Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Р.А. Иванов<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

# Вопросы выживаемости генно-инженерной биологической терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом: ретроспективно-проспективное обсервационное исследование

**Обоснование.** Нерациональный подбор генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) приводит к ее неэффективности и ранней отмене, утяжеляя течение псориаза и ухудшая качество жизни пациента, что имеет негативные социально-экономические последствия, связанные с затратами на инициацию и обеспечение пациента новым биологическим агентом. В настоящее время отсутствуют четко сформированные стратегии и унифицированные протоколы по терапевтической тактике в отношении выбора и переключения биологических препаратов у детей, страдающих псориазом, что требует проведения исследований, направленных на изучение выживаемости ГИБТ, для выработки научно обоснованных рекомендаций с высокой доказательной базой. **Цель исследования** — изучение показателя выживаемости и определение значимых предикторов наступления неэффективности ГИБТ. **Методы.** Проведено ретроспективно-проспективное обсервационное исследование, в которое включали пациентов в возрасте от 4 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом, получавших ранее или нуждающихся в назначении ГИБТ. Проанализированы данные пациентов за 8-летний период (с 2015 по 2023 г.). Наблюдение производилось от момента инициации до отмены ГИБТ, в случаях, когда исходы были неизвестны, применялись модель переноса последнего наблюдения и цензурирование данных. Анализ выживаемости терапии проводился методом Каплана–Мейера с построением кривых, оценка межгрупповых различий осуществлялась с помощью логарифмического рангового теста. Выявление значимых предикторов отмены ГИБТ проводилось методом многофакторной регрессии Кокса. **Результаты.** Было отобрано 430 случаев получения ГИБТ у пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом. Самая высокая выживаемость ГИБТ была получена для устекинумаба (54,9 мес), наиболее низкая — для этанерцепта (26,7 мес). Значения выживаемости адалимумаба (33,9 мес) и секукинумаба (34,5 мес) статистически значимо не отличались между собой ( $p = 0,387$ ) и занимали промежуточное положение. Установлены предикторы ранней отмены ГИБТ: наличиеотягощенного семейного анамнеза ( $HR = 3,861$ ;  $p = 0,006$ ); отсроченное назначение ГИБТ —  $> 2$  лет с момента установления диагноза ( $HR = 1,447$ ;  $p = 0,045$ ); длительное ( $> 6$  мес) предшествующее ГИБТ применение метотрексата ( $HR = 3,085$ ;  $p < 0,001$ ) или циклоспорина ( $HR = 4,538$ ;  $p < 0,001$ ); наличие у пациента коморбидных патологий в виде воспалительных заболеваний кишечника ( $HR = 4,938$ ;  $p = 0,001$ ), метаболического синдрома ( $HR = 3,947$ ;  $p < 0,001$ ) или псориатического артрита ( $HR = 2,337$ ;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** При псориазе у детей доказана нецелесообразность длительного иммуносупрессивного лечения небиологическими препаратами и необходимость раннего назначения ГИБТ. При наличии отягощенного семейного анамнеза и стажа болезни  $> 2$  лет с момента установления диагноза в качестве препаратов первой линии ГИБТ у детей рекомендованы устекинумаб или секукинумаб, применение которых также связано с большей продолжительностью лечения и меньшим риском развития нежелательных явлений при метаболическом синдроме. При активном течении болезни Крона предпочтительнее назначение адалимумаба с последующим возможным переключением на устекинумаб. Препаратом выбора при установленном пациенту диагнозе «псориатический артрит» является секукинумаб.

**Ключевые слова:** псориаз, дети, выживаемость, генно-инженерная биологическая терапия, коморбидные патологии

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Вопросы выживаемости генно-инженерной биологической терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом: ретроспективно-проспективное обсервационное исследование. Вестник РАМН. 2023;78(5):441–454. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12453>

## Обоснование

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием мультифакторной природы, вовлекающим в патологический процесс как кожу и ее придатки, так и ряд других органов и тканей [1], приводя, таким образом, к развитию коморбидных патологий, оказывающих значимое отрицательное влияние на состояние общего здоровья и качество жизни [2,

3]. В настоящее время, согласно эпидемиологическим данным мировой литературы, псориазом страдает приблизительно от 1 до 2% детского населения, при этом за последние 50 лет наблюдается увеличение показателя заболеваемости псориазом в детском возрасте более чем в 2 раза [4–6].

Пациенты детского возраста с распространенными, не поддающимися методам стандартной терапии высыпаниями и тяжелым течением заболевания, зачастую

осложненным наличием коморбидных патологий, нуждаются в назначении им на длительный срок эффективной терапии с благоприятным профилем безопасности [7]. Современным решением данной проблемы выступают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Использование биологической терапии позволяет даже в резистентных случаях заболевания добиться значимого снижения тяжести псориаза, вплоть до полного очищения кожного покрова от патологических высыпаний, а также снизить риск формирования коморбидных патологий и сопряженных с ними осложнений, развивающихся во взрослом возрасте [8–10]. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) назначается на продолжительное время, поскольку ее отмена даже при наступлении полной ремиссии заболевания сопряжена с возможным риском последующего обострения псориаза, связанного с его закономерным течением [7]. Вместе с тем назначение пациенту с псориазом любого из имеющихся в терапевтическом арсенале ГИБП со временем неизбежно сопровождается постепенной потерей его эффективности, что в конечном итоге приводит к необходимости замены биологического препарата [11, 12]. Кроме того, пациент может не ответить на индукционный курс биологического препарата или на фоне ГИБТ могут возникнуть серьезные нежелательные явления, что также требует отмены проводимого лечения и «переключения» пациента на другой биологический агент [13]. Однако каждая смена ГИБП приводит к снижению ожидаемой продолжительности эффективного лечения и имеет вы-

сокий риск более ранней отмены препарата, увеличивающийся пропорционально количеству назначенных пациенту линий терапии [11, 13].

В связи с этим возникает проблема выбора оптимального ГИБП в качестве первой и/или следующих линий терапии для каждого конкретного пациента исходя из его индивидуальных особенностей с целью достижения максимальной эффективности и продолжительности получения биологического лечения [14]. Нерациональный подбор ГИБТ не только приведет к ее неэффективности и ранней отмене, но и может усугубить течение псориаза и имеющихся коморбидных патологий, ухудшая общее состояние и качество жизни пациента, а также снижая эффективность и продолжительность ожидаемого лечения следующей линии биологической терапии. Данный факт также имеет негативные социально-экономические последствия, связанные с затратами на инициацию и обеспечение пациента новым ГИБП, особенно при частой смене биологических агентов. Несмотря на важность описанной проблемы в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют какие-либо клинические рекомендации и унифицированные протоколы по терапевтической тактике в отношении выбора и переключения биологических агентов у детей, страдающих псориазом [14, 15].

Возможное решение заключается в изучении показателя выживаемости и выявлении предикторов неэффективности биологической терапии у детей, страдающих псориазом, с помощью которых станет возможным обеспечение долгосрочного и более эффективного лече-

442

N.N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, R.A. Ivanov<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Biologic Drug Survival in Pediatric Psoriasis: A Retro-Pro prospective Observational Study

