Федеральное государственное автономное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АМБАРЧЯН ЭДУАРД ТИГРАНОВИЧ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ФНО-α И ИЛ12/23 В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ

14.01.08 – педиатрия

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, Мурашкин Николай Николаевич

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений……3

ВВЕДЕНИЕ…..……..…….4

ГЛАВА 1. Обзор литературы…….……..……....13

1.1. Эпидемиология псориаза……..…...13

1.2. Этиология и патогенез псориаза…….……15

1.3. Клинические формы псориаза ……22

1.4. Лечение псориаза в детском возрасте ……30

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....…… 46

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение…...57

3.1. Характеристика групп пациентов…….…….... 57

3.2. Анализ клинической эффективности……...……..66

3.3. Анализ клинической безопасности..……...……109

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...……..111

ВЫВОДЫ……...……...……..114

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ...…….……..……..116

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..……**.**117

Список сокращений

ВДП - верхние дыхательные пути

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ИЛ - интерлейкин

МТХ - метотрексат

РФ - Российская Федерация

СК - салициловая кислота

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ТГКС - топические глюкокортикостероиды

ТИК - топические ингибиторы кальциневрина

ФНО-α - фактор некроза опухоли-α

CARD - caspase recruitment domain (домен рекрутирующий каспазу)

CDLQI - Children's dermatology life quality index (детский дерматологический индекс качества жизни

FDA - Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами

GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

GCP - Good clinical practice (надлежащая клиническая практика)

HLA - главный комплекс гистосовместимости

ICAM-1 - молекула межклеточной адгезии 1

IFN-α - интерферон альфа

NF-κB - ядерный фактор каппа

OR - odds ratio (отношение шансов)

PASI - Psoriasis area severity index (площадь и тяжесть псориатических поражений)

sPGA - Static physician global assessment (мнение врача о тяжести заболевания)

TGFβ - трансформирующий ростовой фактор бета

TLR - toll-подобные рецепторы

UVB 311 нм - узкополосная средневолновая фототерапия с длинной волны 311 нм

VCAM-1 - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Псориаз - распространенное хроническое заболевание мультифакторной природы, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, дисфункцией кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, вызванной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [81].

Показатели его распространенности варьируют в зависимости от этнической принадлежности, возраста, пола и других показателей. Самый высокий уровень заболеваемости отмечается у европейцев и афроамериканцев. Согласно данным различных исследований, дерматозом страдает от 2 до 3,5 % мирового населения, а в отдельных популяциях этот показатель может достигать 8,5 % [26, 51, 153, 183]. Тревожной тенденцией последних лет в Российской Федерации (РФ) является рост первичной заболеваемости псориазом среди детей. Так, в период с 2011 по 2016 гг. прирост заболеваемости в среднем составил 8 %: с 217,4 в 2011 г. до 234,8 на 100 000 детского населения в 2016 г. [8].

Отдельную озабоченность специалистов вызывает рост заболеваемости псориазом среди подростков в возрасте 15-17 лет. В данной возрастной группе, согласно официальной статистике РФ, показатель заболеваемости псориазом составляет 120 на 100 тыс. подросткового населения. Учитывая психоэмоциональные и физиологические особенности пациентов подросткового возраста, особое значение уделяется также местам локализации патологического процесса с вовлечением функционально значимых зон кожного покрова (лицо, половые органы, ладони и подошвы). Даже умеренные псориатические поражения в указанных областях могут оказать грубое и долгосрочное воздействие на психологическое здоровье, вызвав серьезные психологические страдания и расстройства гармоничного развития личности.

Особое беспокойство вызывает также и факт роста тяжёлых инвалидизирующих форм псориаза, среди детей и подростков, таких как, псориатическая эритродермия и пустулёзный псориаз. Во многом, эти формы болезни являются результатом отсутствия осведомленности медработников о характере болезни и несоблюдении ими адекватной состоянию лечебной тактики, регламентированной клиническими рекомендациями профессиональных сообществ, основанных на принципах доказательной медицины.

Псориаз в детском возрасте часто своевременно не распознается, недооценивается, а, следовательно, и несвоевременно лечится, представляя собой тяжёлую терапевтическую проблему [182]. В последнее десятилетие всё больше работ, демонстрируют взаимосвязь псориаза с некоторыми сопутствующими заболеваниями в детском возрасте такими как ожирение, гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ревматоидный артрит, болезнь Крона и психические расстройства, что делает раннюю диагностику и лечение очень важными и существенными задачами [29, 37, 102, 147]. Во многом клинические формы псориаза в детском возрасте аналогичны таковым у взрослых, тем не менее некоторые клинические формы болезни могут различаться по локализации и морфологии. Симптомы, которые чаще всего беспокоят пациентов, включают в себя болезненность, зуд и выраженное шелушение кожного покрова [166].

Терапия псориаза у детей является актуальной проблемой современной дерматологии и педиатрии. До сегодняшнего дня тактика и алгоритм ведения детей с тяжёлыми формами псориаза вызывают большие споры. Терапия детей и взрослых во многом основана на данных ограниченных рандомизированных контролируемых исследований, клинических рекомендациях, мнениях экспертов, опубликованных отчетах о случаях или серии случаев заболевания у детей, а также на основе других данных из таких дисциплин, как ревматология и гастроэнтерология [136]. Вместе с тем, в

последнее время парадигма к подходам лечения псориаза у детей смещается. Наличие коморбидных состояний, ранняя хронизация псориаза и необходимость длительного лечения являются факторами, при которых тактика врача должна быть более агрессивной [65]. То есть, приверженность к негласному правилу «чем мягче лечение – тем лучше» сегодня является неактуальным и ошибочным [65].

Исследования последних лет обнаружили мутации генов, расположенных в локусах восприимчивости к псориазу, регулирующих функцию фактора некроза опухоли (ФНО–α), интерлейкинов (ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23), ядерного фактора, Т-лимфоцитов, интерферонов, макрофагов, что явилось результатом формирования новой эры терапии псориаза – использовании биологических препаратов с таргентным терапевтическим воздействием [143]. Имеются убедительные доказательства, демонстрирующие ключевые влияния ФНО–α, ИЛ12 и ИЛ23 в патогенезе псориаза. В настоящее время, биологические препараты являются вершиной патогенетических терапевтических возможностей, действие которых направлено на ключевые цитокины патологического процесса [7].

Степень разработанности темы

Учитывая современное состояние проблемы псориаза и социальные вызовы, стоящие перед растущим и развивающимся ребенком и подростком, пациентам детского и подросткового возраста необходимо осуществление терапевтических мероприятий, направленных на быстрое купирование симптомов болезни, профилактику осложнений, достижение полного очищения кожного покрова от псориатических высыпаний и длительное удержание эффекта. Именно эти условия позволят ребенку гармонично развиваться, быть социально активным, избежать инвалидности, развития коморбидных состояний и перейти во взрослую жизнь с ощущением себя полноценным членом общества. Этим требованиям во многом отвечает терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Однако

исследования эффективности и безопасности этих препаратов при лечении псориаза, проведенные на детском контингенте в мировой практике на сегодняшний день недостаточны, а в РФ отсутствуют, что обусловило актуальность, научную и практическую целесообразность данного диссертационного исследования.

