На правах рукописи

ИВАНОВ РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

3.1.21. – педиатрия

3.1.23. – дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Мурашкин Николай Николаевич**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Костик Михаил Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « »_____2023 года в __:__ на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: http://www.nczd.ru/

Автореферат разослан « »____2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы, которое возникает в основном у предрасположенных лиц (Gunter N.V., 2019). Представляя собой системное воспалительное заболевание, псориаз поражает не только кожу и ее придатки, но и вовлекает в патологический процесс другие органы и ткани, что связано с повышенной частотой развития множества коморбидных заболеваний, значительно снижающих качество жизни и влияющих на тяжесть течения болезни (Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С. 2020; Paller A.S., 2019). Псориазом страдает в среднем до 8,5% взрослого и приблизительно 2% детского населения всего земного шара (Damiani G., 2021). При этом в трети всех случаев псориаз манифестирует именно в детском и подростковом возрасте (Kara T., 2019).

Установление диагноза псориаза тяжелого течения требует назначение эффективного лечения с благоприятным профилем безопасности уже с детского возраста и на длительный срок, поскольку наступление ремиссии не гарантирует ее сохранение после отмены лечения (Torrelo A., 2019). Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволяет добиться значимого снижения тяжести течения заболевания с возможностью достижения полного очищения кожи, а также снижает риск развития коморбидных патологий (Мурашкин Н.Н., 2020). Однако, назначение любого из биологических агентов сопровождается постепенной потерей его эффективности, что приводит к возникновению необходимости замены препарата со временем (Lin P.T., 2018). Более того, каждая последующая смена биологического препарата также ведет к снижению средней ожидаемой продолжительности лечения и имеет более высокий риск отмены, увеличивающийся пропорционально количеству линий терапии (Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2021). В результате появляется проблема оптимального выбора ГИБП в качестве первой и последующих линий терапии в каждом конкретном случае для достижения высокой эффективности и продолжительности получения биологического лечения. Нерациональный подбор биологического препарата приведет к его недостаточной эффективности и ранней отмене, что не только усугубит течение заболевания и ухудшит прогноз последующего биологического лечения, но и приведет к неблагоприятным социально-экономическим последствиям, связанным с затратами на инициацию следующей линии терапии.

Именно благодаря изучению показателя выживаемости и выявлению предикторов неэффективности биологической терапии становится возможным

обеспечить долгосрочное и более эффективное лечение за счет правильного планирования и прогнозирования отдаленных исходов заболевания.

Степень разработанности темы

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют официальные алгоритмы и клинические рекомендации по терапевтической тактике в отношении выбора и переключения биологических агентов у детей, страдающих псориазом (Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2022). Отечественная и зарубежная научная литература содержит ограниченные данные, касающиеся выживаемости биологической терапии при псориазе у детей, многие из этих сведений противоречивы и имеют низкую доказательную базу, нуждающуюся как в проведении подтверждающих исследований, так и расширении уже имеющихся данных (Phan C., 2019). Недостаточно изучен характер оказываемого на показатель выживаемости влияния различных внутренних и внешних факторов риска, в том числе предшествующей небиологической терапии и коморбидных патологий (Иванов Р.А., 2022).

Результаты исследования позволяют оптимизировать существующие и разработать новые терапевтические подходы биологического лечения псориаза у детей, расширяя показания к использованию биологических препаратов в педиатрической практике и формируя стандарты назначения определенных биологических агентов в качестве препаратов выбора для оптимального решения стоящих перед специалистом клинических задач. Что позволит предупредить развитие ранней неэффективности и отмены биологической терапии, а также добиться своевременного достижения длительной ремиссии заболевания и повышения качества жизни пациентов детского возраста.

Цель исследования:

Разработка научно-обоснованных подходов по оптимизации тактики генно-инженерной биологической терапии псориаза у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить и провести сравнительный анализ эффективности терапии псориаза у детей генно-инженерными биологическими препаратами: этанерцептом, адалимумабом, устекинумабом, секукинумабом.
2. Провести сравнительный анализ длительности сохранения эффективности проводимой генно-инженерной биологической терапии псориаза ингибиторами TNF-a, IL-12/23 и IL-17A в детском возрасте.
3. Установить роль достижения пациентами индикаторного показателя PASI 90 в выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей.
4. Определить влияние индекса массы тела на выживаемость и эффективность генно-инженерной биологической терапии у детей с псориазом.

5. Определить влияние сопутствующей небиологической терапии на выживаемость и эффективность проводимой генно-инженерной биологической терапии у детей с псориазом.
6. Установить роль предшествующего биологического лечения на выживаемость последующей линии биологической терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом.
7. Провести многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для определения значимых факторов риска, влияющих на продолжительность получаемой биологической терапии пациентами детского возраста.

Научная новизна:

Впервые в детской дерматологической практике доказана лучшая эффективность генно-инженерного биологического препарата секукинумаб за счет определения вероятности достижения пациентом показателя индекса PASI 90 и процентной доли пациентов, достигших полного очищения кожи к 12, 16 и 28 неделе наблюдения – 23,4%, 32,2% и 70,4% соответственно, что статистически значимо превосходило остальные изучаемые генно-инженерные биологические препараты (устекинумаб, этанерцепт, адалимумаб).

Впервые установлена связь между достижением пациентами детского возрастапоказателя индекса PASI 90 к 12 неделе лечения и наиболее высокими показателями выживаемости терапии по сравнению с остальными пациентами, достигшими показателя индекса PASI 50-74 и PASI 75-89 к этому же периоду времени, что позволило выделить новую категорию пациентов – «супер-респондеров» и сформировать концепцию рационального назначения генно-инженерной биологической терапии для достижения максимальной эффективности и выживаемости терапии.

Впервые доказано отрицательное влияние сопутствующей терапии циклоспорином на выживаемость биологических препаратов у детей с псориазом и нецелесообразность назначения метотрексата или физиотерапевтического лечения при недостаточной эффективности ингибиторов TNF-a (улучшение PASI 40-49 к 12 неделе лечения), приводящего к ухудшению течения заболевания и снижению выживаемости следующей линии генно-инженерной биологической терапии.

Впервые доказано, что назначение секукинумаба после предшествующего длительного использования устекинумаба связано с выраженным снижением выживаемости препарата секукинумаб по сравнению с другими вариантами переключения биологических агентов.

Впервые у пациентов с псориазом детского возраста установлено, что при отмене предшествующей генно-инженерной биологической терапии вследствие первичной неэффективности наблюдается выраженное снижение выживаемости

и уменьшение доли пациентов, достигающих улучшения индикаторного показателя PASI 90, на фоне проведения следующей линии биологического лечения (за исключением случаев последующего использования секукинумаба), что подчеркивает важность назначения оптимального биологического препарата в качестве первой линии терапии.