**Background.** Irrational selection of biological therapy leads to its inefficiency and early cancellation, aggravating the course of psoriasis and worsening the quality of life, which has negative socio-economic consequences associated with the cost of initiating and providing the patient with a new biological agent. Currently there are no clearly defined strategies and unified protocols for therapeutic tactics regarding the choice and switching of biological drugs in children with psoriasis, which requires research aimed at studying the survival of biological therapy in order to draw up evidence-based recommendations with a high evidence base. **Aims** — study aims to determine survival rate and significant predictors of biological therapy discontinuation. **Methods.** A retro-pro prospective observational study was conducted, which included patients with psoriasis vulgaris, aged 4 to 18 years, who had previously received or needed biological therapy. The data of patients over an 8-year period (from 2015 to 2023) were analyzed. Follow-up was performed from initiation to discontinuation of biological therapy, in cases where outcomes were unknown data was censored. Analysis of therapy survival was carried out using the Kaplan–Meier method with curve construction, the assessment of intergroup differences was carried out using a log rank test. Identification of significant predictors of biological therapy discontinuation was carried out using the Cox multivariate regression method. **Results.** 430 cases of biological therapy were selected from patients with psoriasis vulgaris aged 5 to 18 years. The highest survival rate of biological therapy was obtained for ustekinumab — 54.9 months, the lowest values — for etanercept (26.7 months). The survival values of adalimumab — 33.9 months and secukinumab — 34.5 months did not statistically significantly differ from each other ( $p = 0.387$ ). Predictors of early discontinuation of biological therapy were established: presence of a burdened family history ( $HR = 3.861, p = 0.006$ ); delayed prescription of biological therapy — > 2 years from the date of diagnosis ( $HR = 1.447, p = 0.045$ ); long-term (> 6 months) use of methotrexate ( $HR = 3.085, p < 0.001$ ) or cyclosporine ( $HR = 4.538, p < 0.001$ ) previous to the biological treatment; the presence of comorbidity (inflammatory bowel diseases ( $HR = 4.938, p = 0.001$ ), metabolic syndrome ( $HR = 3.947, p < 0.001$ ) or psoriatic arthritis ( $HR = 2.337, p < 0.001$ ). **Conclusions.** Proved the inexpediency of long-term immunosuppressive treatment with non-biological drugs and the need for early prescription of biological therapy. In the presence of a burdened family history and disease duration > 2 years since the diagnosis of psoriasis, ustekinumab or secukinumab are recommended as first-line biological therapy in children, the use of which is also associated with a longer duration of treatment and a lower risk of developing adverse events in patient with metabolic syndrome. In active Crohn's disease, adalimumab is most recommended, followed by a possible switch to ustekinumab. Secukinumab is the drug of choice for patients diagnosed with psoriatic arthritis.

**Keywords:** psoriasis, biologic, children, drug survival, comorbidity

**For citation:** Murashkin NN, Ivanov RA. Biologic Drug Survival in Pediatric Psoriasis: A Retro-Pro prospective Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):441–454. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12453>

ния за счет формирования принципов рационального планирования и прогнозирования отдаленных исходов биологического лечения у каждого пациента [11, 14, 16]. Понятие «выживаемость ГИБТ» включает в себя определение временного промежутка от инициации до отмены получаемой пациентом биологической терапии вне зависимости от причин, повлекших за собой прекращение лечения, таким образом, «выживаемость» представляет собой комплексный показатель эффективности и безопасности ГИБТ в условиях широкой клинической практики [16, 17]. Зарубежная и отечественная научная литература по данной проблематике содержит очень ограниченные и противоречивые данные низкой доказательной базы, при этом большинство исследований не учитывает множество индивидуальных особенностей пациентов детского возраста [11, 18]. Все сказанное подчеркивает актуальность проведения дополнительных исследований по данной теме с целью как подтверждения уже имеющихся сведений, так и получения дополнительной информации, в том числе касающейся расширения понимания влияния различных факторов риска на показатель выживаемости ГИБТ, что позволит разработать и оптимизировать терапевтические алгоритмы назначения и переклассификации ГИБП у детей с псориазом.

**Цель исследования** — изучение показателя выживаемости и определение значимых предикторов наступления неэффективности биологической терапии с формированием рекомендаций для оптимизации терапевтической тактики выбора биологических агентов у детей, страдающих псориазом.

## Методы

### Дизайн исследования

Работа была выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного обсервационного исследования. В исследование включали пациентов в возрасте от 4 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом (код по МКБ-10 — L40.0), вне зависимости от половой принадлежности, получавших ранее или нуждающихся в назначении ГИБТ. Материалы, используемые в исследовании, датированы временным периодом с марта 2015 по март 2023 г.

### Критерии соответствия

Для отбора случаев получения ГИБТ из ретроспективных данных были сформированы следующие критерии соответствия:

- использование в терапии псориаза следующих ГИБП: этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб;
- количество визитов/госпитализаций в течение 1 года должно быть  $\geq 2$ ;
- наличие достаточной информации о пациенте из имеющейся медицинской документации для полноты отслеживания возможных исходов терапии и состояния общего здоровья;
- наличие задокументированных значений индекса площади и тяжести псориазических поражений (psoriasis area severity index, PASI) на момент инициации терапии и в динамике.

Ретроспективные данные пациента не использовались для формирования исследуемой выборки и последующего статистического анализа в случае наличия в медицинской документации следующих критериев:

- установленный диагноз генерализованного пустулезного псориаза тип Цумбуша (изолированная форма), не являющегося осложнением бляшечной формы вульгарного псориаза (исключение составляют случаи ятрогенного характера и развитие локализованных пустулезных высыпаний на фоне течения бляшечной формы вульгарного псориаза);

• несоблюдение пациентом предписанного лечащим врачом режима введения, указание на большие временные промежутки между плановыми инъекциями ГИБП, превышающие допустимые временные интервалы, указанные в инструкции.

**Критерии включения пациентов** в проспективную часть исследования:

- пациент является кандидатом на инициацию биологической терапии:
  - степень тяжести псориаза по индексу PASI  $> 10$  баллов (тяжелое течение);
  - заболевание плохо контролируется наружной терапией;
  - имеются функциональные расстройства, сопровождающиеся значимым ухудшением качества жизни;
  - наличие сопутствующего псориазического артрита (ПсА);
- пациент рассматривался на назначение одного из следующих ГИБП, одобренных в рамках протокола проводимого исследования, — этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб;
- пациент (достигший возраста 15 лет) и/или законный представитель пациента подписали добровольное информированное согласие для участия в исследовании и обработки персональных данных.

**Критерии не включения пациентов** в проспективную часть исследования:

- наличие тяжелых сопутствующих патологий различных органов и систем органов, а также иммунодефицитных состояний, психиатрических, гематологических, онкологических или дерматологических заболеваний, которые являются противопоказанием к назначению одобренных в рамках протокола исследования ГИБП или могут затруднить интерпретацию клинических данных;
- наличие у пациента признаков хронической персистирующей или острой инфекции бактериальной, грибковой или вирусной этиологии;
- невозможность соблюдения пациентом режима лечения назначенным биологическим препаратом и определенного графика визитов для периодического обследования;
- наличие или подозрение на возможное неблагоприятное лекарственное взаимодействие между жизненно необходимой пациенту терапией с препаратами, применяемыми в рамках проводимого исследования.

**Критерии исключения пациента** из проспективной части исследования с последующим удалением данных из статистического анализа:

- нарушение пациентом протокола исследования и/или режима лечения;
- развитие аллергической реакции, непереносимость компонентов применяемого в рамках исследования биологического препарата;
- добровольное желание пациента или его законного представителя завершить участие в исследовании.

Перед включением в проспективную часть исследования пациенту и его законному представителю подробно разъяснялись возможные риски (исходя из информации, указанной в инструкции к назначаемому ГИБП), также

обговаривались основные положения протокола проводимого исследования. После ответа на все интересующие вопросы подписывалось добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также сбор и использование обезличенных персональных данных для проведения статистического анализа с последующей публикацией полученных результатов в научно-исследовательских работах. Данные пациентов, полученные ретроспективно, также подвергались процессу анонимизации с целью предотвращения идентификации личности.

### **Условия проведения**

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации, ведение пациентов и сбор необходимых данных осуществлялись на базе НИИ детской дерматологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

### **Продолжительность исследования**

Исследование включало ретроспективные и проспективные данные наблюдения за пациентами, полученные за 8-летний период (с 2015 по 2023 г.). Наблюдение за пациентом проводилось от момента инициации до отмены ГИБП, не было установлено конкретных временных рамок продолжительности периода включения, обязательным условием являлось периодическое наблюдение за пациентом или получение сведений о состоянии (общего здоровья и патологического процесса — тяжести вульгарного псориаза) каждые 3–6 мес для отслеживания исходов ГИБТ.

### **Описание медицинского вмешательства**

Проводился индивидуальный подбор наиболее соответствующего нуждам и особенностям пациента биологического агента. Процесс формирования основных исследуемых групп осуществлялся по получаемому пациентом ГИБП.

Режим инициации и поддерживающей терапии с назначением необходимой дозировки препаратов во всех случаях соответствовал инструкции используемого ГИБП и действующим клиническим рекомендациям, соблюдались указания по коррекции режима введения и дозировки в соответствии с массой тела пациента или наличием коморбидных заболеваний (таких как ПсА, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)). Условиями для отмены ГИБТ являлись следующие причины: развитие эффекта «ускользания» (вторичная неэффективность, развитие обострения на фоне получения ГИБТ), наступление серьезного нежелательного явления, требующего прекращения биологического лечения, а также установление факта первичной неэффективности терапии.