Цель работы: Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза с использованием генно-инженерных биологических препаратов.

Задачи исследования:

1. Провести прямую сравнительную оценку достижения индикаторных показателей PASI 75 и PASI 90 к 16 неделе терапии ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза.
2. Оценить характер, степень выраженности и частоту встречаемости нежелательных явлений у детей с псориазом на фоне терапии ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб).
3. Изучить влияние предшествующего применения метотрексата на динамику клинического ответа и частоту возникновения нежелательных явлений у детей в период терапии биологическими препаратами ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб).
4. Провести сравнительную оценку удержания эффекта терапии биологическими препаратами ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза.
5. Определить подходы к терапевтической тактике при ограниченных поражениях кожного покрова с локализацией в функционально значимых зонах (лицо, половые органы, ладони и подошвы) с учётом влияния

патологического процесса на качество жизни пациентов детского возраста, основанные на данных показателя CDLQI.

Научная новизна

Впервые в РФ в детской дерматологической практике проведено долгосрочное исследование клинической эффективности и безопасности терапии ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) на репрезентативной выборке пациентов детского возраста, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза;

Впервые описано влияние предшествующей иммуносупресивной терапии метотрексатом на уровень терапевтической эффективности и безопасности биологических препаратов: ингибитора ФНО–α (этанерцепт) и ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) у детей;

Впервые дан сравнительный анализ и проведена оценка выраженности и длительности удержания эффекта терапии биологическими препаратами ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) у детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза;

Впервые изучено влияние локализации псориатических высыпаний на качество жизни пациентов детского возраста, определены показания для терапевтической тактики в отношении поражения функционально значимых зон кожного покрова.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе проведения исследовательской работы результаты позволили обосновать необходимость широкого внедрения методов генно-инженерной биологической терапии псориаза в детскую дерматологическую практику в связи с высокой эффективностью и безопасностью данных методик, имеющих значительные преимущества перед классической иммуносупрессивной терапией.

Как продемонстрировали результаты диссертационного исследования, методы генно-инженерной биологической терапии оказывают также и значительное положительное влияние на качество жизни пациентов детского возраста, что имеет высокую социальную значимость.

Результаты исследования включены в материалы федеральных клинических рекомендаций по ведению детей, страдающих псориазом.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике НИИ Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Астраханской области, а также внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала сравнительную динамическую оценку эффективности терапии ГИБП, степень её влияния на качество жизни пациентов, регистрацию нежелательных явлений, что позволило оптимизировать подходы к системной терапии псориаза в детском возрасте.

Работа выполнена в соответствии со стандартами GCP в дизайне прямого открытого сравнительного исследования с использованием клинических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Генно-инженерная биологическая терапия ингибитором ФНО-α и ингибитором ИЛ12/23 является эффективной методикой лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза в детском возрасте;
2. Ингибитор ИЛ12/23 в сравнении с ингибитором ФНО-α является более эффективным препаратом, а также обладает более длительным удержанием эффекта при терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза в детском возрасте;
3. Предшествующая иммуносупрессивная терапия метотрексатом повышает риск инфекционных осложнений у детей, получающих последующее лечение ингибитором ФНО-α;
4. Псориатические поражения кожи в области функционально значимых зон, в отличие от поражения иных областей, более негативно влияют на качество жизни пациентов детского возраста.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного количества пациентов в группах относительно данных международных клинических исследований и научных публикаций. Сформированные группы наблюдения статистически сопоставимы.

Выполнялся регламентированный объем лабораторных и инструментальных методов исследования. Применялись объективные инструменты оценки клинических данных. Использовались современные методы статической обработки. Таким образом, полученные данные, сделанные выводы и рекомендации имеют высокую степень достоверности.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I-IV научно-практических конференциях «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2014-2018 гг.), XVIII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (Москва, 2017), на XXXIV и XXXV научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 2017 и 2018 гг.), на заседании Краснодарского краевого филиала Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» (Краснодар, 2018), на XX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018), на XVIII Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 9 из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 – в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе и списка литературы, включающего 201

источник, среди которых 17 отечественных и 184 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 62 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология псориаза

Несмотря на то, что псориаз у детей не является чем-то необычным, современные эпидемиологические данные о степени пораженности детского контингента этой болезнью весьма ограниченны. Согласно данным некоторых авторов, дебют псориаза возникает в детском возрасте у 1/3 больных [37, 158]. Показательным в данной связи является опросно-анкетное исследование Raychaudhuri S.P. и Gross J.A. с участием 707 пациентов, страдающих псориазом, продемонстрировавшее, что у 31,5 % пациентов дебют заболевания развился в возрасте до 16 лет [158].

Данные о заболеваемости детей в различных странах разнятся, так распространенность среди детей колеблется от 0 % в Тайване до 2,1 % в Италии [72]. В исследовании, проведенном в Северной Индии распространенность псориаза у детей-школьников оценивалась в 0,0002 %, что значительно ниже чем аналогичный показатель в Дании - 0,36 % [61, 62]. В исследовании Seyhan M. и соавт. продемонстрирована распространенность псориаза среди детей в Турции, составившая 3,8 % [168]. Исследование, проведенное Gelfand J.M. и соавт. показало, что в Великобритании распространенность псориаза в детском возрасте составляла ~ 0,55 % у детей в возрасте 0 до 9 лет и 1,37 % у детей в возрасте от 10 до 19 лет [77]. Это исследование также продемонстрировало, что до 20-летнего возраста уровень распространенности псориаза был несколько выше в женской популяции. Аналогичные показатели распространенности псориаза в детском возрасте отмечались как в Германии (в возрасте 0 до 9 лет - 0,18 %, от 10 до 19 лет - 0,83 %), так и Нидерландах (в возрасте от 0 до 10 лет - 0,4 %, от 11 до 19 лет - 1,0 %) [56].