Впервые определены значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии при псориазе у детей.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе проведения исследования научно обоснована необходимость рационального подбора генно-инженерной биологической терапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента с целью достижения высокой, долгосрочной эффективности и выживаемости биологического лечения. Определены нежелательные варианты переключения генно-инженерных биологических препаратов, влияние на эффективность и выживаемость биологической терапии коморбидностей, сопутствующей и предшествующей «классической» системной терапии псориаза у детей. Установлено, что у пациентов детского возраста наличие отягощенного семейного анамнеза по псориазу зачастую сопровождается отсроченным назначением генно-инженерной биологической терапии (68,8% случаев) и ассоциировано с меньшей эффективностью и ожидаемой продолжительностью получения биологического лечения. Доказана необходимость раннего назначения биологической терапии, минуя длительное лечение небиологическими иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклоспорин) с недостаточной эффективностью, которые, наряду с отсроченным назначением биологического лечения (>2 лет с установления диагноза) могут значимо снизить выживаемость генно-инженерной биологической терапии. Практическая значимость состоит в разработке рекомендаций по выбору оптимального биологического агента в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента детского возраста с псориазом. Данные рекомендации могут быть использованы для принятия ключевых решений в широкой клинической практике, а также для формирования новых терапевтических стратегий, стандартизированных рекомендаций и оптимизации имеющихся алгоритмов назначения/смены генно-инженерных биологических препаратов.

Внедрение результатов работы в практическую деятельность

Результаты исследования и сформированные практические рекомендации используются в клинической практике НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» города Казань,

государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница», детском отделении ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, педиатрическом отделении ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» города Краснодар. Также результаты были внедрены в лекционный курс и учебный процесс на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала в себя сравнительный анализ эффективности и показателя выживаемости генно-инженерной биологической терапии при лечении псориаза у детей с оценкой профиля безопасности и выявлением значимых факторов риска наступления ранней отмены биологической терапии. Работа была выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного обсервационного исследования с соблюдением принципов доказательной медицины и использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Процедуры комплексного обследования, стационарного ведения и лечения пациентов, а также диагностики коморбидных заболеваний проводились в соответствии с международными нормативными и регламентирующими документами.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее высокая долгосрочная эффективность и выживаемость биологической терапии наблюдается у бионаивных пациентов, без отягощенного семейного анамнеза в случае раннего назначения (<2 лет с установления диагноза) секукинумаба или устекинумаба.
2. Статистически значимое отрицательное влияние на показатели эффективности и выживаемости биологической терапии оказывает увеличение индекса массы тела (ожирение II и III степени), отсроченное назначение ГИБП, наличие у пациента коморбидных патологий, предшествующая длительная терапия (>6 месяцев) метотрексатом или циклоспорином.
3. Совместное назначение метотрексата с ингибиторами TNF-аувеличивает эффективность и выживаемость, однако не оказывает влияния на соответствующие показатели при терапии ингибиторами IL-17 или IL-12/23. Сопутствующее назначение циклоспорина во всех случаях ассоциировано со снижением выживаемости биологической терапии.

4. Назначение метотрексата или курса физиотерапевтического лечения временно повышают эффективность ингибиторов TNF-a при их недостаточном действии, однако их влияние на выживаемость терапии отсутствует или незначительно, что в ряде случаев ухудшает течение заболевания и ведет к выраженному снижению выживаемости следующей линии биологической терапии по причине длительного получения неэффективного биологического лечения.
5. Важное значение имеет подбор следующей линии биологической терапии в зависимости от ранее используемого биологического препарата: выраженное снижение выживаемости наблюдается при переключении устекинумаба на секукинумаб и адалимумаба на этанерцепт.

Степень достоверности результатов исследования

Результаты исследования основываются на современных научных данных отечественной и мировой литературы по эффективности и выживаемости биологической терапии пациентов детского возраста, страдающих псориазом. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается: репрезентативностью выборки, дизайном исследования, конкретно поставленным целям и задачам; использованием актуальных методов диагностики и лечения пациентов с изучаемым заболеванием, а также применением современных статистических методов анализа и обработки данных. Также полученные результаты и следующие из них выводы и практические рекомендации имеют высокую статистическую значимость.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках проведения следующих научно-практических мероприятий: Научно-практическая конференция дерматологов и педиатров Краснодарского края «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (Краснодар, 2020 г), Первый съезд детских врачей Московской области с международным участием (Москва,2020 г), I научно-практическая конференция «Псориаз в детском возрасте» (Москва, 2021 г), XXIII Конгресс педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" (Москва, 2021 г), XXI-XXII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021, 2022гг), I Научно-практическая конференция дерматовенерологов и педиатров Республики Татарстан: «Актуальные вопросы детской дерматологии» (Казань, 2021 г), VII ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2021 г), III Съезд детских врачей Московской области с международным участием «Инновации в педиатрии: междисциплинарное сотрудничество» (Москва,2022 г), II

конференция InteDeCo-2022 «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 2022 г).

Публикации результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, 7 из них - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в активном и непосредственном участии во всех этапах исследования: анализе отечественных и зарубежных научных источников литературы по теме диссертации, постановке цели и задач научной работы, подготовке и написании обзора литературы, составлении плана и дизайна исследования, автором проведена непосредственная клиническая работа с пациентами, включающая обследование и лечение, формировании базы данных с последующим анализом, обработкой и интерпретацией полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, а также в подготовке и написании научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 229 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 146 источников, среди которых 14–отечественные и 132 – иностранные. Работа сопровождается 88 таблицами и иллюстрирована 42 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (заведующая кафедрой, д.м.н., профессор Круглова Л.С.), ведение пациентов и сбор необходимых данных осуществлялись на базе НИИ детской дерматологии (руководитель, д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор, д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Исследования одобрено ЛЭК (№04-2/2020 от 03.11.2020) и утверждено Ученым советом Центральной государственной

медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (протокол №6 от 17.12.2020, приказ утверждения темы диссертации №159/1 от 30.11.2020).

Всего в исследование было отобрано 430 случаев получения биологической терапии у 242 пациентов возрастом 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.

Для отбора случаев получения пациентами биологической терапии из ретроспективных данных были сформированы критерии соответствия:

1. использование в терапии псориаза следующих ГИБП: этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб;
2. минимальное количество повторных визитов/госпитализаций в течение 1 года должно было быть ≥2;
3. наличие достаточной информации о пациенте для полноты отслеживания возможных исходов терапии и состояния общего здоровья;
4. возможность выкопировки или расчета значений индекса PASI в динамике.

Ретроспективные данные пациента не использовались для формирования исследуемой выборки в случае обнаружения следующих критериев:

1. установленный диагноз генерализованного пустулезного псориаза тип Цумбуша (изолированная форма);
2. несоблюдение пациентом предписанного лечащим врачом режима введения препарата;

Критерии включения в исследование пациентов с их последующим непосредственным проспективным наблюдением:

1. пациент является кандидатом на инициацию биологической терапии: степень тяжести псориаза по индексу PASI>10 баллов (тяжелое течение); заболевание плохо контролируется местными средствами; имеются функциональные растройства, сопровождающиеся значимым ухудшением качества жизни; наличие сопутствующего псориатического артрита;
2. пациент рассматривался на назначение одного из следующих ГИБП: этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб;
3. пациент (достигший возраста 15 лет) и/или законный представитель пациента подписали добровольное информированное согласие для участия в исследовании и обработки персональных данных.

Критерии невключения пациентов в проспективную часть исследования:

1. наличие тяжелых сопутствующих патологий различных органов и систем органов или дерматологических заболеваний, которые являются противопоказанием к назначению применяемых в исследовании ГИБП или могут затруднить интерпретацию клинических данных;

2. наличие у пациента признаков хронической персистирующей или острой инфекции бактериальной, грибковой или вирусной этиологии;
3. невозможность соблюдения пациентом режима лечения назначенным биологическим препаратом и соблюдать определенный график визитов;
4. наличие или подозрение на возможное неблагоприятное лекарственное взаимодействие между жизненно необходимой пациенту терапией с препаратами, применяемыми в рамках проводимого иссследования.