### **Исходы исследования**

**Основной исход исследования** — момент отмены ГИБП.

**Дополнительные исходы исследования.** Случаи ГИБТ, исходы которой были неизвестны, также заносились в базу данных согласно количеству месяцев, рассчитанных от даты инициации биологического агента до даты последней имеющейся датированной медицинской документации, указывающей на результаты терапии у данного пациента за определенный промежуток времени (модель переноса последнего наблюдения). В иных ситу-

ациях данные считались цензурированными, в том числе при продолжении получения пациентом биологической терапии, когда исход в виде отмены терапии еще не наступил (правостороннее цензурирование).

### **Анализ в подгруппах**

Для формирования подгрупп использованы следующие критерии:

- половая принадлежность;
- биологическая наивность;
- своевременность назначения ГИБТ;
- наличие отягощенного семейного анамнеза;
- наличие коморбидных патологий;
- ранее получаемое небиологическое лечение.

### **Методы регистрации исходов**

Показатель выживаемости ГИБТ измерялся в месяцах и определялся как промежуток времени от первого введения препарата до момента отмены. Обострение псориаза как проявление потери эффективности ГИБТ устанавливалось, когда значения индекса PASI составляли  $\geq 50\%$  от его исходного значения, зафиксированного в момент инициации терапии, после ранее установленного улучшения. Первичная неэффективность проводимой ГИБТ устанавливалась при недостижении пациентом снижения значений показателя индекса PASI  $\geq 50\%$  в течение 12 нед лечения. Расчет и интерпретация индекса PASI проводились согласно установленным нормам для клинических исследований [19, 20]. Ретроспективные данные получали путем выкопировки необходимых сведений из электронных историй болезни, персональных карт динамического наблюдения за пациентами и другой имеющейся медицинской документации.

### **Этическая экспертиза**

Исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом (от 3 ноября 2020 г. № 04-2/2020) Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации.

### **Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ данных с визуализацией результатов проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics v. 23 (IBM, США). Описание количественных показателей осуществлялось с помощью приведения значений медианы и интерквартильного размаха. Сравнение количественных признаков между несколькими независимыми выборками (тремя и более) проводилось путем вычисления  $H$ -критерия Краскела–Уоллиса. Показатель выживаемости ГИБТ указывался при помощи значений медианы и среднего ожидаемого времени получения биологического препарата с указанием 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Медианой ( $Me$ ) выживаемости считалось время, за которое кумулятивная выживаемость достигает 50%. Качественные признаки были представлены в виде значения абсолютного количества с указанием процента от общего числа. Сравнение качественных признаков выполнялось с помощью построения таблиц сопряженности и расчета критерия  $\chi^2$  Пирсона. Продолжительность получения ГИБТ устанавливалась с помощью анализа выживаемости Каплана–Мейера с графическим отображением результатов посредством построения

кривых, оценка межгрупповых различий осуществлялась с помощью логарифмического рангового теста. Выявление значимых предикторов отмены ГИБТ проводилось методом многофакторной регрессии Кокса с приведением полученных значений отношения рисков (hazard ratio, HR). Результаты проводимого статистического анализа считались значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Всего в исследование было отобрано 430 случаев получения ГИБТ у пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом, из них 314 случаев было установлено в ходе ретроспективной части исследования, а 116 — в ходе проспективного наблюдения (рис. 1). Клинико-статистическая характеристика выделенных групп по получаемой ГИБП представлена в табл. 1.

Сформированные группы были однородны по половому признаку, частоте наличия у пациентов отягощенного семейного анамнеза, тяжести течения заболевания по индексу PASI и частоте наличия таких коморбидных патологий, как ВЗК (болезнь Крона, неспецифический

язвенный колит), метаболический синдром (МС) и сочетание МС с ПсА. Статистически значимые отличия между группами наблюдались при сравнении количества био-наивных (ранее не получавших ГИБТ) пациентов и числа наблюдений, связанных с ранним назначением ГИБТ (< 2 лет с момента установления диагноза «вульгарный псориаз» до назначения первого биологического агента). Кроме того, изучаемые группы статистически значимо различались по частоте наличия у пациентов установленного диагноза ПсА.

Оценка ранее получаемой пациентом небиологической терапии в зависимости от получаемой ГИБП представлена в табл. 2.

Между исследуемыми группами не было установлено статистически значимой разницы частоты получения каждого из системных препаратов, относящихся к небиологическому лечению псориаза.

Интересные результаты были получены после оценки причин отмены проводимого биологического лечения (табл. 3).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между выделенными группами ГИБТ, более высокая частота случаев отмены ГИБТ по всем трем причинам была характерна для биологических агентов из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  (адалимумаб и этанерцепт) по срав-



Рис. 1. Блок-схема процесса отбора случаев получения генно-инженерной биологической терапии

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

**Таблица 1.** Клинико-статистическая характеристика исследуемых групп в зависимости от получаемой биологической терапии

Параметр	Этанерцепт (n = 111)	Адалимумаб (n = 122)	Устекинумаб (n = 116)	Секукинумаб (n = 81)	Критерии
Пол (мужской), абс. (%)	64 (57,7)	67 (54,9)	67 (57,8)	46 (56,8)	$\chi^2 = 0,252$ $p = 0,968$
Отягощенный анамнез, абс. (%)	53 (47,7)	64 (52,5)	65 (56,0)	50 (61,7)	$\chi^2 = 4,003$ $p = 0,261$
Биологическая наивность, абс. (%)	95 (85,6)	69 (56,6)	42 (36,2)	29 (35,8)	$\chi^2 = 70,571$ $p < 0,001$
Ранняя инициация ГИБТ, абс. (%)	53 (47,7)	50 (41,0)	38 (32,8)	23 (28,4)	$\chi^2 = 9,445$ $p = 0,023$
Индекс PASI (инициация), баллы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	14,3 [12,2; 16,9]	13,1 [11,1; 15,9]	13,9 [12,4; 16,1]	13,3 [11,7; 14,9]	$\chi^2 = 6,652$ $p = 0,084$
Метаболический синдром, абс. (%)	7 (6,3)	6 (4,9)	15 (12,9)	10 (12,3)	$\chi^2 = 6,859$ $p = 0,076$
ПсА, абс. (%)	21 (18,9)	31 (25,4)	19 (16,3)	43 (53,1)	$\chi^2 = 38,833$ $p < 0,001$
ВЗК, абс. (%)	—	17 (13,9)	12 (10,3)	—	$\chi^2 = 0,716$ $p = 0,397$
ПсА + МС, абс. (%)	3 (2,7)	3 (2,4)	2 (1,7)	4 (4,9)	$\chi^2 = 1,916$ $p = 0,589$

*Примечание.* ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ПсА — псориазический артрит; МС — метаболический синдром.

**Таблица 2.** Распределение случаев в зависимости от ранее получаемой небиологической терапии с учетом назначенного биологического агента

Ранее получаемая небиологическая терапия	Этанерцепт (n = 111)	Адалимумаб (n = 122)	Устекинумаб (n = 116)	Секукинумаб (n = 81)	Критерии
Отсутствовала, абс. (%)	68 (61,3)	80 (65,6)	86 (74,1)	58 (71,6)	$\chi^2 = 5,129$ $p = 0,162$
Метотрексат < 6 мес, абс. (%)	12 (10,8)	6 (4,9)	5 (4,3)	3 (3,7)	$\chi^2 = 6,106$ $p = 0,106$
Метотрексат > 6 мес, абс. (%)	7 (6,3)	14 (11,5)	10 (8,6)	11 (13,6)	$\chi^2 = 3,421$ $p = 0,331$
Циклоспорин < 6 мес, абс. (%)	3 (2,7)	1 (0,8)	—	2 (2,5)	$\chi^2 = 1,281$ $p = 0,527$
Циклоспорин > 6 мес, абс. (%)	11 (9,9)	4 (3,3)	6 (5,2)	6 (7,4)	$\chi^2 = 4,769$ $p = 0,189$
Ацитретин < 6 мес, абс. (%)	4 (3,6)	4 (3,3)	1 (0,9)	—	$\chi^2 = 2,062$ $p = 0,356$
Ацитретин > 6 мес, абс. (%)	6 (5,4)	4 (3,3)	2 (1,7)	1 (1,2)	$\chi^2 = 3,727$ $p = 0,292$
Сульфасалазин < 6 мес, абс. (%)	—	2 (1,6)	1 (0,9)	—	$\chi^2 = 0,001$ $p = 0,964$
Сульфасалазин > 6 мес, абс. (%)	—	7 (5,7)	5 (4,3)	—	$\chi^2 = 0,042$ $p = 0,836$

нению с ингибиторами IL-12/23 (устекинумаб) и IL-17 (секукинумаб). Стоит также отметить, что ГИБТ не была отменена в 232 (53,9%) случаях из 430, при этом 39 (35,1%) случаев наблюдались в группе терапии этанерцептом, 59 (48,4%) — адалимумабом, 81 (69,8%) — устекинумабом и 53 (65,4%) — секукинумабом.