В азиатских странах, в отличие от Европы, псориаз в детском возрасте крайне редко является предметом эпидемиологических исследований детских дерматозов, в связи с этим данные о заболеваемости псориазом детей в Азии

имеют низкую информативность [46, 200]. По данным Tollefson M.M., Crowson C.S. и соавт. в Соединенных Штатах Америки с 1970 по 2000 гг. рост заболеваемости псориазом у детей отмечается более чем в 2 раза: с 29,6 до 62,7 на 100 тыс. человек. Вероятно, это обусловлено увеличением числа триггеров, играющих роль в патогенезе псориаза в детском возрасте, таких как психоэмоциональный стресс, инфекционные заболевания, а также тенденцией к увеличению случаев ожирения в детском возрасте. В этом же исследовании отмечается, что наследственная отягощённость по псориазу имела место у 51,4% детей [186]. Kumar B. и соавт. при эпидемиологическом исследовании псориаза в Северной Индии выявили пики заболеваемости псориазом среди детей: у мальчиков этот возрастной промежуток составил 6-10 лет, у девочек - 11-15 лет [104]. В то же время Augustin M. и соавт. продемонстрировали, что распространенность псориаза у детей линейно возрастает с возрастом и не имеет определенных пиков заболеваемости [26]. По данным эпидемиологических исследований Мурашкина Н.Н., в Российской Федерации отмечается 2 пика заболеваемости псориазом у детей - 1-й в возрасте 6-7 лет, а второй в пубертатном периоде, что совпадает с общепринятым в педиатрии понятием физиологического вытягивания в указанные периоды детства [10]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что заболеваемость псориазом значительно увеличивается с течением времени и этот показатель равен 40,8 на 100 000 человек при среднем возрасте от 7 до 10 лет [129].

Разница заболеваемости между странами, помимо генетических факторов, возможно, обусловлена также и факторами окружающей среды, включая солнечную инсоляцию [82]. При сравнении отмечается более высокий уровень заболеваемости в странах, где климат характеризуется более низкими температурами и высокой влажностью, напротив – в странах с тропическим климатом псориаз встречается реже. Недавний систематический обзор показал, что страны, расположенные дальше от экватора, имеют

тенденцию к более высокой распространенности псориаза среди своих групп населения [153].

1.2. Этиология и патогенез псориаза

Несмотря на колоссальный опыт и знания, полученные в процессе изучения данного заболевания, этиология и патогенез дерматоза во многом до сих пор не ясны. Патогенез псориаза, вероятнее всего, основан на сложном взаимодействии эндогенных и экзогенных факторов.

1.2.1. Генетика псориаза

В развитии псориаза важное значение придается генетическим факторам. Основным локусом предрасположенности к возникновению псориаза является ген PSORS1, расположенный в главном комплексе гистосовместимости (HLA) на хромосоме 6, выявляемый у 35-50 % пациентов. Среди педиатрической группы больных псориазом генетический маркер HLA антиген CW6 выявлен у 73,7 % больных с каплевидной формой псориаза, против 7,4 % среди здоровых детей. Как известно, риск развития болезней у монозиготных близнецов также выше в 2-3 раза, чем у дизиготных близнецов [39]. Недавно описанные аутосомно-доминантные мутации CARD14 и PSORS2 также повышают риск развития псориатического фенотипа [174].

Опираясь на генетические исследования, можно условно выделить 2 типа псориаза. Псориаз I типа (наследственный) связан с системой антигенов HLA и антигенами HLA Cw6, HLA B13, HLA B17. Этот тип псориаза встречается у 2/3 больных, у которых манифестация заболевания приходится на молодой возраст (12–25 лет). При псориазе II типа (не наследственного) отсутствует взаимосвязь с системой HLA антигенов и его дебют возникает у лиц старше 40 лет [11]. Анализ популяционных исследований продемонстрировал заболеваемость псориазом у монозиготных близнецов более чем в 3 раза выше, чем у дизиготных, что подчеркивает роль генетических факторов в этиопатогенезе псориаза.

Первые исследования, направленные на освещение генетических факторов, играющих роль при псориазе, были основаны на статистическом анализе связей, что позволило идентифицировать гены болезни в четко определенных хромосомных областях. В результате, стало очевидно, что эти методы не подходят для анализа многофакторных заболеваний, коим является псориаз. Было выявлено девять различных генных локусов, которые должны были способствовать развитию псориаза: PSORS1 (6p21 хромосома) PSORS2 (17q24 хромосома), PSORS3(4q хромосома), PSORS4 (1cenq21хромосома), PSORS5 (3q21хромосома), PSORS6 (19p хромосома), PSORS7 (1pхромосома) и PSORS9 [90]. Тем не менее, достоверно был идентифицирован только локус PSORS1, расположенный в HLA. Полиморфизмы, локализованные в этом локусе гена, обусловливают наибольший риск развития псориаза (odds ratio (OR) 4.02-16.82) [140, 200]. Локусы гена вне области HLA в основном представляют собой общие генетические варианты с низким уровнем влияния на манифестацию заболевания, включая полиморфизмы в иммунной оси ИЛ23/Th17, такие как: ИЛ12В (OR 0,78-1,15) и ИЛ23R (OR 0,87-1,10) [60, 135, 159]. Другие варианты, независимо от HLA связаны с врожденным иммунитетом, представлением антигена, активацией и дифференцировкой Т-клеток [66, 178, 180]. В сочетании с HLA, однонуклеотидные полиморфизмы в генах IL23A, IL23R, IL12B, NFKB1 и TNIP1 ассоциированы с тяжелым течением заболевания. Была выявлена взаимосвязь псориатического процесса с HLA антигенами: B13, B16, B17, B27, B37, B35, Bw67, Bw17, Bw35, Bw37; A1, A19, A26, A32, Cw6, Cw7, Cw8, DR6, DR7 [42]. В последние годы в нескольких исследованиях были предприняты попытки проанализировать механизмы, посредством которых аллель HLA-Cw6 способствует молекулярному патогенезу псориаза. Учитывая роль гена HLA-C в представлении антигена, было высказано предположение, что HLA-Cw6 может иметь высокую аффинность связывания для одного или нескольких аутоантигенов псориаза [22]. Поскольку весь участок гена HLA-C является чрезвычайно

полиморфным, ассоциированные с ним аллели были также идентифицированы в регуляторных областях [52]. Такие варианты могут также способствовать патогенезу болезни путем модификации экспрессии HLA-Cw6.

Наличие мутаций генов IL36RN и гена CARD14 также являются важными предрасполагающими факторами для возникновения той или иной формы псориаза. При обнаружении рецессивной мутацией гена IL36RN можно утверждать о изолированной форме генерализованного пустулёзного псориаза [166]. CARD14 кодирует адаптерный белок, который высоко экспрессируется в кератиноцитах, где он опосредует TRAF2-зависимую трансдукцию ядерного фактора каппа (NF-κB) [171]. Мутации CARD14 вызывают активацию NF-κB, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов [93]. Они играют роль предрасполагающего фактора к возникновению генерализованного пустулезного псориаза, бляшечного псориаза, а также красного волосяного лишая [33, 75, 179].

1.2.2. Иммунологические аспекты патогенеза псориаза

Взаимодействие между активно пролиферирующими кератиноцитами, дендритными клетками, нейтрофилами, тучными клетками и Т-клетками вызывает развитие псориатических поражений, клинически характеризующихся возникновением на коже эритематозных папул и бляшек с чешуйками на поверхности. В последние три десятилетия патогенетическая модель псориаза была полностью пересмотрена в соответствии с более широким и более глубоким пониманием иммунных механизмов, проводящих к образованию псориатических высыпаний [47].