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

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

Процесс формирования общей выборки пациентов представлен на рисунке 1.

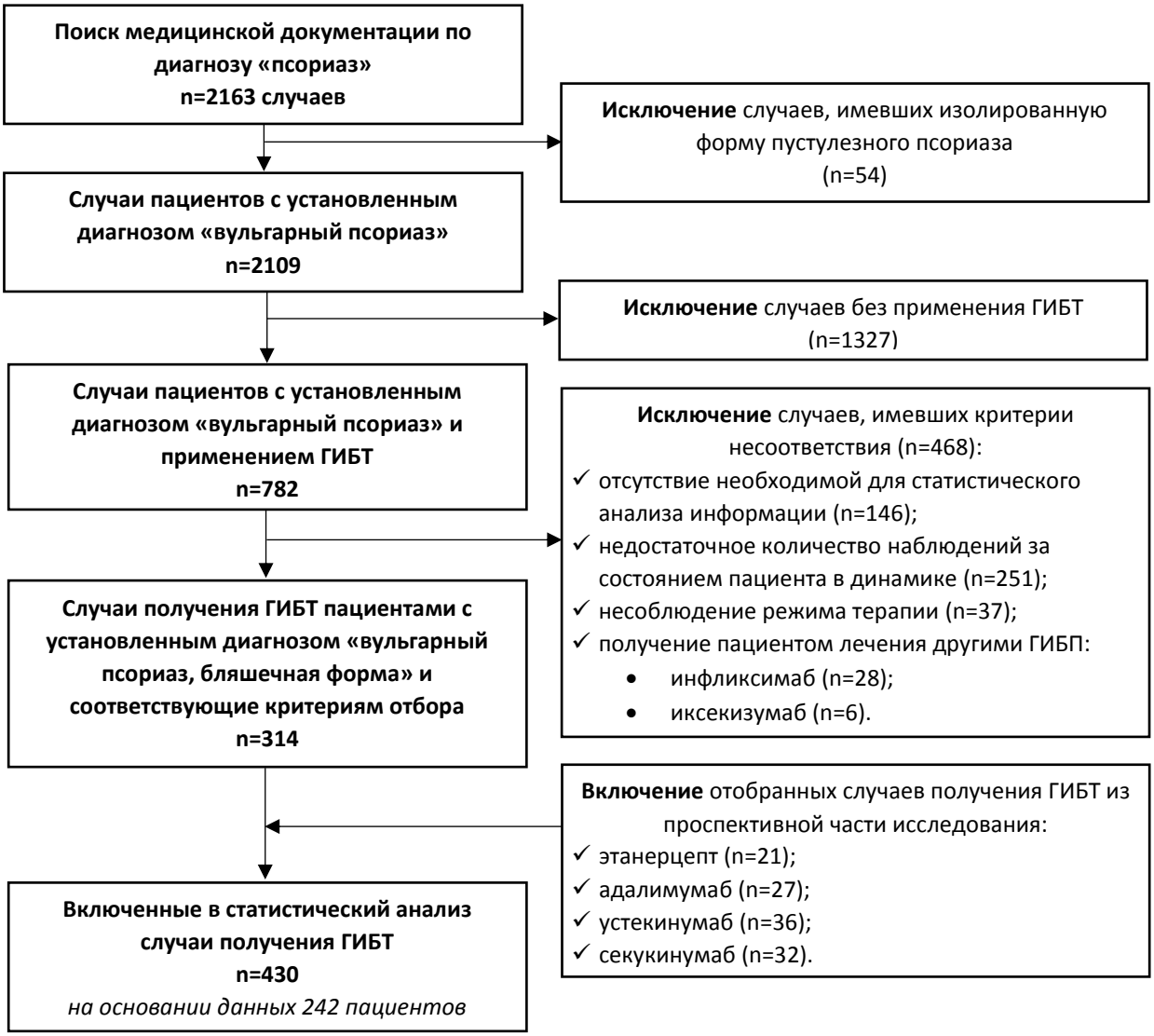


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора случаев получения ГИБТ

Клинические методы обследования пациентов

У всех пациентов проводился сбор следующих анамнестических данных: возраст дебюта и стаж заболевания, факт наличия отягощенного семейного анамнеза по псориазу, предшествующая терапия и ее продолжительность, установленные сопутствующие и коморбидные заболевания, течение заболевания и количество эпизодов обострения за последний год, получаемая на постоянной основе лекарственная терапия в настоящее время, в том числе по сопутствующим патологиям, не связанным с псориазом. У всех пациентов производился сбор жалоб, беспокоящих пациента за последние 3 месяца, с целью выявления возможных коморбидных заболеваний, окончательное установение которых производилось соответствующим специалистом после необходимого дообследования. Также всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя общий анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, исключение инфекционных патологий (сифилис, ВИЧ, гепатит В и С, туберкулез), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографическое исследование, эхокардиографию, а также компьютерную томографию органов грудной клетки. При выявлении нежелательных явлений производилась их регистрация.

Диагноз псориаза устанавливался на основании клинической картины, данных анамнеза и результатов патоморфологического исследования (при наличии). Показатель выживаемости биологической терапии измерялся в месяцах и определялся как промежуток времени от инициации биологической терапии до ее прекращения независимо от причины.

Шкалы оценки степени тяжести

Тяжесть течения псориаза оценивалась в соответствии с результатами объективного показателя – индекса площади и тяжести псориатических поражений (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), который использовался для оценки эффективности биологической терапии. Значения индекса PASI могли варьировать в диапазоне от 0 (отсутствие проявлений заболевания) до 72 (максимальная степень тяжести) баллов, при этом PASI<5 баллов соответствовал легкому течению псориаза; PASI≥5, но ≤10 – средней степени тяжести; а PASI>10 – тяжелому течению.

Изучаемые в исследовании препараты

В исследовании изучалась эффективность, выживаемость, а также оценивался профиль безопасности таких генно-инженерных биологических препаратов, как этанерцепт и адалимумаб (ингибиторы TNF-α), устекинумаб (ингибитор IL-12/23), секукинумаб (ингибитор IL-17A).

Сбор и статистическая обработка данных

Сбор перичных данных осуществлялся путем выкопировки сведений из электронных историй болезни, персональных карт динамического наблюдения за пациентами и другой медицинской документации. Хранение, группировка, сортировка данных с последующим их статистическим анализом, построением наглядных схем и графиков проводились с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Для проверки формы распределения применялся тест Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса – исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения, описание осуществлялось с помощью медианы и [25-й; 75-й процентили]. Сравнение количественных признаков двух независимых групп осуществлялось при помощи U-критерия Манна-Уитни, сравнение нескольких независимых выборок – путем вычисления H-критерия Краскела-Уоллиса. Различия между признаками в трех и более зависимых выборках выявлялись путем расчета критерия Фридмана. Статистически значимые различия подвергались попарному тестированию посредством апостериорного критерия Данна с поправкой Бонферрони для коррекции p-критерия. Сравнение качественных признаков выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса для таблиц сопряженности 2x2. Изучение взаимосвязи между явлениями осуществлялось путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. Вероятность наступления определенного исхода определялась посредством вычисления относительного риска. Продолжительность получения ГИБТ устанавливалась с помощью анализа выживаемости Каплана–Мейера, оценка межгрупповых различий осуществлялись с помощью логарифмического рангового теста. Выявление предикторов отмены ГИБТ проводилось методом однофакторной и многофакторной регрессии Кокса. Оценка профиля безопасности ГИБП проводилась на основании коэффициента отношения шансов репортирования. Результаты проводимого статистического анализа считались значимыми при значениях $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика групп пациентов

Всего в исследование было отобрано 430 случаев получения биологической терапии, из которых 111 (25,8%) случаев были связаны с назначением этанерцепта, 122 (28,4%) – адалимумаба, 116 (27,0%) – устекинумаба, меньше всего случаев получения пациентами ГИБТ наблюдалось при назначении секукинумаба – 81 (18,8%).