**Основные результаты исследования**

Расчет показателя выживаемости ГИБТ на основании полученных в ходе исследования данных продемонстрировал статистически значимую ( $p < 0,001$ ) более высокую продолжительность среднего ожидаемого времени получения биологической терапии в случае применения

**Таблица 3.** Частота случаев отмены генно-инженерной биологической терапии по соответствующим причинам в зависимости от получаемого биологического агента

Причина отмены ГИБТ	Этанерцепт (n = 72)	Адалимумаб (n = 63)	Устекинумаб (n = 35)	Секукинумаб (n = 28)	Критерии
Первичная неэффективность, абс. (%)	13 (11,7)	8 (6,6)	3 (2,6)	1 (1,2)	$\chi^2 = 4,526$ $p = 0,209$
Вторичная неэффективность, абс. (%)	51 (45,9)	45 (36,9)	30 (25,9)	25 (30,9)	$\chi^2 = 6,336$ $p = 0,096$
Развитие нежелательных явлений, абс. (%)	8 (7,2)	10 (8,2)	2 (1,7)	2 (2,5)	$\chi^2 = 2,925$ $p = 0,403$

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

устекинумаба — 54,9 мес (*Me* — 58,0; 95%-й ДИ: 50,2; 59,6) по сравнению с другими изучаемыми в рамках исследования ГИБП (рис. 2).

Самые низкие значения средней и медианы продолжительности получения ГИБТ были характерны для пациентов, получавших лечение этанерцептом, — 26,7 мес (*Me* — 26,0; 95%-й ДИ: 23,9; 29,6), при этом полученные значения также статистически значимо отличались от остальных изучаемых выборок. Показатели выживаемости терапии адалимумабом — 33,9 мес (*Me* — 35,0; 95%-й ДИ: 30,7; 37,1) и секукинумабом — 34,5 мес (*Me* — 36,0; 95%-й ДИ: 31,3; 37,8) — статистически значимо не отличались между собой ( $p = 0,387$ ), что также прослеживается при визуальном анализе полученных кривых.

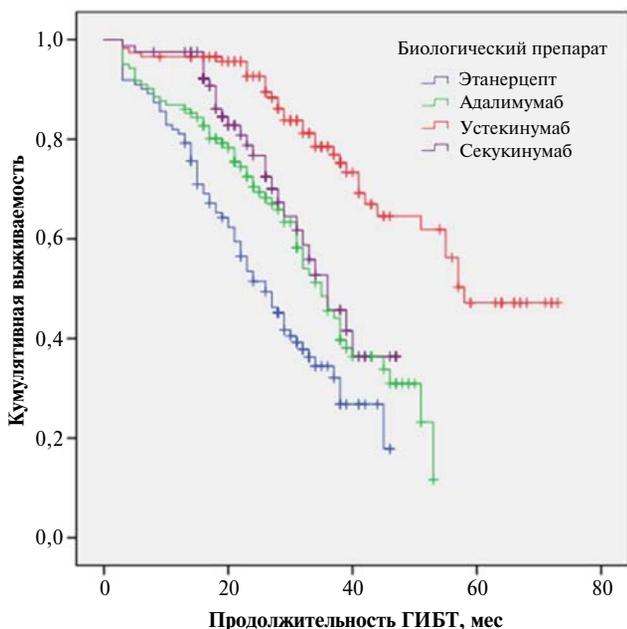
После чего были определены статистически значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска отмены ГИБТ у детей, страдающих псориазом, с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса методом пошагового включения в уравнение предикторов в порядке убывания их объясняющей силы с построением скорректированных кривых выживаемости ГИБТ (рис. 3). На полученных скорректированных кривых визуально отмечается снижение значений медианы выживаемости

терапии, особое внимание привлекают кривые выживаемости секукинумаба и устекинумаба, значительно отклонившиеся от своего первоначального положения, что демонстрирует важность изучения и прогнозирования влияния множественных факторов риска наступления ранней неэффективности ГИБТ при ее назначении.

Таким образом, были установлены следующие статистически значимые предикторы наступления ранней неэффективности ГИБТ:

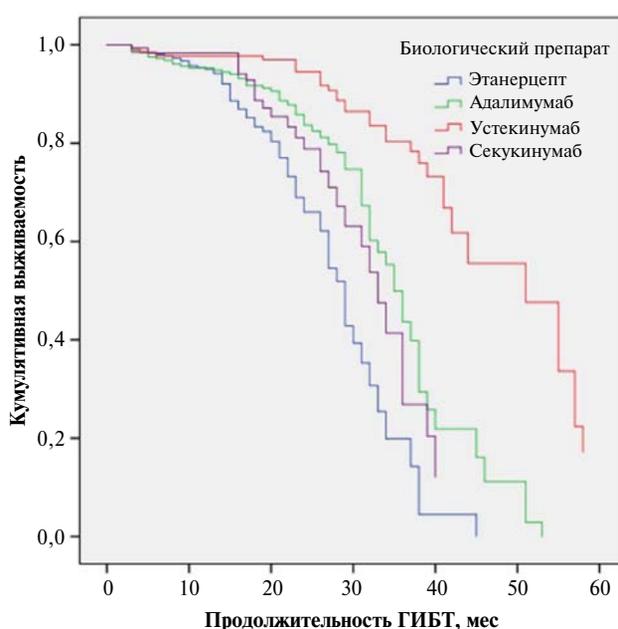
- наличие отягощенного семейного анамнеза ( $HR = 3,861$ ;  $p = 0,006$ );
- отсроченное назначение биологической терапии —  $> 2$  лет с момента установления диагноза ( $HR = 1,447$ ;  $p = 0,045$ );
- длительное ( $> 6$  мес) предшествующее ГИБТ применение классических иммуносупрессантов (метотрексата —  $HR = 3,085$ ;  $p < 0,001$ ; циклоспорина —  $HR = 4,538$ ;  $p < 0,001$ );
- наличие у пациента таких коморбидных патологий, как МС ( $HR = 3,947$ ;  $p < 0,001$ ), ПсА ( $HR = 2,337$ ;  $p < 0,001$ );
- ВЗК ( $HR = 4,938$ ;  $p = 0,001$ ) и сочетания МС с ПсА ( $HR = 4,574$ ;  $p < 0,001$ ).

447



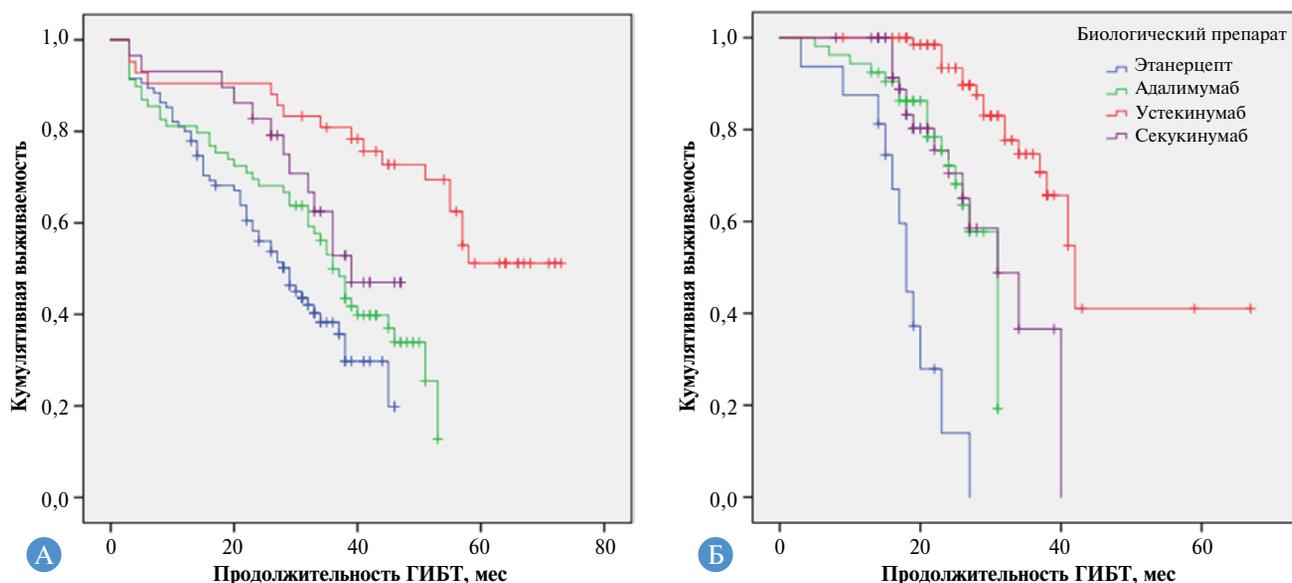
**Рис. 2.** Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии Каплана–Мейера в зависимости от биологического агента, получаемого пациентами

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.