До конца 1990-х годов, при изучении патогенеза псориаза, шла дискуссия о том, является ли размножение кератиноцитов результатом их внутреннего дефекта, вызывающего иммунный ответ или, наоборот, гиперпролиферация кератиноцитов возникает вторично и вызвана иммунной активацией и воспалением. Эта иммунная гипотеза нашла подтверждение в

многочисленных исследованиях, а также данных об эффективных иммуносупрессивных методиках лечения [18, 99, 120]. В исследовании Gottlieb S.L. и соавт. было продемонстрировано разрешение псориатической бляшки после селективного апоптоза активированных Т-клеток, при котором отсутствовало влияние на кератиноциты, что продемонстрировало решающую роль иммунной системы, в частности, Т-клеток, в патогенезе заболевания [80]. В современном представлении псориаз является следствием аномальной активации иммунного ответа, приводящего к чрезмерной пролиферации кератиноцитов и глобальному эпидермальному утолщению. В частности, иммунопатологические процессы обусловлены продукцией дендритными клетками ИЛ12 и ИЛ23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы типов 1 и 17 (Th1 и Th17) и секрецией соответствующих цитокинов, которые приводят к воспалению, гиперпролиферации кератиноцитов, неоваскуляризации, хемотаксису Т-клеток и нейтрофилов и формированию псориатической бляшки и/или псориатического артрита [15, 139, 140].

Триггерами заболевания могут являться психоэмоциональные стрессы, травмы кожи, применение некоторых медикаментов (бета-блокаторы, препараты лития, антималярийные препараты и интерфероны), злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания (особенно вызванные стрептококком, вирусными болезнями) и др. [63, 134, 158]. Более 20 лет назад Al'Abadie M.S. и соавт. продемонстрировали роль стресса как в дебюте, так и в обострении псориаза [123]. У детей, в отличие от взрослых, одним из важнейших факторов, предрасполагающих к развитию каплевидной формы заболевания являются инфекции, вызванные β-гемолитическим стрептококком, токсины которого в качестве суперантигена вызывают активацию Т лимфоцитов, являющихся ключевыми эффекторными клетками в развитии инициации псориатического процесса [168].

Значение в патогенезе псориаза в настоящее время отводится роли ключевых цитокинов.

Фактор некроза опухоли и его роль в патогенезе псориаза

ФНО-α существует в двух биологически активных формах: трансмембранная форма 26 кД и растворимый белок 17 кД. Несмотря на то, что основными источниками ФНО-α в поражённой псориазом коже являются миелоидные дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты, продуцировать ФНО-α могут и тучные клетки, NK-клетки, нейтрофилы, кератиноциты и фибробласты [47]. Биологическая активность ФНО-α возникает путём его связывания с рецепторами 1 и 2 типа на мембранах клеток (p55/CD120a, p75/CD120b) [118]. Рецепторы 1 типа отвечают за большинство биологических эффектов ФНО-α, включая индукцию воспалительных реакций и апоптоз, а рецепторы 2 типа располагаются преимущественно на кровеносных сосудах [69].

При изучении патогенеза псориаза, изначально, главную роль в каскаде провоспалительных цитокинов придавали ФНО-α, который обладает воспалительной и иммунорегуляторной активностью. ФНО-α способствует накоплению воспалительных клеток в коже путем индукции экспрессии молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которые участвуют в миграции Т-лимфоцитов в область воспалительного процесса [3]. Активируя ядерный фактор транскрипции, ФНО-α, индуцирует биосинтез и активность ещё других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, интерферон-γ. ФНО-α вместе с ИЛ1 являются мощными индукторами адгезии молекул, таких как Е-селектин, сосудистый фактора роста VCAM-1 в области эндотелиальных клеток дермы. В заключение, ИЛ1 и ФНО-α индуцируют ряд хемокинов (CCL20, CCL5, CCL2 и CXCL8) в кератиноцитах и дермальных фибробластах, которые являются ключевыми медиаторами селективной миграции лейкоцитов при псориатическом воспалении [129].

ФНО-α - знаковый медиатор в патогенезе псориаза, поскольку он явился первым изученным цитокином, на который были успешно нацелены терапевтические моноклональные антитела для лечения этого заболевания. Повышенные уровни ФНО-α были обнаружены как в пораженной коже, так и в сыворотке пациентов с псориазом в сравнении с контрольной группой пациентов, не страдающих псориазом [23, 40]. Он отражает провоспалительную активность, которая потенцируется синергическими взаимодействиями с другими медиаторами, включая ИЛ17 [49, 85]. ФНО-α считается восходящим цитокином в пути ИЛ23 / ИЛ17, действуя как индуктор продуцирования ИЛ23 дендритными клетками [200].

Роль отдельных интерлейкинов в патогенезе псориаза

ИЛ23 является провоспалительным цитокином, который имеет сходство с ИЛ12, поскольку они оба являются гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц: субъединицы p40 и субъединиц p19 или p35 [50]. В то время, как ИЛ12 индуцирует развитие клеток Th1, которые продуцируют интерферон-γ, ИЛ23 участвует в дифференцировке клеток Th17. Активированные клетки Th17 продуцируют ряд цитокинов: ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ6, ИЛ22, ФНО-α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Воспалительные макрофаги экспрессируются на рецепторах ИЛ23 активируя ИЛ23 для продуцирования ИЛ1, ФНО-α и ИЛ23. Благодаря этому ИЛ23 признан как центральный цитокин в воспалительной цепочке псориаза, являясь очень перспективной мишенью направленной терапии [64].

Различные типы клеток, в том числе кератиноциты и антиген представляющие клетки, такие как дермальные миелоидные дендритные клетки, макрофаги и эпидермальные клетки Лангерганса, способны продуцировать ИЛ23, как правило, после контакта с бактериальными и грибковыми агентами, связывающимися с Toll-подобными рецепторами (TLR) [118, 140]. Более того, экспрессия ИЛ23 может быть вызвана другими факторами, включая ФНО-α, интерферон альфа (IFN-α), TLR-лиганды и

тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [122, 194]. ИЛ23 воздействует на широкий спектр иммунных клеток через рецептор ИЛ23, экспрессируемый в Т-клетках памяти, естественных киллерах, нейтрофилах, тучных клетках, врожденных лимфоидных клетках и макрофагах [47, 152]. IL-23 вместе с трансформирующим фактором роста-В (TGFβ), ИЛ1 и ИЛ6 вносят вклад в среду цитокинов, необходимую для дифференциации, экспансии и выживания Т-клеток, продуцирующих ИЛ17 [49]. Действительно, ИЛ23 стимулирует дифференцировку CD4 + Т-клеток, CD8 + Т-клеток, γ / δ Т-клеток и врождённых лимфоцитов ILC3 в индуцировании экспрессии ИЛ17, но также экспрессию ИЛ17F, ИЛ22 и ИЛ21 [86]. Кроме того, ИЛ23 стимулирует дальнейшую экспрессию самого рецептора ИЛ23 [195]. Центральная роль ИЛ23 тесно связана с ИЛ17, который представляет собой ключевой эффекторный цитокин в сигнальном пути [58, 109]. Примечательно, что в исследованиях ассоциации генома отмечены гены IL23A и IL23R, как гены восприимчивости [43]. Кроме того, в пораженной псориазом коже проявлялась сверхэкспрессия субъединиц ИЛ12р40 и ИЛ23р19 [114, 157]. Повышенная экспрессия ИЛ23 в коже больных псориазом связана и с заметной инфильтрацией миелоидных дендритных клеток (CD11c + дендритных клеток), которые являются основными источниками ИЛ23 [200]. Последовательно, уровни сыворотки ИЛ23 были значительно выше у пациентов с псориазом в сравнении с контрольной группой, не страдающей псориазом [74]. ИЛ23 также обнаружен в стенке кишечника пациентов с хроническим воспалительным заболеванием кишечника, и в синовиальной мембране пациентов с ревматоидным артритом. Уровни экспрессии ИЛ23 в области псориатических бляшек уменьшаются после лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм (NB-UVB) и биологических препаратов и обратно коррелируют с клиническим ответом на лечение [44, 79, 184]. Наконец, главным доводом роли ИЛ23 является замечательная эффективность, наблюдаемая в клинических исследованиях применения таргетных средств против субъединицы ИЛ23р19 [173].

1.3. Клинические формы псориаза в детском возрасте

Диагностика псориаза в детском возрасте по сравнению со взрослыми пациентами иногда является сложной задачей, что связано с разнообразием клинических форм заболевания в различные периоды детства. Несмотря на то, что большинство форм псориаза встречаются как у взрослых, так и у детей, клиническая картина, морфология и субъективные ощущения могут быть различными. Стоит отменить, что у детей младенческого и младшего детского возраста, псориаз может иметь совсем иные локализации, имитируя другие дерматозы или просто затруднять диагностику [132]. Так, поражения могут наблюдаться на лице или, например, в аногенитальной области, имитируя пелёночный дерматит. Хотя клинические подтипы могут быть похожими, распределение, морфология и клинические симптомы при представлении варьируют в зависимости от возрастной группы [156]. Согласно недавнему исследованию 887 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, наиболее распространенными клиническими формами псориаза являются: бляшечный (73,7 %), затем каплевидный (13,7 %), псориаз волосистой части головы (7,6 %) и пустулёзный псориаз (1,1 %) [186].

Псориаз в области ношения подгузников (Napkin psoriasis).

Высыпания в младенческий период в области ношения подгузников являются достаточно частой патологией, которая, как правило, успешно лечится топическими средствами. Однако, необходимо помнить, что псориаз в области ношения подгузников является наиболее типичной формой псориаза у детей младенческого и раннего детского возраста, при которой поражения представлены бляшкой с эритематозно–экссудативным компонентом, без признаков выраженной инфильтрации, с четкими границами, зачастую выполняющей всю анатомическую зону в области ношения подгузников. Манифестация данной формы возникает чаще в возрасте от 1 недели до 9 месяцев (обычно от 4 до 12 недель). В отличие от пелёночного дерматита, псориатическое поражение кожи может выходить за

пределы ношения подгузника, в связи с чем часто вовлекается в процесс область паховых складок. За счёт экссудативного характера, клиническая картина может имитировать поражения, вызванные дрожжеподобными грибами рода Candida [39]. Гораздо реже можно наблюдать типичное при псориазе наслоение чешуек, которые не продуцируются за счёт мацерации кожи. Диагноз легче устанавливается, когда у данной категории пациентов одновременно можно наблюдать поражение в области пупка или век. Также, дополнительным настораживающим фактором могут служить данные о наследственной отягощённости по псориазу. Еще в 1971 году, Andersen S. и Thomsen K., в своей работе, наблюдая 60 младенцев с псориазом в области ношения подгузников отметили отягощённый анамнез более чем у 25 % пациентов [21].

Фолликулярный псориаз

Фолликулярный псориаз был впервые описан в 1920 году в двух клинических разновидностях: взрослой и детской форме [24]. Детская форма представляет собой локализованные асимметричные роговые фолликулярные папулы, которые чаще локализуются на коже верхних и нижних конечностей. Иногда, с целью дифференциальной диагностики с красным отрубевидным волосяным лишаем, необходимо проведение биопсии кожи с последующим гистологическим исследованием [27].

Линеарный псориаз

Линеарный псориаз – необычная форма псориаза, характеризующаяся локализацией псориатических высыпаний вдоль линий Блашко. Её необходимо дифференцировать с более часто встречающейся патологией - воспалительным линейным веррукозным эпидермальным невусом, который также формируется по линиям Блашко, но в отличие от псориаза, обычно манифестирует в младенческом возрасте. Воспалительный линейный веррукозный эпидермальный невус, как правило, сопровождается интенсивным зудом и устойчив к наружной или системной

антипсориатической терапии. Напротив, линеарный псориаз имеет обычно бессимптомное течение, редко сопровождаясь зудом низкой интенсивности и хорошо реагирует как на наружное, так и на системное лечение [116].

Псориаз ногтей

Псориатическое поражение ногтевых пластин наблюдаются у 25-50 % педиатрических пациентов, преимущественно возникает во втором десятилетии и им чаще страдают мальчики [132]. Проявляется точечными («наперстковидными») углублениями. Выраженные изменения ногтевых пластинок, такие как явления дисхромии, онихолизис, онихомадезис, подногтевой гиперкератоз или дистрофия являются негативным прогностическим признаком. Данные проявления могут предшествовать псориатической артропатии: поражению пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, реже крестцово-подвздошных сочленений и межпозвоночных суставов [69].

Каплевидный псориаз

Данная форма псориаза, по различным данным, наблюдается у 15-30 % детей с псориазом [135]. Характеризуется появлением на коже круглых или овальных папулёзных элементов от 2 до 6 мм в диаметре. Чаще поражения носят симметричный характер, поражая кожу лица, туловища и конечностей. Детей с данным типом заболевания следует тщательно обследовать на предмет наличия стрептококковой инфекции ЛОР-органов [72]. У детей с каплевидным псориазом в последующим в большинстве случаев развивается классическая форма бляшечного псориаза [128, 185]. В практике педиатра и дерматолога наблюдается корреляция каплевидной формы псориаза, которая часто совпадает с предшествующей стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей**.** Антигенная схожесть между стрептококковыми белками и антигенами кератиноцитов может объяснять триггерную роль стрептококковой инфекции [34]. Согласно некоторым литературным источникам, каплевидный псориаз может также манифестировать после

приёма некоторых лекарственных препаратов, таких как β-блокаторы, препараты лития, противомалярийных и нестероидных противовоспалительных препаратов [183].

