, абс. | 1 | 10 | 2 |
| Нежелательные реакции, абс.: • частые респираторные инфекции • туберкулезная инфекция* • токсический гепатит** | 1 1 1 | 1 1 0 | 1 0 0 |

Примечание. <*> — включая случаи виража туберкулиновой пробы; <***> — включая случаи 3-кратного повышения активности печеночных трансаминаз.

Note. <*> — including cases of conversion of tubercular tests; <***> — including cases of three-fold increase in hepatic transaminase activity.

(ДИ) от 25,1 до 32,3), что статистически значимо дольше ($p < 0,001$), чем у пациентов в группах, получавших этанерцепт — $23,1 \pm 2,3$ мес (с 95% ДИ от 18,5 до 27,6) и адалимумаб — $18,4 \pm 1,9$ мес (с 95% ДИ от 14,6 до 22,2).

При проведении статистического анализа показателя выживаемость ГИБП в зависимости от предшествующего лечения биологическими препаратами были получены следующие данные (рис. 3).

В группе бионаивных пациентов показатель продолжительности терапии для устекинумаба составил $30,8 \pm 2,3$ мес (с 95% ДИ от 26,2 до 35,3), а для этанерцепта — $24,4 \pm 2,4$ мес (с 95% ДИ от 19,7 до 29,1) против $24,2 \pm 2,6$ мес (с 95% ДИ от 19,0 до 29,4) для устекинумаба и $8,3 \pm 3,7$ мес (с 95% ДИ от 0,9 до 15,7) для этанерцепта в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами (статистически значимые различия, $p < 0,001$).

При сравнении вышеуказанных показателей выживаемости терапии ГИБП в группах бионаивных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, получена статистически значимая разница в средней выживаемости терапии у этанерцепта и устекинумаба, тогда как в случае применения в терапии адалимумаба статистически значимой разницы установлено не было ($p = 0,406$): в группе бионаивных пациен-

тов показатель выживаемости составил $18,4 \pm 2,2$ мес (с 95% ДИ от 14,1 до 22,8), а в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, — $18,0 \pm 3,0$ мес (с 95% ДИ от 12,0 до 23,9).

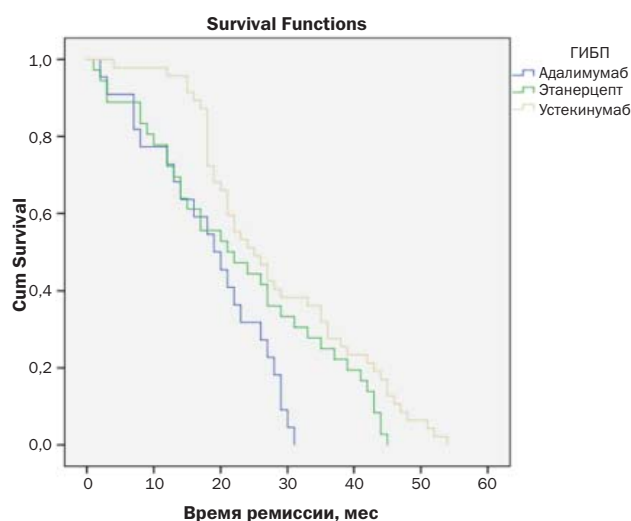
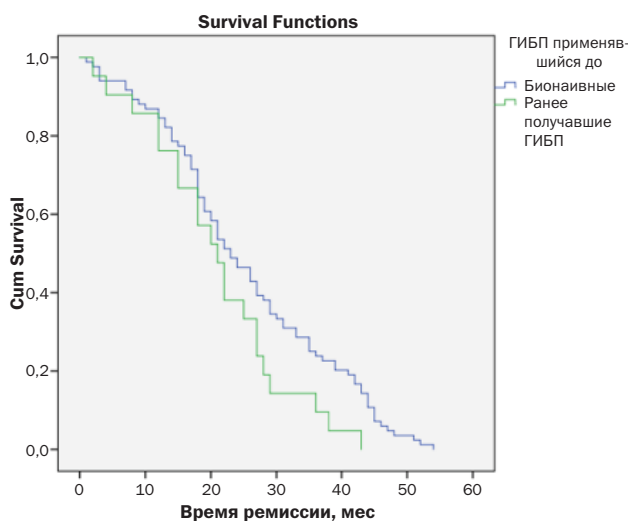
Рис. 2. Показатели выживаемости терапии ГИБП**Fig. 2.** Indicators of GEBT survivability

Рис. 3. Показатели выживаемости терапии в группах у биоинаивных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами

Fig. 3. Indicators of therapy survivability in groups of bio-naive patients and patients previously administrated with biological medications



Дополнительные результаты исследования

Определение значимых факторов риска наступления неэффективности биологической терапии

Методом многофакторной регрессии Кокса были определены факторы риска, влияющие на показатели выживаемости ГИБП (табл. 3).