Чаще всего в качестве препарата первой линии биологической терапии выступал этанерцепт (85,6%), вторым по частоте назначаемости был

адалимумаб (56,6%), частота назначения устекинумаба и секукинумаба составляла приблизительно 36% в обоих случаях. Наиболее частым биологическим препаратом, использующимся в качестве второй линии терапии, был устекинумаб (42,2%), за ним по уменьшению частоты назачения следовали секукинумаб (35,8%), адалимумаб (32,8%) и этанерцепт (14,4%), у которого наблюдалось меньше всего случаев использования в качестве препарата второй линии терапии. Для третьей линии терапии преимущественно использовались такие биологические агенты, как секукинумаб (25,9%) и устекинумаб (19,8%).

Группы случаев, сформированные по получаемому биологическому препарату, были однородны по половому признаку (p=0,968) и частоте наличия у пациентов отягощенного семейного анамнеза (p=0,261). Статистически значимых отличий в значениях индекса PASI, рассчитанного на момент инициации, между группами биологической терапии выявлено не было (p=0,084). Частота распределения случаев в зависимости от категории отклонения ИМТ между группами получения ГИБТ статистически значимо не различалась (p=0,221). Причины отмены ГИБТ в зависимости от получаемого биологического препарата представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота случаев отмены ГИБП по соответствующим причинам

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

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами ГИБТ как по отдельным рассматриваемым причинам отмены, так и в общем (χ^2=8,059; p=0,233), стоит отметить, что более высокая частота случаев отмены ГИБТ по всем трем причинам была характерна для биологических агентов из группы ингибиторов TNF-a (адалимумаб и этанерцепт) по сравнению с ингибиторами IL-12/23 (устекинумаб) и IL-17 (секукинумаб). Терапия биологическими агентами не была отменена в 232 (53,9%) случаях, при этом из них в 39 (35,1%) наблюдались в группе терапии этанерцептом, 59 (48,4%) – адалимумабом, 81 (69,8%) – устекинумабом и 53 (65,4%) – секукинумабом.

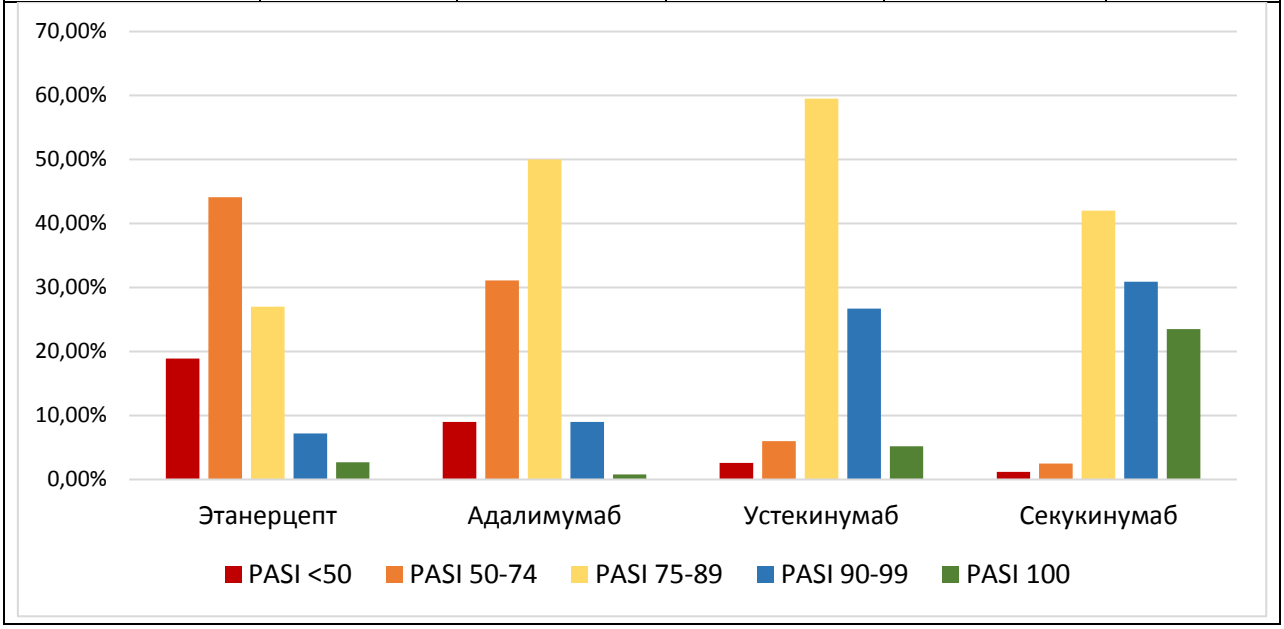
Оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии

Таблица 2 демонстрирует сравнительную оценку случаев достижения установленного показателя индекса PASI к 12 неделе терапии отдельно для каждого из ГИБП.

Таблица 2

Сравнительный анализ случаев достижения показателя индекса PASI к 12 неделе лечения в зависимости от получаемого ГИБП с гистограммой

Показатель индекса PASI, абс. (%)	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	Критерии
PASI <50	21 (18,9)	11 (9,0)	3 (2,6)	1 (1,2)	χ^2=26,602; p<0,001
PASI 50-74	49 (44,1)	38 (31,1)	7 (6,0)	2 (2,5)	χ^2=72,116; p<0,001
PASI 75-89	30 (27,0)	61 (50,0)	69 (59,5)	34 (42,0)	χ^2=27,428; p<0,001
PASI 90-99	8 (7,2)	11 (9,0)	31 (26,7)	25 (30,9)	χ^2=31,164; p<0,001
PASI 100	3 (2,8)	1 (0,9)	6 (5,2)	19 (23,4)	χ^2=46,119; p<0,001