Пустулёзный псориаз

На долю пустулёзного псориаза, по различным данным, приходится 0,6 – 6,7 % от случаев заболеваемости псориазом у детей [111]. Средний возраст детей, страдающих пустулёзным псориазом примерно равен 6 годам. Данная форма может манифестировать самостоятельно, но в 30-39 % случаев возникает на фоне бляшечного псориаза [25]. Как и при других формах псориаза, у 5,5-30,7 % детей с пустулёзным псориазом отмечается наследственная отягощённость [111].

Согласно «European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis» от 2017 года о фенотипах пустулезного псориаза различают [138]:

1. Генерализованный пустулезный псориаз;
    - С или без системного воспаления (лихорадка >38 °С и количество нейтрофилов $15x10^9$/мл);
    - С или без проявлений бляшечного псориаза;
    - С или без рецидива (>1 случая) или персистирующий (>3 месяцев);
2. Акральный пустулёзный псориаз Аллопо, который возникает первично, склонен к персистирующему течению с возникновением стерильных пустул и поражением ногтевых пластин;
3. Пальмоплантарный пустулёз - первичный, как правило со стойким течением, характеризуется возникновением стерильных пустул, локализованных на ладонях и подошвах.

Однако, имеются и другие клинические формы пустулёзного псориаза: локализованная и кольцевидная. При локализованном пустулезном псориазе

формируются стерильные пустулы в интертригинозных зонах. Данная форма позднее может перейти в генерализованную форму пустулёзного псориаза [31]. Кольцевидный пустулёзный псориаз характеризуется пустулёзными высыпаниями в виде кольцевидных фигур, при которых также выражен эритематозный компонент и шелушение. Как правило, данная форма возникает самостоятельно, без предшествующего бляшечного псориаза [165].

Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша начинается с резкого ухудшения общего состояния (лихорадка, недомогание, артралгии, лейкоцитоз, повышение СОЭ) и диссеминации по всему телу (включая ногтевые ложа, ладони и подошвы), эритематозных папул и бляшек с поверхностными пустулами диаметром 2—5 мм и скоплением гноя. В течение нескольких часов развивается яркая огненно-красная эритема, которая охватывает обширные участки кожи вплоть до состояния эритродермии. На фоне яркой эритемы появляются сгруппированные поверхностные пустулы, сливающиеся с образованием «гнойных озер». «Гнойные озера» могут быстро превратиться в очаги, покрытые корочками, после отторжения которых обнажаются сочные эрозивные поверхности. Эрозии, как правило, быстро эпителизируются [188]. При данной форме заболевания приблизительно у одной трети пациентов развивается артрит, часто с участием дистальных межфаланговых суставов [29]. Пустулы могут появляться волнообразно в течение от 1 недели до 2 месяцев. После исчезновения пустул большинство других симптомов, таких как головная боль и лихорадка, обычно проходят. Редким симптом псориаза является вовлечение в процесс слизистой оболочки полости рта. На слизистой оболочке полости рта патологический процесс характеризуется расположенными в области языка мигрирующими кольцевидными эритематозными элементами, покрытыми набухшими белыми чешуйками или эрозиями с географическими очертаниями [188]. В одной из серий наблюдений была отмечена взаимосвязь с проявлениями метаболического синдрома: ожирением (43 %), гипертония (26 %),

дислипидемией (26 %) и сахарным диабетом (24 %) [134]. Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша с лихорадкой и интоксикацией без адекватного лечения может привести к летальному исходу в острую фазу заболевания в связи с развитием сердечной и легочной недостаточности. Осложнения возникают у 17 % больных, летальные исходы — в 2 % случаев генерализованного пустулезного псориаза Цумбуша [25]

Бляшечный псориаз

Бляшечный псориаз, безусловно, является наиболее распространенным типом псориаза, наблюдаемым у детей. Классически бляшечный псориаз характеризуется эритематозными папулами и бляшками с серебристо-белыми чешуйками на поверхности. Псориатические бляшки выступают над рельефом кожи, чаще округлой или овальной формы, отличаются чёткими границами. Высыпания, как правило имеют симметричный характер, чаще локализуются на коже волосистой части головы, туловища, разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов [171]. В регрессирующей стадии заболевания, иногда в центре бляшек наблюдается частичное разрешение и высыпания принимают форму гирлянд. Этот признак предполагает к благоприятному прогнозу течения заболевания. Стоит подчеркнуть, что существуют и другие, типичные для детей и не типичные для взрослых места локализации бляшечного псориаза. Так, у некоторых детей, псориаз локализован в области естественных складок кожи, а именно в паховой, подмышечной и пупочной областях [37].

Повышенное внимание к псориазу также объясняется тенденцией роста встречаемости в практике детских дерматологов тяжёлых инвалидизирующих форм заболевания, таких как псориатическая эритродермия, ладонно-подошвенный псориаз, распространённый бляшечный псориаз с поражением зон функциональных локализаций (лицо, половые органы, ладони и подошвы) [10].

Псориатическая эритродермия

Клиническая картина псориатической эритродермии характеризуется обширным поражением кожного покрова, характеризующегося эритемой, отёчностью и зудом различной интенсивности. Иногда можно наблюдать выпадение волос, наличие чешуек и корок, а также поражение ладоней и подошв в виде формирующихся корочек и болезненных трещин. Вместе с тем, необходимо учитывать, что поражение кожи может сопровождаться экссудативным характером. Также, при псориатической эритродермии очень частым симптомом является поражение ногтевых пластин различных клинических формах степени выраженности [160, 193]. Кроме того, у пациентов могут быть системные проявления, такие как лихорадка, тахикардия, утомляемость, недомогание, озноб, обезвоживание, лимфаденопатия, артралгия, миалгия, бессонница, потливость, диарея, запоры, изменения веса. При лабораторных исследованиях у пациентов можно выявить показатели, свидетельствующие о массовой потере белка, нейтрофильный лейкоцитоз, анемию, повышение СОЭ, повышение уровня СРБ и электролитные нарушения [177].

Псориаз функциональных локализаций

Псориаз лица

Одной из частых локализаций псориаза в детском возрасте является кожа лица. В 4-5 % случаев наблюдений кожный патологический процесс у детей ограничен исключительно данной локализацией, без признаков поражения других участков кожи [88]. Следует отметить, что периорбитальная область является зоной типичной локализации характерной для ряда хронических дерматозов детского возраста, таких как псориаз, атопический дерматит, энтеропатический акродерматит, что часто приводит к затруднениям правильной постановке диагноза. Высыпания при псориазе характеризуются более чёткими границами, редко беспокоит зуд. В кожный

патологический процесс часто вовлечена область век, бровей, ушных раковин и заушных областей [37]. Важным аспектом заболевания в детском возрасте является бремя психологической нагрузки, вызываемой дерматозом. Особые страдания при локализации на лице псориаз приносит детям подросткового возраста, утяжеляя симптомы дисморфофобии, характерной для этого возрастного периода. В связи с этим, псориаз в области лица, необходимо воспринимать как тяжёлую форму заболевания, для лечения которой необходимо предпринять исключительно эффективные методики лечения [41].