Статистически значимым фактором, увеличивающим рост кумулятивного риска, оказался ИМТ на момент инициации терапии ГИБП. Тогда как факторы, снижающие рост кумулятивного риска, а значит, и увеличивающие показатель выживаемости терапии (с увеличением продолжительности эффективности ГИБП), были представлены неотягощенным семейным анамнезом и фактом отсутствия у пациента предшествующего лечения биологическими препаратами. Остальные показатели были статистически незначимыми.

Для наглядности были построены кривые кумулятивного риска наступления неэффективности биологической терапии (рис. 4, 5).

Так, кумулятивный риск был выше в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, и в группе применения адалимумаба.

С учетом влияния факторов риска были построены новые кривые выживаемости, более точно отражающие происходящие изменения показателя выживаемости биологической терапии (рис. 6, 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показатель выживаемости генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) со временем неуклонно снижается. Наилучший показатель выживаемости биологической терапии отмечен в группе биоинаивных пациентов, получавших препарат устекинумаб. Наиболее значимыми факторами, влияющими на рост кумулятивного риска наступления неэффективности биологической терапии, являются высокий ИМТ на момент инициации ГИБП, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий биологической терапии.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер и использование данных лишь медицинской документации. Для более значимых и достоверных результатов необходимо увеличение выборки (случаев назначения ГИБП), а также включение новых пациентов с дальнейшим проспективным наблюдением за ними. Кроме того, требуется расширить перечень возможных факторов риска (включить наличие коморбидных патологий, сопутствующую и предшествующую терапию различными иммуносупрессивными препаратами). Так, увеличение случаев использования ГИБП адалимумаб улучшило бы показатель выживаемости терапии данным препаратом, который в конечном счете превосходил бы этанерцепт. Анализ влияния назначения биологической терапии совместно с иммуносупрессивным препаратом метотрексат мог бы продемонстрировать уменьшение роста кумулятивного риска развития неэффективности биологической терапии и увеличение продолжительности использования ГИБП, тогда как при анализе влияния на показатель выживаемости коморбидных заболеваний (например, псориатического артрита), вероятнее всего, были бы получены прямо противоположные результаты.

Интерпретация результатов исследования

Общая выживаемость ГИБТ у детей со временем постепенно неуклонно снижается. Отмена ГИБП в дет-

Таблица 3. Оценка показателей кумулятивного риска развития неэффективности биологической терапии

Table 3. Estimation of cumulative risk indicators for biologic therapy ineffectiveness

| Факторы риска | В | HR | p | 95,0% ДИ для HR | |
|--------------------------------|-------|-------|------|-----------------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Возраст на момент инициации | -,030 | ,971 | ,561 | ,879 | 1,073 |
| ИМТ на момент инициации | ,047 | 1,048 | ,039 | ,991 | 1,108 |
| Семейный анамнез (не отягощен) | -,622 | ,537 | ,023 | ,314 | ,919 |
| Длительность болезни, лет | -,082 | ,921 | ,078 | ,867 | ,978 |
| Пол | ,305 | 1,357 | ,248 | ,809 | 2,275 |
| Биоинаивность пациента | -,787 | ,455 | ,033 | ,221 | ,938 |
| PASI на момент инициации | -,023 | ,977 | ,117 | ,949 | 1,006 |

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза; В — коэффициент корреляции Спирмена; HR — коэффициент риска (= 1 — не влияет на рост риска, < 1 — риск снижается, > 1 — риск увеличивается); p — уровень значимости (p < 0,05 — отношение статистически значимо, p > 0,05 — статистически незначимо); ДИ — доверительный интервал.

Note. ИМТ — body mass index; PASI — psoriasis area and severity index; В — Spearman correlation coefficient; HR — hazard ratio (= 1 — does not affect risk growth, < 1 — risk decrease, > 1 — risk increases); p — significance value (p < 0,05 — ratio is statistically significant, p > 0,05 — statistically insignificant); ДИ — confidence interval.

Рис. 4. Кривые кумулятивного риска развития неэффективности ГИБП
Fig. 4. Cumulative risk curves for GEBD ineffectiveness