**Рис. 3.** Скорректированные кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии Каплана–Мейера с учетом влияния статистически значимых предикторов отмены

Примечание. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.



**Рис. 4.** Кривые выживаемости терапии в зависимости от биологической наивности пациентов с учетом получаемого генно-инженерно-го биологического препарата у биоинвазивных пациентов (А) и пациентов, ранее получавших биологическую терапию (Б)

*Примечание.* ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

**448** *Дополнительные результаты исследования*

Дополнительный анализ показателя выживаемости терапии в зависимости от выделенных подгрупп позволил установить, что половая принадлежность пациента статистически значимо не влияла на продолжительность получения биологической терапии ( $\chi^2 = 2,102$ ;  $p = 0,147$ ). В свою очередь, статистически значимо более высокий показатель выживаемости ГИБТ характерен для биоинвазивных пациентов по сравнению с теми, кто ранее уже получал лечение биологическими препаратами (рис. 4).

Так, среднее значение ожидаемого времени эффективного использования пациентом этанерцепта в случае впервые получаемой биологической терапии составляет 27,7 мес по сравнению с 18,0 мес у пациентов, ранее получавших биологическое лечение. Для адалимумаба данные значения равняются соответственно 33,7 против 26,4 мес, для устекинумаба — 55,8 против 48,1 мес, а для секукинумаба — 36,2 против 30,6 мес.

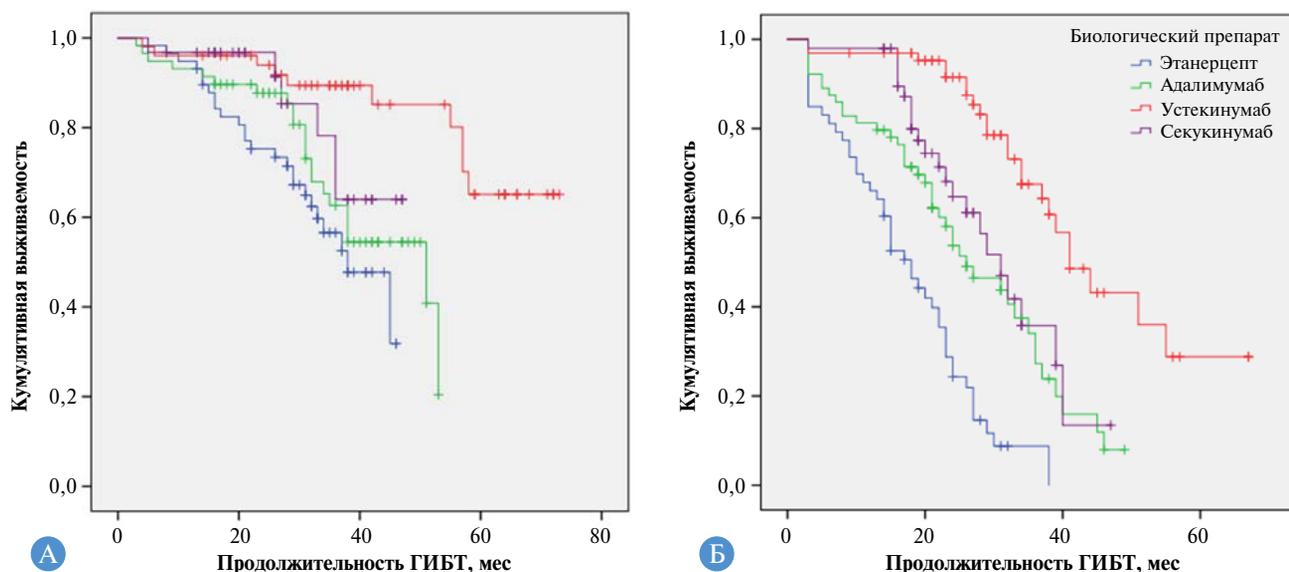
Кроме того, было установлено, что лучшие показатели ожидаемой продолжительности получения пациентом ГИБТ наблюдаются при ее ранней инициации (< 2 лет после установления диагноза основного заболевания), тогда как отсроченная инициация ГИБТ при тяжелом течении заболевания (> 2 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз») была связана со статистически значимо более низким показателем выживаемости терапии: соответственно 48,3 (95%-й ДИ: 43,8; 52,8) мес против 36,8 (95%-й ДИ: 33,3; 40,3) мес в общей выборке пациентов ( $\chi^2 = 23,592$ ;  $p < 0,001$ ). При этом наиболее выраженное влияние данный фактор оказывал при назначении ГИБП из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  (для этанерцепта —  $\chi^2 = 45,780$ ;  $p < 0,001$ ; для адалимумаба —  $\chi^2 = 12,238$ ;  $p < 0,001$ ), чем при использовании пациентами устекинумаба ( $\chi^2 = 0,659$ ;  $p = 0,417$ ) или секукинумаба ( $\chi^2 = 1,775$ ;  $p = 0,183$ ) (табл. 4).

Другим важным фактором выступало наличие у пациента отягощенного семейного анамнеза по псориазу

**Таблица 4.** Среднее значение и медиана выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от своевременности инициации биологической терапии

ГИБП	Своевременность инициации ГИБТ	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95%-го ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсроченная	17,836	1,437	15,019	20,653	15,000
	Ранняя	36,609	1,752	33,175	40,042	45,000
Адалимумаб	Отсроченная	28,944	1,940	25,142	32,746	31,000
	Ранняя	40,065	2,468	35,227	44,903	46,000
Устекинумаб	Отсроченная	53,402	3,123	47,282	59,522	58,000
	Ранняя	57,302	3,645	50,158	64,445	57,000
Секукинумаб	Отсроченная	31,878	1,547	28,845	34,911	34,000
	Ранняя	36,961	3,119	30,848	43,074	—

*Примечание.* ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ДИ — доверительный интервал.



**Рис. 5.** Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии в зависимости от наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза по псориазу у пациентов без отягощенного анамнеза (А) и пациентов, имевших семейную историю псориаза (Б)

*Примечание.* ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

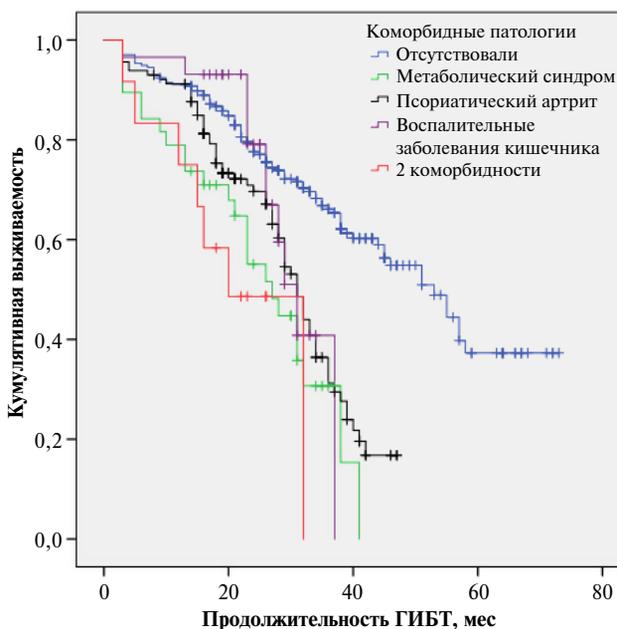
( $\chi^2 = 77,987$ ;  $p < 0,001$ ). Так, у пациентов, получавших этанерцепт и имевших отягощенный семейный анамнез, выживаемость терапии составляла 17,6 мес ( $Me = 18,0$ ; 95%-й ДИ: 14,7; 20,5) по сравнению с 34,5 мес ( $Me = 38,0$ ; 95%-й ДИ: 31,0; 38,0) у пациентов без семейной истории псориаза. При назначении адалимумаба данные показатели равнялись соответственно 26,7 мес ( $Me = 26,0$ ; 95%-й ДИ: 22,9; 30,5) против 40,8 мес ( $Me = 51,0$ ; 95%-й ДИ: 36,6; 45,1), устекинумаба — 45,2 мес ( $Me = 41,0$ ; 95%-й ДИ: 39,4; 50,9) против 62,6 мес (95%-й ДИ: 56,9; 68,2) и секукинумаба — 30,3 мес ( $Me = 31,0$ ; 95%-й ДИ: 26,4; 34,2) против 40,7 мес (95%-й ДИ: 36,4; 45,0), что наглядно отражено на рис. 5.