Ладонно-подошвенный псориаз

Ладонно-подошвенный псориаз может проявляться в виде бляшек красного цвета, иногда застойного оттенка, с наличием на поверхности чешуек, корок, а иногда болезненных трещин. Ладонно-подошвенный псориаз, как правило, имеет хроническое рецидивирующее течение. В большинстве случаев, данная форма у детей является болезненным условием, ограничивающим повседневную деятельность, что приводит к плохой успеваемости в школе. Данную форму псориаза необходимо дифференцировать с экземой, в отличие от которой патологический процесс характеризуется чёткими границами и отсутствием возникновения везикулёзных элементов [183].

Псориаз половых органов

На сегодняшний день, существуют большие «пробелы» в изучении влияния псориаза половых органов на качество жизни в детском возрасте. Однако, что касаемо взрослых пациентов, эта проблема является очень актуальной в последнем десятилетии. По данным обзора авторов Yang E.J. и соавт. псориаз половых органов у взрослых пациентов усугубляет качество жизни больше, чем псориаз любых других локализаций. Естественно, этот факт связан с возникающими сложностями в интимных отношениях и

сексуальной дисфункции. Однако, у детей, тяжесть данной формы заболевания обусловлена поражением крайне чувствительной зоны, при котором более выражен зуд или болезненность [198]. С учётом деликатной зоны, подростки зачастую не хотят обсуждать свою проблему с врачом, что в свою очередь пролонгирует негативное влияние псориаза на качество жизни. Псориаз половых органов у этой возрастной категории пациентов, при отсутствии адекватного и своевременного лечения, приведёт к еще более серьёзным проблемам при переходе подростка во взрослую жизнь [198].

1.4. Лечение псориаза в детском возрасте

Лечение псориаза в детском возрасте может быть достаточно сложной задачей, решение которой зависит не только от адекватного подбора терапии, но и от приверженности пациента. На сегодняшний день у детей существует ступенчатый подход в терапии псориаза (рис. 1): наружная терапия, фототерапия, системная терапия, терапия генно-инженерными биологическими препаратами [37, 158].

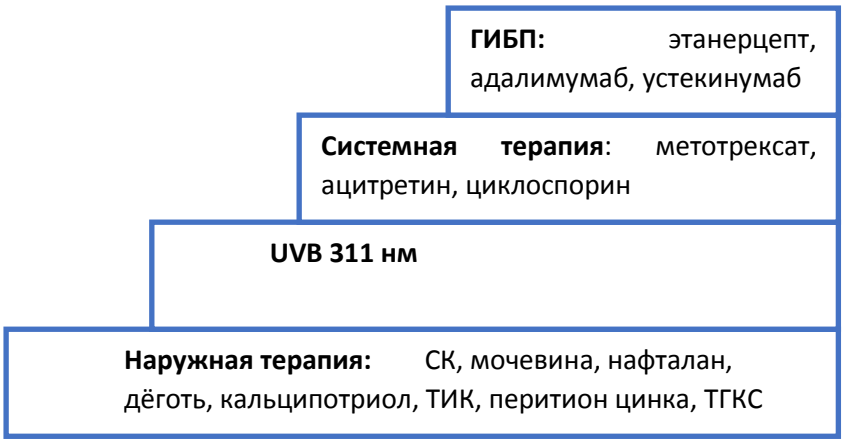


Рисунок 1. Поступенчатый подход терапии псориаза у детей.

СК – салициловая кислота, ТИК – топические ингибиторы кальциневрина, ТГКС – топические глюкокортикостероиды, UVB 311 нм – узкополосная средневолновая фототерапия с длинной волны 311 нм.

Из данных методик, наиболее часто в детском возрасте применяется наружная терапия. Стоит отменить, что значительная часть пациентов не всегда адекватно применяют наружные препараты, в частности это касается режима нанесения и количества применяемого средства [181]. Зачастую, для подбора адекватного лечения и оценки эффективности и безопасности, дерматологам и педиатрам необходимо более частое наблюдение пациентов. При выборе тактики лечения необходимо учитывать несколько следующих факторов: возраст, качество жизни, клиническую форму псориаза, тяжесть псориаза, локализацию поражений, переносимость препаратов, безопасность терапии и предпочтения пациента [73, 110, 158, 176]. Некоторым пациентам могут быть применимы нефармакологические методы лечения. В своей работе Jensen P. и соавт. продемонстрировали, что у пациентов детского возраста с избыточной массой тела или ожирением, похудение может снизить тяжесть течения псориаза и усилить ответ на системные методы лечения [92]. Более того, ожирение может влиять как на фармакокинетику лекарственного препарата, так и на его фармакодинамику, что приводит к резистентности терапии.

Еще одним важным аспектом безмедикаментозных методов терапии является психосоциальная поддержка, которая несомненно несёт огромную роль в лечении пациентов детского возраста [54].

1.4.1. Наружные препараты

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС)

ТГКС являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения псориаза независимо от возраста пациентов. В зависимости от локализации и клинических особенностей очага поражения используются ТГКС различной степени активности. Специалистам доступен широкий спектр форм ТГКС, начиная от лосьона и заканчивая жирной мазью. Несомненно, правильный выбор формы препарата играет важную роль в успешном лечении. Так, например, при псориатических бляшках с наслоением плотных чешуек и

корок предпочтительнее использовать ТГКС в форме мази, а на очаги в области более тонкой и нежной кожи, например, в подмышечных впадинах более рационально применять эмульсию или крем [37]. ТГКС могут использоваться как монотерапия, так и в сочетании с системной терапией или терапией генно-инженерными биологическими препаратами. Не стоит забывать о том, что ТГКС не рекомендуется применять в длительном или постоянном режиме. Обширное нанесение ТГКС, например, при псориатической эритродермии, может привести к серьёзным побочным эффектам, таким как возникновение атрофии/стрий, гипертрихоза, телеангиоэктазий реже - подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы [169]. В результате неадекватной тактики лечения, характеризующейся длительным наружным применением ТГКС имеются наблюдения возникновения пустулизации на кожном покрове у пациентов с классическим течением бляшечного псориаза или псориатической эритродермии [183].