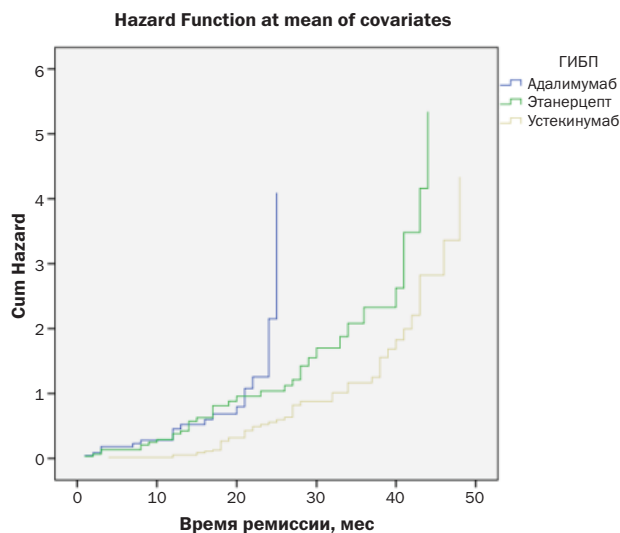
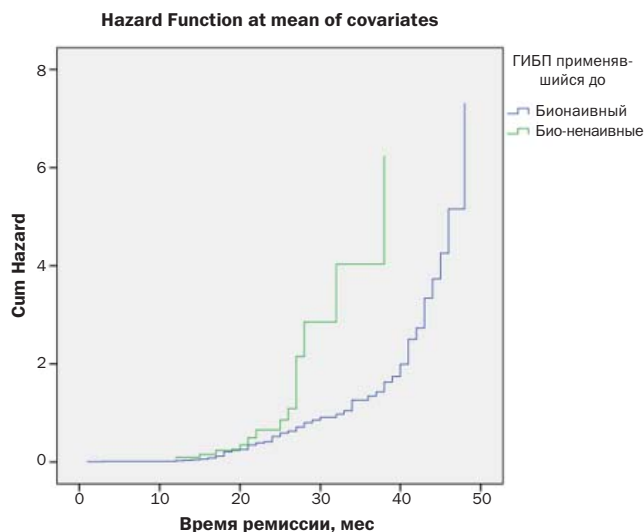


Рис. 5. Кривые кумулятивного риска развития неэффективности биологической терапии у биоинавных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами
Fig. 5. Cumulative risk curves for GEBT ineffectiveness in bio-naive patients and patients previously administrated with biological medications



ском возрасте в основном была связана с прогрессирующей потерей эффективности (13 случаев из 105). При этом следует отметить, что больше всего случаев потери эффективности приходилось на группу пациентов, применяющих этанерцепт (10 наблюдений). В целом у всех рассмотренных ГИБП отмечается благоприятный профиль безопасности, поскольку из 105 пациентов только у троих, получавших в качестве ГИБП ингибиторы TNF- α , развились серьезные нежелательные явления в виде токсического гепатита (1 пациент в группе применения адалимумаба) и туберкулезной инфекции (1 пациент в группе применения адалимумаба и 1 пациент в группе этанерцепта). Нежелательные явления в виде развития частых инфекций органов верхних дыхательных путей, послужившие причиной отмены ГИБП, наблюдались с одинаковой частотой.

После анализа полученных статистических данных можно сделать вывод, что лучшие показатели выжива-

емости биологической терапии наблюдаются в группе пациентов, получающих препарат устекинумаб (Стелара, Johnson & Johnson, США). Это связано как с более продолжительным периодом приема препарата и длительностью сохраняющейся на этом фоне эффективностью лечения, так и с более благоприятным профилем безопасности устекинумаба по сравнению с ингибиторами TNF- α . Более того, ни в одном из 44 случаев применения устекинумаба не было зарегистрировано первичного отсутствия эффекта. При дополнительном анализе показателя выживаемости в зависимости от биоинавности пациентов или получения ими предшествующей биологической терапии была также отмечена большая средняя продолжительность терапии при использовании препарата устекинумаб в обоих случаях. Однако лучшие

Рис. 6. Показатели выживаемости терапии ГИБП с учетом влияния факторов риска
Fig. 6. Indicators of GEBT survivability considering the impact of risk factors

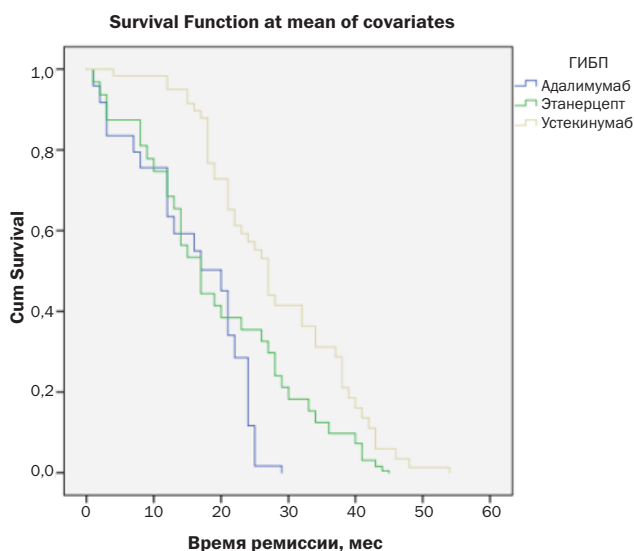
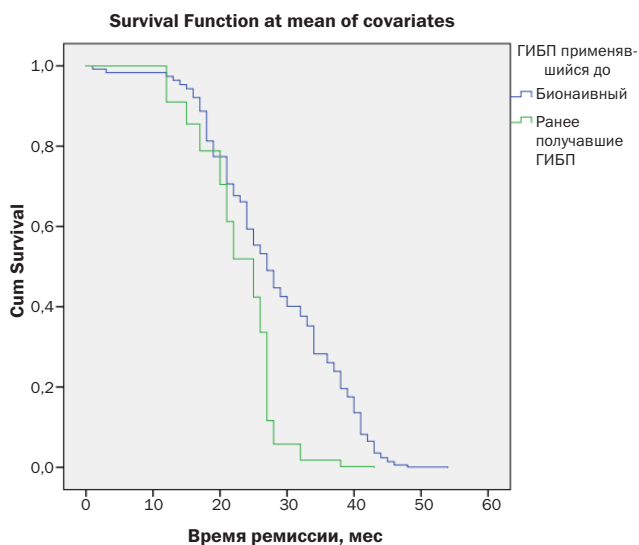