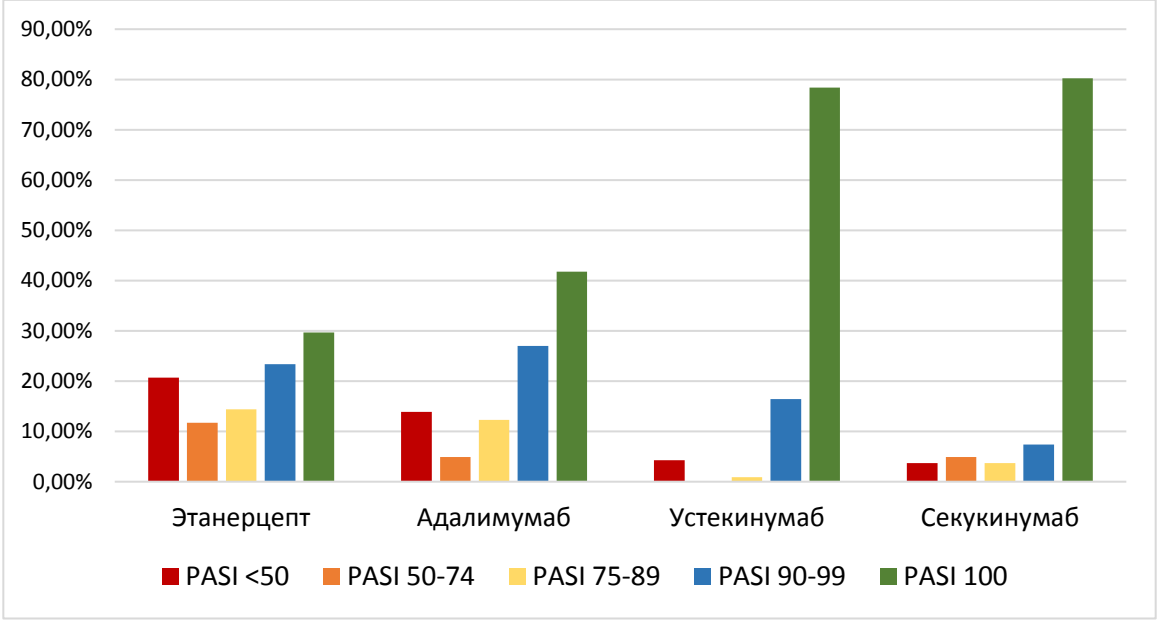
Больше всего случаев «неответчиков» на биологическую терапию (PASI<50) к 12 неделе лечения было характерно для группы применения этанерцепта, меньше всего случаев зарегистрировано при терапии секукинумабом и устекинумабом. Обратная ситуация наблюдается при анализе случаев достижения пациентами к 12 неделе лечения показателя индекса PASI 100: больше всего случаев установлено при лечении секукинумабом, меньше всего при использовании в терапии этанерцепта и адалимумаба. Большая часть случаев получения пациентами таких биологических препаратов, как этанерцепт и адалимумаб, была связана с преимущественным достижением к 12 неделе терапии показателя индекса PASI 50-89, в случаях применения устекинумаба – показателя PASI 75-99, а при использовании секкукинумаба – PASI 75-100.

Долгосрочная эффективность ГИБП продемонстрирована в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ случаев достижения показателя индекса PASI к 52 неделе лечения в зависимости от получаемого ГИБП с гистограммой

Индекс PASI, абс. (%)	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	Критерии
PASI<50	23 (20,7)	17 (13,9)	5 (4,3)	3 (3,7)	χ^2=21,207; p<0,001
PASI 50-74	13 (11,7)	6 (4,9)	-	4 (4,9)	χ^2=4,867; p=0,087
PASI 75-89	16 (14,4)	15 (12,3)	1 (0,9)	3 (3,7)	χ^2=19,011; p<0,001
PASI 90-99	26 (23,4)	33 (27,0)	19 (16,4)	6 (7,4)	χ^2=13,764; p=0,003
PASI 100	33 (29,7)	51 (41,8)	91 (78,4)	65 (80,2)	χ^2=84,037; p<0,001



Доля случаев достижения показателя PASI 100 к 52 неделе наблюдения достигала своего максимального значения и была приблизительно одинакова в группах лечения пациентов устекинумабом и секукинмабом, тогда как меньше всего случаев сохранялось за группой терапии этанерцептом. Вместе с этим к 52 неделе наблюдался рост случаев отмены терапии и ухудшения тяжести течения заболевания (PASI<50), данная динамика была наиболее характерна для ингибиторов TNF-a, особенно этанерцепта.

Анализ выживаемости генно-инженерной биологической терапии

Анализ выживаемости продемонстрировал, что наибольшее значение средней продолжительности получения терапии характерно для лечения устекинумабом – 54,9 месяцев, для секукинумаба показатель выживаемости соответствовал таковому при лечении адалимумабом и составлял

приблизительно 34 месяца. Наименьший показатель выживаемости был установлен в случае терапии этанерцептом – 26,7 месяцев.

При этом бионаивные пациенты демонстрировали статистически значимо (p<0,001) более длительную эффективность проводимой им биологической терапии по сравнению с теми, кто ранее получал биологические агенты: 55,8 месяцев против 48,1 для устекинумаба, 36,2 месяцев против 30,6 для секукинумаба, 33,7 месяца против 26,4 для адалимумаба и 27,7 месяцев против 18,0 для этанерцепта (рис. 2).

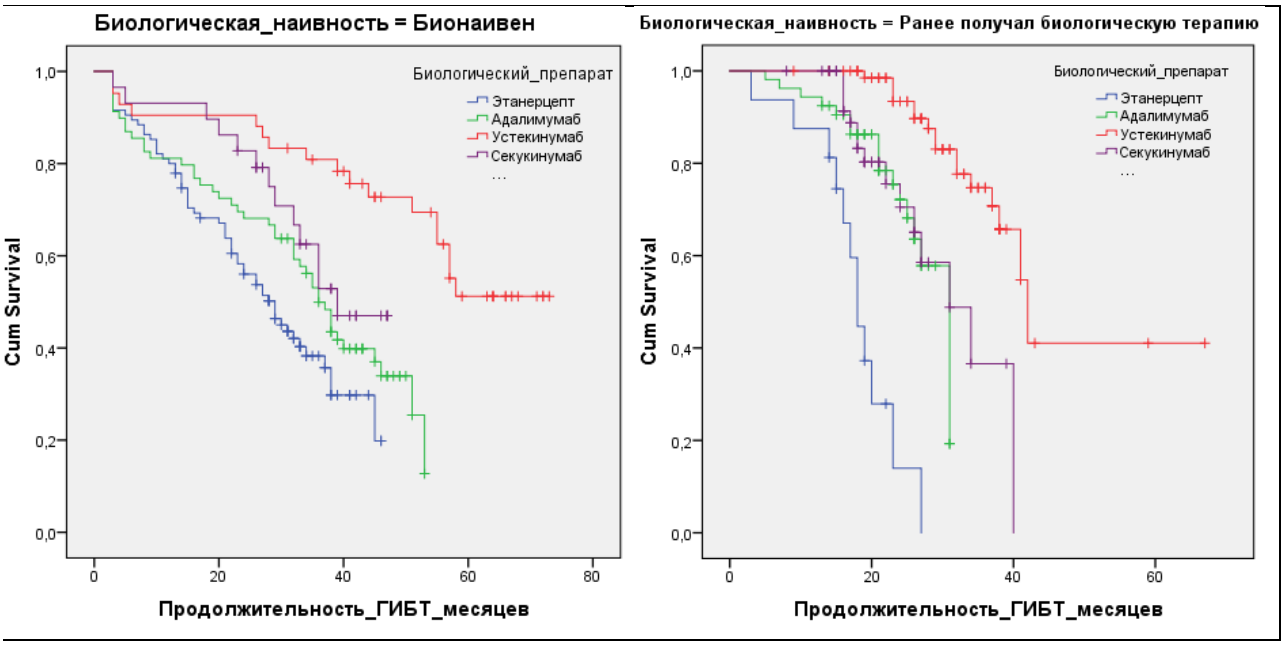


Рис. 2. Кривые выживаемости в зависимости от биологической наивности пациентов с учетом получаемого ГИБП

Лучшая выживаемость наблюдалась в случаях получения пациентом биологического агента в качестве первой линии терапии, статистически значимо более низкие показатели демонстрировала каждая последующая линия биологической терапии (p<0,001). Лучшие показатели продолжительности получения ГИБТ в общей выборке случаев наблюдались при ранней инициации (<2 лет после установления диагноза основного заболевания) биологичеких агентов, тогда как выборка пациентов с отсроченной инициацией ГИБТ (>2 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз») демонстрировала статистически значимо более низкий показатель выживаемости терапии: 48,3 месяцев против 36,8 месяцев соответственно, p<0,001.