Статистически значимое ( $\chi^2 = 47,010$ ;  $p < 0,001$ ) снижение показателя выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев при наличии у пациента коморбидных патологий представлено на рис. 6. Значения медианы и средней продолжительности ожидаемого времени получения ГИБТ с учетом наличия коморбидных патологий также были рассчитаны для каждого ГИБП, используемого в рамках исследования, по отдельности (табл. 5).

Установлено, что применение этанерцепта на фоне имеющегося у пациента МС ( $p < 0,001$ ) статистически значимо снижало выживаемость терапии, наряду с наличием ПсА ( $p < 0,001$ ), при котором также наблюдалось статистически значимое уменьшение продолжительности получения биологического агента по сравнению с продолжительностью ГИБТ у пациентов, не имевших коморбидных патологий. Адалимумаб продемонстрировал аналогичную этанерцепту динамику показателя выживаемости на фоне наличия МС ( $p < 0,001$ ), однако снижение среднего ожидаемого времени получения ГИБТ на фоне наличия ПсА ( $p = 0,020$ ) было менее выраженным, чем при получении этанерцепта. Стоит отметить, что при наличии у пациента сопутствующей патологии из группы ВЗК выживаемость адалимумаба статистически значимо не отличалась от показателя, установленного в случаях его применения у пациентов, не имевших каких-либо коморбидных заболеваний ( $p = 0,634$ ).

Использование устекинумаба на фоне коморбидных патологий во всех случаях было связано со статистически

значимым ( $p < 0,001$ ) снижением показателя выживаемости, особенно выраженного при наличии у пациента ВЗК, но, несмотря на это, для устекинумаба была характерна наибольшая продолжительность получения ГИБТ при установленном диагнозе МС из всех исследуемых ГИБП. Терапия секукинумабом демонстрировала лучший показатель выживаемости у пациентов с ПсА, статистически значимо не отличающийся от соответствующего показателя, установленного в выборке пациентов без коморбидных состояний ( $p = 0,195$ ). Тогда как в случае диагностированного у пациента МС отмечалось статистически значимое ( $p = 0,007$ ) снижение продолжительности получения ГИБП, которое, в свою очередь, было статисти-



**Рис. 6.** Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии в общей выборке случаев в зависимости от наличия у пациента коморбидных патологий (две коморбидности: сочетание псориатического артрита и метаболического синдрома)

*Примечание.* ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

**Таблица 5.** Показатели выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от наличия у пациента определенных коморбидных патологий

ГИБП	Коморбидные патологии	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95%-го ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсутствовали	31,360	1,673	28,080	34,639	33,000
	МС	10,000	3,606	2,933	17,067	12,000
	ПсА	19,321	2,091	15,223	23,420	16,000
	ПсА + МС	7,143	1,724	3,763	10,522	6,000
Адалимумаб	Отсутствовали	36,687	2,236	32,305	41,069	40,000
	МС	16,000	3,307	9,519	22,481	16,000
	ПсА	27,922	2,212	23,587	32,258	31,000
	ПсА + МС	15,000	5,774	3,684	26,316	20,000
	ВЗК	33,059	2,226	28,696	37,422	37,000
Устекинумаб	Отсутствовали	64,865	2,236	60,482	69,248	—
	МС	39,385	2,782	33,933	44,838	42,000
	ПсА	34,812	2,420	30,068	39,556	37,000
	ПсА + МС	32,000	-	32,000	32,000	32,000
	ВЗК	25,000	2,278	20,535	29,465	26,000
Секукинумаб	Отсутствовали	39,315	2,915	33,602	45,027	—
	МС	26,667	1,892	22,959	30,374	26,000
	ПсА	34,512	2,230	30,141	38,883	36,000
	ПсА + МС	29,500	2,165	25,256	33,744	—

*Примечание.* ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ПсА — псориатический артрит; МС — метаболический синдром.

стически значимо выше ( $p < 0,001$ ) показателей, описанных при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$  (адалимумаба и этанерцепта).

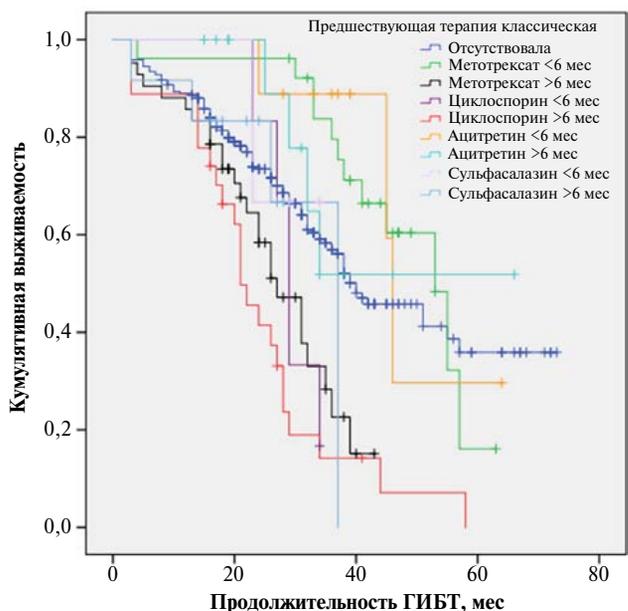
Немаловажное значение для показателя выживаемости терапии имели предшествующая небиологическая терапия и ее длительность:  $\chi^2 = 43,715$ ;  $p < 0,001$  (рис. 7).

Было установлено, что длительное ( $> 6$  мес) и краткосрочное ( $< 6$  мес) предшествующее ГИБТ лечение пациента сульфасалазином (соответственно  $p = 0,683$  и  $p = 0,837$ ) и ацитретиним (соответственно  $p = 0,436$  и  $p = 0,276$ ), а также краткосрочное назначение метотрексата ( $p = 0,158$ ) и циклоспорина ( $p = 0,124$ ) не оказывают статистически значимое влияние на выживаемость ГИБП по сравнению с показателем, полученным у пациентов без какого-либо предшествующего ГИБТ системного лечения. Тогда как статистически значимое снижение выживаемости оказывало ранее проводимое длительное лечение метотрексатом ( $p = 0,002$ ) или циклоспорином ( $p < 0,001$ ) (табл. 6).

**Нежелательные явления**

Было установлено 22 случая развития серьезных нежелательных явлений на фоне получения пациентами детского возраста биологической терапии, которые привели к отмене применяемой ГИБП. Наблюдалось 6 случаев развития у пациента болезни Крона *de novo* при использовании этанерцепта (парадоксальная реакция), что требовало переключения пациента на терапию инфликсимабом или адалимумабом, реже проводилась смена препарата на устекинумаб в комбинации с приемом сульфасалазина.

Данное серьезное нежелательное явление в единичных случаях наблюдалось при ГИБТ адалимумабом (1 случай) и секукинумабом (1 случай). Другим серьезным нежелательным явлением, которое привело к отмене ГИБП се-



**Рис. 7.** Кривые выживаемости генно-инженерной биологической терапии в зависимости от ранее получаемого небиологического системного лечения.

*Примечание.* ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

**Таблица 6.** Среднее значение и медиана выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от ранее проводимого небиологического лечения

ГИБП	Ранее получаемая небиологическая терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95%-го ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсутствовала	25,475	2,063	21,431	29,519	23,000
	Метотрексат > 6 мес	20,143	2,558	15,129	25,157	20,000
	Циклоспорин > 6 мес	16,909	1,755	13,469	20,349	17,000
Адалимумаб	Отсутствовала	33,107	1,966	29,253	36,962	35,000
	Метотрексат > 6 мес	23,611	3,162	17,414	29,808	27,000
	Циклоспорин > 6 мес	20,250	6,019	8,453	32,047	21,000
Устекинумаб	Отсутствовала	58,391	2,773	52,956	63,825	—
	Метотрексат > 6 мес	34,869	3,825	27,373	42,365	39,000
	Циклоспорин > 6 мес	43,000	6,190	30,867	55,133	44,000
Секукинумаб	Отсутствовала	37,018	1,896	33,303	40,734	40,000
	Метотрексат > 6 мес	27,364	3,927	19,667	35,060	36,000
	Циклоспорин > 6 мес	20,917	4,191	12,702	29,131	26,000

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ДИ — доверительный интервал.