Рис. 7. Показатели выживаемости терапии в группах у биоинавных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, с учетом влияния факторов риска
Fig. 7. Indicators of therapy survivability in groups of bio-naive patients and patients previously administrated with biological medications considering the impact of risk factors



результаты достигались при использовании устекинумаба в качестве препарата первой линии терапии (у бионаивных пациентов) по сравнению с ингибиторами TNF- α . Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе бионаивных пациентов показатель продолжительности терапии биологическими препаратами выше в сравнении с группой пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, а значит, у таких пациентов наблюдается более длительное сохранение эффективности лечения.

Исходя из результатов исследования, можно с уверенностью сделать вывод, что немаловажное значение имеет выявление предикторов отмены биологической терапии и изучение их влияния на показатель выживаемости в целом. Отрицательными предикторами выживаемости биологической терапии оказались отягощенный семейный анамнез, факт применения в терапии нескольких ГИБП, а также высокий ИМТ на момент инициации ГИБП — чем выше ИМТ в момент инициации, тем быстрее и больше происходит нарастание кумулятивного риска, приводящего к развитию неэффективности биологической терапии, а значит, и ведущего к уменьшению показателя выживаемости. Также при сравнительной оценке ГИБП было установлено, что в группе детей, получавших устекинумаб, кумулятивный риск развития неэффективности ГИБП значительно меньше, а его накопление в процессе лечения происходит намного медленнее по сравнению с пациентами, получавшими адалимумаб и этанерцепт. Это утверждение справедливо и для бионаивных пациентов в сравнении с лицами, получавшими предшествующее лечение биологическими препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что общая выживаемость ГИБП у детей со временем неуклонно снижается, а отмена ГИБП в детском возрасте в основном связана с прогрессирующей потерей эффективности. На основании полученных результатов можно сделать вывод о наилучших показателях выживаемости терапии в группе бионаивных пациентов, получавших устекинумаб, что позволяет на современном этапе рекомендовать его в качестве

препарата первой линии биологической терапии у детей в лечении тяжелых и среднетяжелых форм вульгарного псориаза. Значимыми факторами 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, что также, вероятнее всего, может быть решено с помощью назначения в качестве первой линии терапии препарата с наибольшей продолжительностью сохранения ответа на терапию (устекинумаб).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Johnson & Johnson.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Johnson & Johnson.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Р.А. Иванов подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

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

Roman A. Ivanov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Europ Acad Dermatol Venereol.* 2016;31(2):205–212. doi:10.1111/jdv.13854
2. Murzina E. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *OAJBS.* 2020;1(5):207–209. doi: 10.38125/OAJBS.000147
3. 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
4. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537–1541. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537
5. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2019. — Т. 95. — № 4. — С. 8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(4):8–23. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
6. Torrello A. The use of biologics for childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1816–1816. doi: 10.1111/jdv.15855
7. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44–47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
8. Phan C, Beauchet A, Burztein A-C, et al. Biological treatments for paediatric psoriasis: A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1984–1992. doi: 10.1111/jdv.15579
9. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology.* 2008;216(4):366–372. doi: 10.1159/000119415
10. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* — 2015. — Т. 18. — № 6. — С. 32–38. [Sokolovskiy EV, Kruglova LS, Ponich ES. The flaws of total systems therapy with biological preparations in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney).* 2015;18(6):32–38. (In Russ).]
11. Лесная И.Н., Фриго Н.В., Каганова Н.Л. и др. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2010. — Т. 86. — № 1. — С. 57–66. [Lesnaya IN, Frigo NV, Kaganova NL, et al. Molecular markers in forecasting the clinical efficacy of infliximab in psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2010;86(1):57–66. (In Russ).] doi: 10.25208/vdv827