Факт отсутствия ответа на индукционный курс ранее применяемого биологического агента значимо снижало выживаемость следующей линии терапии при назначении ингибиторов TNF-a: 14,2 месяцев для этанерцепта и 16,2 месяцев для адалиумамаба против 27,7 и 33,7 месяцев соответственно при назначении в качестве первой линии терапии. Внутриклассовое переключение

ингибиторов TNF-a сопровождалось значимым снижением показателя выживаемости терапии, причем смена адалимумаба на этанерцепт сопровождается более низкими значениями показателя выживаемости (16,3 месяцев), чем замена этанерцепта на адалимумаб (22,2 месяцев). Переключение ингибиторов TNF-a на устекинумаб или секукинумаб демонстрировало незначительное снижение выживаемости терапии в обоих случаях, однако значения были ниже уровня бионаивных пациентов: приблизительно 33 месяца для устекинумаба и 23 месяца для секукинумаба.

Смена всех рассматриваемых в настоящем исследовании ГИБП на устекинумаб в рамках второй линии терапии хоть и демонстрировало статистически значимое снижение показателя выживаемости по сравнению с бионаивными случаями, однако, по сравнению с остальными вариантами переключения имела более продолжительный период получения пациентами биологического лечения (равный 33 месяцам), в том числе при использовании устекинумаба в качестве препарата третьей линии терапии (25 месяцев, χ^2=66,858; p<0,001). Незначительное снижение выживаемости ГИБТ наблюдалось при использовании в качестве второй линии терапии секукинумаба после ингибиторов TNF-a (23 месяца), вместе с этим отмечалось выраженное статистически значимое снижение продолжительности получаемой ГИБТ в случаях предшествующего использования устекинумаба (18,5 месяцев).

Немаловажное значение на показатель выживаемости ГИБТ оказывала сопутствующая и предшествующая терапия (рис. 3).

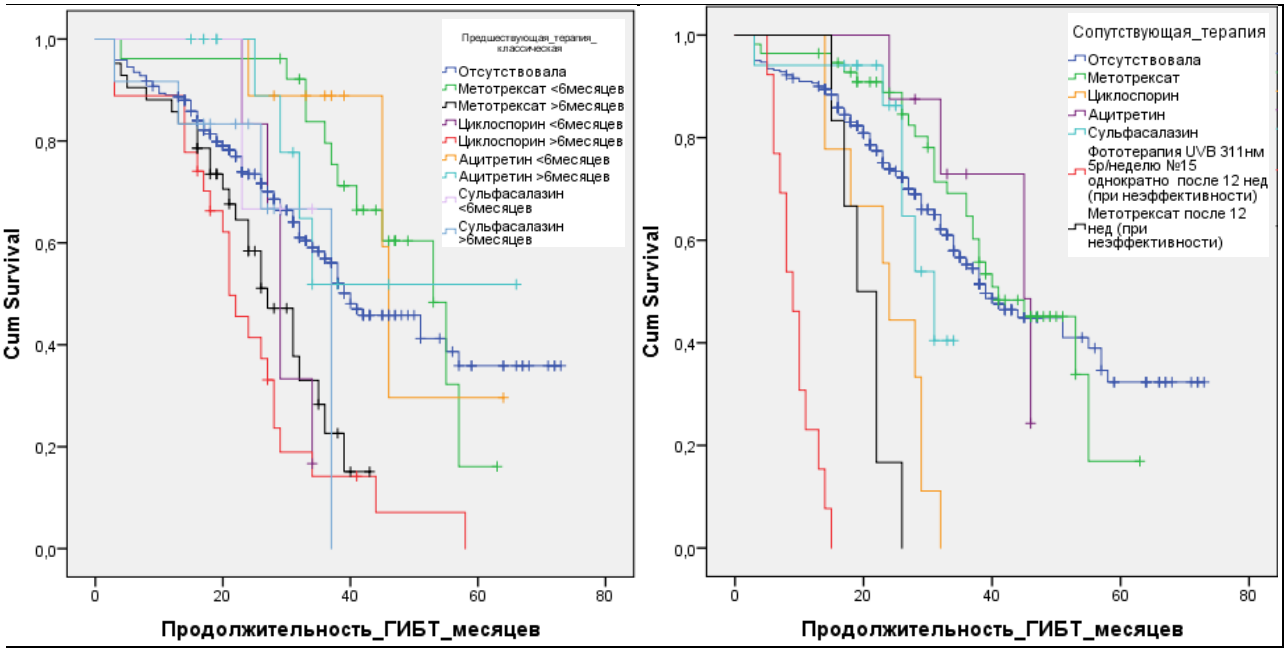


Рис. 3. Кривые выживаемости ГИБТ в зависимости от ранее получаемого небиологического системного лечения (слева) и с учетом сопутствующей небиологической терапии (справа)

Было установлено статистически значимое снижение (p<0,001) выживаемости терапии при длительном (>6 месяцев) предшествующем лечении такими «классическими» иммунодепрессантами, как метотрексат и циклоспорин (26,6 и 24,2 месяца соответственно по сравнению с 44,5 месяцев при отсутствии предшествующего лечения), тогда как их краткосрочное назначение (<6 месяцев) до инициации биологического лечения не оказывало статистически значимого влияния на продолжительность получаемой в последующем ГИБТ. Назначение ацитретина и сульфасалазина (как краткосрочно, так и на длительный срок) перед назначением ГИБТ или совместно с ней не оказывало какого-либо статистически значимого влияния на выживаемость биологической терапии. Тогда как сопутсвующее назначение к ГИБП циклоспорина демонстрировало статистически значимое снижение показателя выживаемости (23,4 месяца против 44,1 месяца при отсутствии сопутствующей терапии, p<0,001). Сопутствующее назначение к ингибитором TNF-a метотрексата оказывало положительное влияние на продолжительность получения пациентами ГИБТ, чем при его отсутствии: 37,7 месяцев против 24,3 для этанерцепта, 41,7 месяцев против 32,1 для адалимумаба. Однако, при добавлении метотрексата к ГИБП секукинумаб и устекинумаб какой-либо статистически значимой разницы показателя выживаемости выявлено не было.

Статистически значимыми факторами, оказывающими негативное воздействие на показатель выживаемости, были коморбидные патологии (p<0,001) и избыточная масса тела: 43,9 месяцев при нормальной массе тела по сравнению с 26,6 (p=0,002) или 26,5 (p=0,033) месяцами в случае установленного пациенту диагноза ожирения II или III степени (рис. 4).