кукинумабом, был рецидивирующий кандидоз слизистой рта, рефрактерный к терапии флуконазолом (пациент также страдал сахарным диабетом 1 типа), после отмены биологического агента и терапии позаконазолом наблюдалось полное разрешение кандидоза. Также в случаях применения адалимумаба и этанерцепта были установлены 2 случая дебюта туберкулезной инфекции: вероятнее всего, в результате реакции имевшегося латентного туберкулеза, кроме того, оба пациента ранее находились на длительном лечении системными иммунодепрессантами (метотрексатом и циклоспорином). Также было установлено повышение уровня печеночных трансаминаз > 3 норм на фоне применения этанерцепта (1 случай) и адалимумаба (8 случаев) у пациентов без сопутствующего лечения гепатотоксичными препаратами. Стоит также отметить, что в 5 случаях из 9 у пациентов был установлен диагноз МС. Серьезными нежелательными явлениями, выявленными при использовании устекинумаба, были манифестация ПсА с выраженным дактилитом пальцев кистей рук и пустулизация вульгарного псориаза, расцененная как парадоксальный пустулезный псориаз, индуцированный устекинумабом.

В рамках данной работы на фоне биологической терапии вульгарного псориаза у детей не было зарегистрировано ни одного случая развития лимфолифферативных и других онкологических заболеваний.

## Обсуждение

### Резюме результатов исследования

На показатель выживаемости ГИБТ псориаза у детей оказывает влияние множество факторов, в том числе биологическая наивность, наличие отягощенного семейного анамнеза, своевременная инициация биологической терапии, длительное предшествующее ГИБТ применение метотрексата или циклоспорина, а также наличие у пациента коморбидных патологий. Лучшая средняя продолжительность эффективного использования ГИБТ наблюдается у бионаивных пациентов без коморбидных

патологий, которым была проведена ранняя (< 2 лет с момента установления диагноза «псориаз» тяжелого течения) инициация ГИБП устекинумабом без предшествующего длительного (> 6 мес) лечения «классическими» иммуносупрессантами (метотрексатом, циклоспорином). Назначение биологического препарата адалимумаб в случае наличия у пациента с псориазом сопутствующего ВЗК и препарата секукинумаб при наличии у пациента установленного диагноза ПсА — наиболее предпочтительные варианты терапии, позволяющие добиться лучших показателей выживаемости ГИБТ.

### Обсуждение результатов исследования

В приведенном исследовании наиболее высокая продолжительность получения ГИБТ у детей, страдающих псориазом, была установлена при использовании устекинумаба, самая низкая — этанерцепта, показатели выживаемости адалимумаба и секукинумаба статистически значимо не отличались друг от друга и занимали промежуточное положение. Что несколько отличается от результатов зарубежных авторов, оценивающих выживаемость ГИБП во взрослой популяции на основании данных регистра BADBIR, где демонстрируются значения выживаемости препарата секукинумаб, сопоставимые с устекинумабом, однако эти результаты получены за годовой период наблюдения, тогда как в нашем исследовании имеются наблюдения использования секукинумаба сроком более двух лет [21]. Несмотря на то что сравниваемая работа использовала более короткий промежуток времени для оценки и сравнения выживаемости ГИБП, мы допускаем предположение о том, что выживаемость препарата секукинумаб действительно может быть намного выше, чем у адалимумаба, однако не является сопоставимой с показателями устекинумаба в долгосрочной перспективе (причины данного предположения детально описаны в разделе «Ограничения исследования»). Формирование таблиц дожития по имеющимся у нас данным указывало на кумулятивную выживаемость пациентов, использующих устекинумаб или секукинумаб, составляющую > 95%

за период наблюдения, равный 12 мес, тогда как у адалимумаба данный показатель составлял приблизительно 86,1%. Однако к 24-му мес лечения кумулятивная выживаемость адалимумаба составила 70,5%; секукинумаба — 76,7; а устекинумаба — 92,6%. В связи с этим также заслуживают внимания приведенные в работе A. Egeberg et al. сведения, указывающие, что показатели выживаемости ГИБТ секукинумабом аналогичны таковым при лечении адалимумабом у пациентов с ПсА [22]. Это также может объяснять полученные нами данные, поскольку 53,1% случаев использования секукинумаба были связаны с наличием у пациентов сопутствующего ПсА, а применение адалимумаба на фоне имеющегося у пациента ПсА составило 25,4%. Учитывая значительное снижение выживаемости терапии устекинумабом при наличии у пациентов сопутствующего ПсА, приведенное в нашем исследовании, мы также можем сделать вывод о том, что в подобной клинической ситуации выживаемость секукинумаба действительно будет сопоставима или даже превосходить значения устекинумаба.

Влияние коморбидных патологий на показатель выживаемости — спорная тема, по поводу которой нет единого, четко сформированного мнения; кроме того, большинство имеющихся исследований проведено на популяции взрослых пациентов с псориазом. Так, A. Jacobi et al. указывают на негативное влияние МС на выживаемость ГИБТ, однако у пациентов с ПсА авторы наблюдали более высокие показатели выживаемости ГИБТ по сравнению с остальной выборкой, что было связано, по мнению исследователей, с лучшей комплаентностью данной категории пациентов [23]. Более длительное использование ГИБП при наличии ПсА, наряду с отсутствием значимого влияния на выживаемость биологической терапии, также было резюмировано в ряде других исследований [21, 24, 25]. В противоположность этому в некоторых работах отмечается снижение как выживаемости, так и терапевтического ответа ГИБТ у пациентов с сопутствующим ПсА и подчеркивается более высокая потребность в замене ГИБП в долгосрочной перспективе [26–28]. Наши наблюдения демонстрируют, что наличие коморбидных патологий выступает фактором риска ранней отмены ГИБТ (предиктор отмены) и отрицательно влияет на выживаемость биологических агентов. Однако важное значение имеет использование конкретной ГИБП при наличии определенной коморбидной патологии. Так, выраженное снижение продолжительности терапии наблюдалось при ВЗК на фоне лечения устекинумабом, тогда как использование адалимумаба, напротив, не сопровождалось статистически значимыми изменениями значений выживаемости. Ожидаемая продолжительность получения секукинумаба значимо не изменялась при наличии у пациента с ПсА по сравнению с использованием этанерцепта, адалимумаба и устекинумаба, в случае которых отмечалось снижение выживаемости терапии, при этом у адалимумаба снижение было менее выраженным по сравнению с остальными указанными биологическими агентами. Метаболический синдром был связан с низкой выживаемостью всех ГИБП, но более выраженное негативное влияние данный фактор оказывал при терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (адалимумабом, этанерцептом), чем в случаях использования устекинумаба и секукинумаба.

Также интересны результаты, касающиеся своевременного (< 2 лет после установления диагноза) назначенная ГИБТ, которые связаны с лучшими показателями продолжительности ожидаемого получения ГИБП до на-

ступления отмены по сравнению с отсроченной инициацией (> 2 лет после установления диагноза). При этом более выраженное влияние на указанные показатели биологической терапии наблюдается при назначении ингибиторов ФНО- $\alpha$ , тогда как секукинумаб и устекинумаб менее зависимы от данного параметра и демонстрируют отличные показатели выживаемости даже при отсроченном назначении биологического лечения. Возможным объяснением данных наблюдений является наличие при длительном стаже псориаза сформированного в коже пула Т-клеток памяти и сохранение патологической экспрессии провоспалительных цитокинов — феномен «молекулярного рубца», который незначительно нормализуется при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$ , тогда как применение устекинумаба и секукинумаба, значимо снижающих остаточные уровни провоспалительных цитокинов и подавляющих резидентные Т-клетки памяти в пораженной коже, обеспечивает более стабильную иммунологическую среду в местах прежних высыпаний вне зависимости от продолжительности заболевания [29–31]. Некоторые работы демонстрируют влияние на выживаемость ГИБТ половой принадлежности пациента, выделяя женский пол в роли фактора риска ранней отмены биологического лечения [25, 32, 33]. Наше исследование не обнаружило статистически значимой разницы между мужским и женским полом при проведении анализа выживаемости ГИБТ. Кроме того, нами был определен такой статистически значимый предиктор отмены ГИБТ, как наличие у пациента отягощенного семейного анамнеза, что может быть связано с более тяжелым течением заболевания из-за ранней манифестации и отсроченного назначения биологического лечения (68,8% случаев пациентов с отягощенным анамнезом из нашей выборки). Имеются исследования, указывающие на тот факт, что длительная предшествующая терапия классическими иммуносупрессивными препаратами является достоверно значимым предиктором более раннего прекращения ГИБТ [34]. Это было подтверждено в ходе нашей работы: было установлено, что применение циклоспорина или метотрексата более 6 мес до назначения ГИБТ у пациента детского возраста, страдающего псориазом, связано с более низкой продолжительностью получения биологической терапии. Наиболее вероятной причиной данных наблюдений является факт отсроченного назначения таким пациентам необходимого им биологического лечения в результате длительно проводимого малоэффективного лечения небиологическими системными препаратами.

### Ограничения исследования

Большая часть данных была собрана ретроспективно. Показатели выживаемости секукинумаба в работе могут быть несколько занижены, чем его реальные значения, поскольку препарат в большинстве случаев (64,2%) был назначен пациентам, которые ранее уже получали ГИБТ (использовался в качестве второй-третьей линии терапии), также данный биологический агент официально стал применяться у детей относительно недавно по сравнению с остальными ГИБП, использованными в рамках исследования, поэтому он имеет малый период наблюдения (65,4% случаев применения цензурированы, терапия не была отменена). Многие пациенты получали сопутствующую терапию небиологическими препаратами, влияние которых на показатель выживаемости также необходимо изучить более детально для каждого ГИБП в отдельности.

### Заклучение

Полученные наблюдения указывают на нецелесообразность длительного иммуносупрессивного лечения небиологическими препаратами и необходимости раннего назначения ГИБТ, при этом недостаточная эффективность проводимого лечения метотрексатом или циклоспорином в течение 6 мес является показанием для назначения биологической терапии. При наличии у пациента отягощенного семейного анамнеза, а также стажа болезни более двух лет с момента установления диагноза псориаза для выбора в качестве препаратов первой линии ГИБТ предпочтительными у детей являются устекинумаб или секукинумаб, демонстрирующие более продолжительный срок эффективного лечения в данных клинических ситуациях. Это утверждение справедливо и для пациентов, страдающих псориазом на фоне МС: применение устекинумаба и секукинумаба связано с большей продолжительностью эффективного лечения и меньшим риском развития нежелательного явления в виде подъема печеночных трансаминаз по сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$  (адалимумабом, этанерцептом). При наличии активной болезни Крона для лечения псориаза наиболее рекомендованный вариант терапии — применение адалимумаба с последующим возможным переключением на устекинумаб (при необходимости). Препаратом выбора при установленном пациенту диагнозе ПсА является секукинумаб, назначение которого не сопровождается статистически значимым снижением значений показателя выживаемости терапии.

Нам все еще предстоит изучить влияние на выживаемость ГИБТ сопутствующей небиологической терапии

и ранее использованных биологических агентов (влияние предшествующей линии биологической терапии). Эти данные в совокупности с уже имеющимися результатами позволят составить рациональные и научно обоснованные рекомендации для оптимальных вариантов замены ГИБП с целью сохранения максимальной эффективности и продолжительности применения биологической терапии у детей, страдающих псориазом. Именно такой подход позволит предупредить и спрогнозировать развитие ранней неэффективности и отмены биологической терапии, а также добиться своевременного достижения длительной ремиссии заболевания и повышения качества жизни пациентов детского возраста.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.Н. Мурашкин — подготовка материала, проверка и правка рукописи, одобрение направления работы на публикацию; Р.А. Иванов — сбор данных, статистический анализ, подготовка материала, оформление публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

453

### ЛИТЕРАТУРА

- Gunter NV, Yap BJM, Chua CLL, et al. Combining Understanding of Immunological Mechanisms and Genetic Variants Toward Development of Personalized Medicine for Psoriasis Patients. *Front Genet.* 2019;10:395. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00395>
- Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А., и др. Коморбидности псориаза в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 460–467. [Murashkin NN, Kruglova LS, Kovalenko IA, et al. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Current Pediatrics.* 2020;19(6):460–467. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149>
- Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, et al. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(3):290–297. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13772>
- Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743180. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>
- Branisteanu DE, Georgescu S, Serban IL, et al. Management of psoriasis in children (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1429. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10864>
- Elvina M. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *Open Access Journal of Biomedical Science.* 2020;2(1):207–209. doi: <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
- Torrelo A. The use of biologics for childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1816. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15855>
- Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF $\alpha$  и IL12/23 в терапии псориаза у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 455–463. [Murashkin NN, Ambarchian ET. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF $\alpha$  and IL12/23 Inhibitors in Children with Psoriasis. *Pediatric pharmacology.* 2018;15(6):455–463. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1983>
- Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 531–537. [Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV, et al. Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study. *Current Pediatrics.* 2020;19(6):531–537. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2153>
- Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., и др. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 446–450. [Namazova-Baranova LS, Bakulev AL, Murashkin NN, et al. Management of Moderate and Severe Forms of Psoriasis in Children: New Opportunities of Genetically Engineered Biologic Drugs. *Current Pediatrics.* 2021;20(5):446–450. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2322>
- Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное

- исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. [Ivanov RA, Murashkin NN. Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):451–458. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>
12. Lin P-T, Wang S-H, Chi C-C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*. 2018;8(1):16068. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34293-y>
  13. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 419–429. [Ivanov RA, Murashkin NN. Administration Details of Genetically Engineered Biologic Drug (Ustekinumab) in Children with Psoriasis and Comorbid Metabolic Syndrome or in Case of Previous Biological Therapy Failure: Case Studies. *Current Pediatrics*. 2022;21(5):419–429. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>
  14. Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей // *Медицинский алфавит*. — 2022. — № 8. — С. 80–85. [Ivanov RA. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical alphabet*. 2022;8:80–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>
  15. Псориаз у детей и взрослых: клинические рекомендации. — М., 2020. — 66 с. [Psoriasis u detej i vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Moscow, 2020. 66 s. (In Russ.)]
  16. Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. Обзор литературы // *КМКВ*. — 2018. — № 3. — С. 191–196. [Kruglova LS, Osina AV, Chotko AA. Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of drugs survival. Review. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2018;3:191–196. (In Russ.)]
  17. No DJ, Inkeles MS, Amin M, et al. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):460–466. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1398393>
  18. Phan C., Beauchet A., Burztejn A-C, et al. Biological treatments for paediatric psoriasis (BiPe): A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *Eur J Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1984–1992. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15579>
  19. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>
  20. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol*. 2014;23(10):705–709. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12437>
  21. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, et al. 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). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):294–302. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18981>
  22. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis — A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151979>
  23. Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2016;55(3):296–302. doi: <https://doi.org/10.1111/jid.12879>
  24. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, 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). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632–2640. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.208>
  25. Graier T, Salmhofer W, Jonak C, et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1094–1105. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19701>
  26. 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(8):979–982. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03093.x>
  27. Akdogan N, Dogan S, Bostan E, et al. Age and psoriatic arthritis are important predictors of biologic agent switch in psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(12):1535–1541. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1979394>
  28. Galache Osuna C, Gómez-Vila B, Aubán Pariente J, et al. Ustekinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A retrospective Study of Real Clinical Practice. *Medicina*. 2020;56(11):584. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56110584>
  29. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *J Immunol*. 2014;192(7):3111–3120. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302313>
  30. Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, et al. Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):2073–2076.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.024>
  31. Benezeder T, Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol*. 2019;41(6):633–644. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>
  32. Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, et al. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16 545 biologic-naïve patients from the French National Health Insurance database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*. 2019;180(1):86–93. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16809>
  33. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1148–1158. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13611>
  34. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):662–669.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.033>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Мурашкин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор [Nikolay N. Murashkin, MD, PhD, Professor]; адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 [address: 2 bldn 1 Lomonosovsky pr-t, 119991, Moscow, Russia]; e-mail: m\_nn2001@mail.ru, SPIN-код: 5906-9724, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

**Иванов Роман Александрович**, врач отделения дерматологии [Roman A. Ivanov, MD]; e-mail: isxiks@gmail.com, SPIN-код: 5423-8683, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>