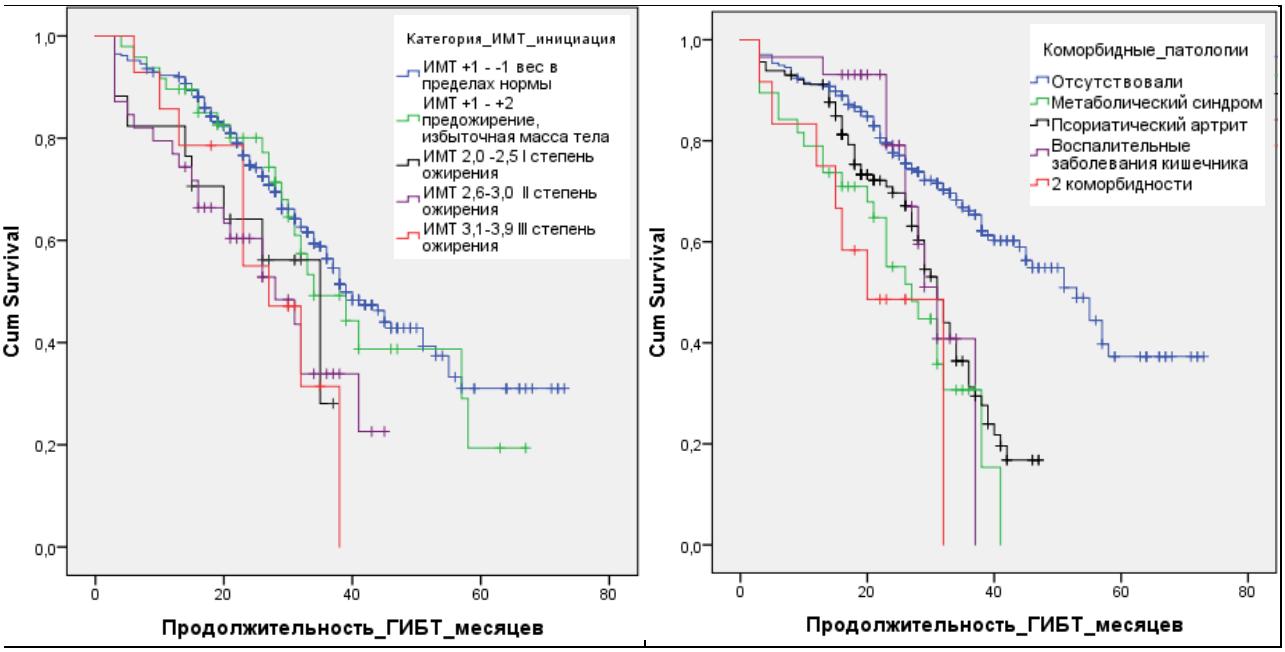


Рис. 4. Кривые выживаемости ГИБТ в зависимости от индекса массы тела (слева) и с учетом коморбидных патологий (справа)

Также было выявлено статистически значимое влияние достижения пациентом индикаторного показателя индекса PASI 90 и более к 12 неделе лечения на продолжительность использования ГИБТ (p<0,001), при этом самые высокие показатели выживаемости терапии (до 66,0 месяцев) наблюдались в случаях достижения пациентами показателя индекса PASI 100 (полное очищение кожного покрова) к 12 неделе лечения по сравнению с 53,5 месяцами при PASI 90, 42,9 месяцами – PASI 75, 25,1 месяцами – PASI 50.

Снижение продолжительности получения пациентом детского возраста с псориазом ГИБТ при наличии таких статистически значимых (p<0,001) факторов кумулятивного риска ранней отмены биологической терапии, как наличие отягощенного семейного анамнеза (HR=1,677), отсроченное (>2 лет после установления диагноза) назначение ГИБТ (HR=1,447), наличие у пациента метаболического синдрома (HR=3,947), псориатического артрита (HR=2,337) или воспалительных заболеваний кишечника (HR=4,938), предшествующее лечение метотрексатом (HR=3,085) или циклоспорином (HR=4,538) длительностью более 6 месяцев, отсутствие достижения показателя PASI 75 к 12 неделе лечения (HR=13,180) (рис. 5).

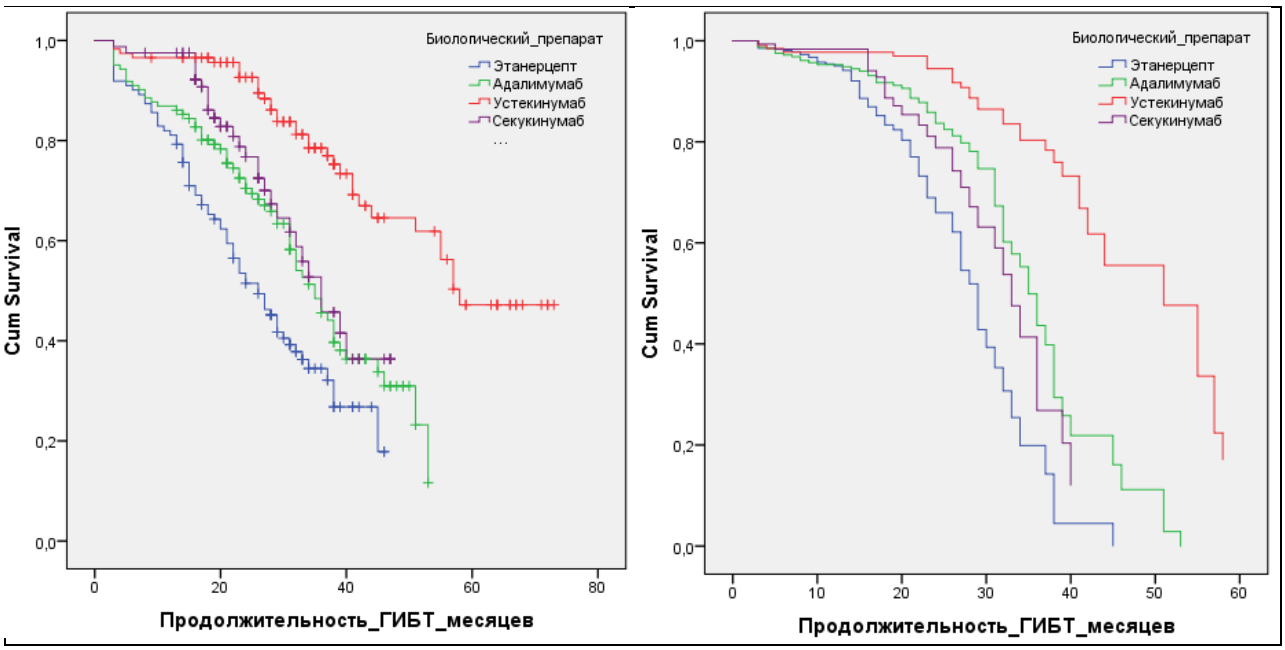


Рис. 5. Кривые выживаемости ГИБП без влияния факторов риска (слева) и с учетом воздействия значимых предикторов отмены (справа)

ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженное снижение значений индекса PASI на 12 неделе лечения было характерно при использовании препарата секукинумаб (p<0,001). К 28 неделе наблюдения устекинумаб развил сопоставимый уровень терапевтического ответа с секукинумабом (p=0,267), значительно опережая показатели эффективности терапии ингибиторами TNF-a.

Устекинумаб и секукинумаб демонстрировали также долгосрочную эффективностьпо достижению индикаторных показателей PASI 90, PASI 100 (значимо превосходящую этанерцепт и адалимумаб, p<0,001) к 52 неделе терапии.

2. Самая высокая средняя продолжительность получения биологической терапии была рассчитана для устекинумаба (54,9 месяцев) и статистически значимо отличалась от выживаемости других биологических агентов (p<0,001). Самые низкие значения выживаемости демонстрировал этанерцепт (26,7 месяцев), показатели выживаемости адалимумаба и секукинумаба статистически значимо не отличались между собой (34 месяца, p=0,387) и занимали промежуточное положение.
3. Установлено, что факт достижения пациентом показателя PASI 90 к 12 неделе лечения сопряжен с лучшими показателями выживаемости терапии по сравнению с пациентами, достигшими показателя индекса PASI 50-74 и PASI 75-89 (p<0,001): 66 месяцев против 25 и 42 месяцев соответственно.
4. Определено, что увеличение индекса массы тела оказывало статистически значимое влияние (p<0,001) на эффективность проводимой генно-инженерной биологической терапииу детей с псориазом, выразившееся в значимом снижении доли пациентов, достигших индикаторного показателя PASI 90 к 12 неделе лечения (29,5% при нормальной массе тела против 5,1% при ожирении II степени и 0% – ожирении III степени), а также показателя выживаемости терапии, продемонстрировавшего длительность сохранения эффекта равную 26 месяцам при ожирении II-III степени против 42 месяцев при нормальной массе тела (p=0,005).
5. Установлено, что сопутствующеее назначение сульфасалазина или ацитретина в комбинации с генно-инженерной биологической терапией не оказывало статистически значимого влияния (p=0,765 и p=0,758 соответственно) на продолжительность и эффективность применения пациентами биологического лечения. Терапия метотрексатом в сочетании с ингибиторами TNF-a сопровождалось более высокой выживаемостью и эффективностью биологических агентов (p=0,009 для этанерцепта и p=0,019 для адалимумаба). Комбинированная терапия с метотрексатом и устекинумабом (p=0,331) или секукинумабом (p=0,118) не продемонстрировала значимых отличий показателей выживаемости и эффективности в сравнении с монотерапией указанными генно-инженерными биологическими препаратами. Циклоспорин статистически значимо снижал выживаемость и долгосрочную эффективность всех генно-инженерных биологических препаратов.
6. Бионаивные пациенты имеют статистически значимо (p<0,001) более выраженное улучшение течения заболевания и более длительную

продолжительность генно-инженерной биологической терапии по сравнению с теми, кто уже ранее получал биологическое лечение: 56 против 48 месяцев для устекинумаба, 36 против 30 месяцев для секукинумаба, 33 против 26 месяцев для адалимумаба и 27 против 18 месяцев для этанерцепта. Наиболее значимое снижение выживаемости было обнаружено при переключении терапии с устекинумаба на секукинумаб и с адалимумаба на этанерцепт ($p<0,001$).

7. Определены статистически значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии при псориазе у детей: отягощенный семейный анамнез (HR=1,677), отсроченное (>2 лет после установления диагноза) назначение генно-инженерной биологической терапии (HR=1,447), наличие у пациента метаболического синдрома (HR=3,947), псориатического артрита (HR=2,337) или воспалительных заболеваний кишечника (HR=4,938), предшествующее лечение метотрексатом (HR=3,085) или циклоспорином (HR=4,538) длительностью более 6 месяцев, отсутствие достижения показателя PASI 75 к 12 неделе лечения (HR=13,180).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение генно-инженерной биологической терапии должно проводиться на ранней стадии лечения заболевания, минуя длительную терапию такими небиологическими иммуносупрессивными препаратами, как метотрексат и циклоспорин.
2. Недостаточная эффективность проводимого иммуносупрессивного лечения метотрексатом или циклоспорином в течение 6 месяцев является показанием для назначения генно-инженерной биологической терапии.
3. Не рекомендуется совместное с генно-инженерной биологической терапией назначение циклоспорина на срок более 6 месяцев.
4. Комбинированное использование метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов у пациента без коморбидных патологий имеет наибольшую пользу и эффективность только при лечении ингибиторами TNF-a, а в остальных случаях является нецелесообразным.
5. При отсутствии противопоказаний в качестве препарата первой линии наиболее целесообразно использование препарата секукинумаб, поскольку он обладает наиболее высокой эффективностью, а также позволяет в дальнейшем при необходимости произвести замену на любой генно-инженерный биологический препарат без выраженной потери эффективности и выживаемости последующей линии терапии.
6. Внутриклассовое переключение ингибиторов TNF-a не является предпочтительной стратегией замены биологических агентов при терапии

псориаза у детей. Эффективные варианты для замены ингибиторов TNF-a включают в себя назначение секукинумаба или устекинумаба. При необходимости внутриклассовой смены переключение производить только с этанерцепта на адалимумаб с сопутствующим метотрексатом.

7. Не следует в первую очередь рассматривать вариант замены устекинумаба на секукинумаб при возможности назначения в качестве следующей линии терапии препаратов группы ингибиторов TNF-a.
8. При наличии у пациента статуса «первичного неответчика» на ранее проводимое биологическое лечение предпочтение должно отдаваться назначению секукинумаба (при отсутствии воспалительных заболеваний кишечника).
9. Факт отягощенного семейного анамнеза, а также стаж болезни более двух лет в отсутствие системной терапии являются показаниями для выбора в качестве первой линии терапии псориаза у детей – секукинумаба или устекинумаба.
10. В случае наличия псориатического артрита предпочтение следует отдавать монотерапии секукинумабом или комбинации адалимумаба с метотрексатом; устекинумаб целесообразнее использовать в качестве «последней линии» терапии.
11. При наличии активной болезни Крона с легким или среднетяжелым течением псориаза в качестве препарата выбора стоит рассматривать адалимумаб (даже при предшествующем использовании других ингибиторов TNF-a), тогда как при тяжелом течении псориаза или вторичной неэффективности ингибиторов TNF-a, «парадоксальных» реакциях – устекинумаб.
12. При наличии у пациента ожирения I-III степени и/или метаболического синдрома предпочтение для биологического препарата в качестве первой линии терапии должно отдаваться в следующем порядке: устекинумаб, секукинумаб, этанерцепт. В случае необходимости производить смену биологической терапии в следующем порядке: с устекинумаба на этанерцепт, с секукинумаба на устекинумаб или этанерцепт, с этанерцепта на устекинумаб или секукинумаб. Сохранение максимально возможной эффективности и продолжительности лечения может быть достигнуто при следующем порядке назначения препаратов: секукинумаб→устекинумаб→этанерцепт→адалимумаб.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 64–71.**
2. **Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 48–55.**
3. **Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):451-458.**
4. **Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Нам Л.Н., Иванов Р.А. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):446-450.**
5. **Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей. Медицинский алфавит. 2022; (8): 80–85.**
6. **Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Материкин А.И., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Королева Д.Р. Коморбидность псориаза и ожирения у детей. Роль питания. «Медицинский оппонент» № 4.2021.**
7. **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;21(5):419–429.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HR – отношение рисков
IL – интерлейкин
PASI – показатель индекса распространенности и тяжести псориаза
TNF-a – фактор некроза опухоли-а
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
НЯ – нежелательные явления
РФ – Российская Федерация
США – Соединенные Штаты Америки