Кальципотриол

Кальципотриол является аналогом активного метаболита витамина D3. Его применение в терапии псориаза основано на его способностях стимулировать дифференцировку кератиноцитов и ингибировать их пролиферацию [39]. Кальципотриол, как и ТГКС, обладает противовоспалительным действием. Обзор публикаций лечения бляшечного псориаза в детском возрасте продемонстрировал высокую эффективность и безопасность калиципотриола [55, 142, 155]. Наиболее распространёнными побочными эффектами применения кальципотриола являются локальное раздражение кожи и зуд, поэтому использование этих препаратов нежелательно на участках с более тонкой кожей, таких как область лица, половых органов и сгибательная поверхность суставов верхних и нижних конечностей [174]. Клинический ответ на терапию кальципотриолом проявляется через 2 недели лечения, а максимальный эффект наблюдается

через 6-8 недель. Хотя аналоги активного метаболита витамина D3 могут использоваться в качестве монотерапии, их часто назначают в сочетании с топическими кортикостероидами, в результате чего возникает синергизм применяемых средств [185, 189]. В связи с этим свойством, в наружной терапии у взрослых широко используется комбинированный препарат, содержащий в своём составе и кальципотриол и бетаметазона дипропионата. Его эффективность и безопасность описана в трех исследованиях при терапии псориаза у детей [141, 191].

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина действуют как нестероидные иммуномодулирующие препараты. Они ингибируют продукцию ИЛ2 и последующую активацию и пролиферацию Т-клеток, блокируя фермент кальциневрин. Такролимус и пимекролимус являются двумя лекарственными средствами, принадлежащими этому классу. Эти препараты доказали свою эффективность в терапии псориаза лица и инверсного псориаза среди детского населения [38, 126]. Ингибиторы кальциневрина являются альтернативой применения ТГКС при локализациях кожного патологического процесса в высокочувствительных областях, таких как лицо, гениталии и интертригинозные области [169]. При множестве длительных исследований применения ингибиторов кальциневрина отмечен единственный побочный эффект – кожный зуд [19, 126, 174]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для изучения возможных долгосрочных побочных эффектов [73].

1.4.2. Фототерапия

Ультрафиолетовая терапия является эффективным и хорошо переносимым методом лечения пациентов с псориазом. Ультрафиолетовая терапия, в зависимости от спектра, подразделяется на коротковолновую (длина волны 200–280 нм), средневолновую (UVB лучи длиной волны 280–320

нм), длинноволновую (UV-AI), длинную (340–400 нм и UV-AII), и коротковолновую - 320–340 нм.

Проведённое в 2011 году ретроспективное исследование пациентов, страдающих псориазом, в возрасте от 2 до 18 лет, продемонстрировало эффективность лечения узкополосной средневолновой фототерапией. При средней продолжительности лечения 3,3 месяца у 41% пациентов отмечался клинический ответ с достижением PASI 75 [154]. При узкополосной средневолновой фототерапии могут наблюдаться кратковременные побочные эффекты, такие как: эритема, жжение и зуд, особенно в участках более тонкой и нежной кожи. PUVA-терапия в настоящее время редко используется у детей из-за отсроченных проявлений токсичности [174].

1.4.3. Системная терапия

Метотрексат (MTX)

Метотрексат представляет собой системный иммунодепрессант, используемый при лечении псориаза средней и тяжелой степени. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, который необратимо связывает и ингибирует дигидрофолатредуктазу и, таким образом, ингибирует синтез РНК и ДНК, приводя к остановке клеточного цикла. Кроме того, он обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами, которые ингибируют образование воспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ6 и ИЛ8 [192]. Метотрексат используется в терапии псориаза с 1950-х годов, благодаря чему хорошо известен на практике дерматологам и педиатрам [128]. По настоящее время, из всех препаратов системного лечения, метотрексат является препаратом выбора, и рекомендован при большинстве клинических форм среднетяжёлого и тяжелого псориаза [55]. Он продемонстрировал свою эффективность в лечении детей с тяжелым генерализованным пустулёзным псориазом, псориатической эритродермией и бляшечным псориазом, стойким к наружному лечению и фототерапии [53]. В одном из исследований с

участием 25 детей, страдающих среднетяжёлой и тяжёлой формой псориаза, на 24 неделе применения метотрексата достижение PASI 75 наблюдалось у 1/3 пациентов. С данными эффективности коррелировали показатели детского дерматологического индекса качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI). Самыми частыми нежелательными явлениями были: тошнота (20 %), инфекции, требующие назначение антибиотиков (20%) и повышенная утомляемость (16 %) [192] При терапии метотрексатом могут возникнуть и другие потенциальные нежелательные явления: гепатотоксичность, головные боли, лейкопения и другие гематологические нарушения. Перед началом терапии метотрексатом необходимо информировать родителей пациентов о необходимости периодического клинико-лабораторного контроля [96]. Крайне редко, на фоне терапии метотрексатом может возникнуть подавление функции костного мозга. Во избежание побочных эффектов применения метотрексата, рекомендуется приём фолиевой кислоты, которая снижает риск возникновения тошноты, афтозного стоматита, макроцитарной анемии и других изменений показателей в крови. Некоторые авторы назначают фолиевую кислоту 5 дней в неделю, пропуская приём в день применения метотрексата и на следующий день, а другие рекомендуют приём 6 дней в неделю - кроме дня применения метотрексата [174]. Контроль функции печении и костного мозга рекомендован не раньше, чем через 72 часа после инициации терапии метотрексатом. С учётом расчёта дозировки метотрексата в соответствии с площадью кожного покрова, следует учитывать, что дети, страдающие ожирением, соответственно, получающие более высокую дозу препарата, имеют больший риск развития как гепатотоксичности, так и других нежелательных явлений. Улучшение клинической картины может наблюдаться уже через 3 недели от начала лечения метотрексатом, но чаще возникает через 10 недель. При достижении выраженного терапевтического эффекта, характеризующегося активным регрессом кожного патологического процесса, возможно снижение дозировки препарата, например, на 2,5 мг/нед

до поддерживающей эффективной дозировки или до полной отмены препарата [196].

Ароматические ретиноиды

Ретиноиды являются производными витамина А, которые влияют на клеточный метаболизм, эпидермальную дифференцировку и апоптоз [127]. Применение системных ретиноидов доказало свою безопасность, что подтверждается долгосрочными исследованиями пациентов детского возраста с заболеваниями, характеризующимися нарушением кератинизации [105]. Ацитретин, представляет собой препарат второго поколения ароматических ретиноидов и является наиболее часто используемым ретиноидом в терапии псориаза. Ацитретин считается терапией первой линии генерализованного пустулезного псориаза, но может также применяться в качестве поддерживающего лечения тяжелого каплевидного псориаза, ладонно-подошвенного псориаза, псориатической эритродермии или бляшечного псориаза [99, 127]. Побочные эффекты ацитретина включают зуд, хейлит, носовые кровотечения, атрофию кожи, выпадение волос, мышечно-скелетную боль, повышение уровня печёночных трансаминаз, дислипидемию, гломерулонефрит и паронихии [161]. В связи с этим необходим адекватный мониторинг пациентов. Часть побочных эффектов не является показанием для отмены терапии, так как возможно их нивелирование путем снижения дозы препарата или назначения симптоматической терапии [36]. Тератогенность и изменения костной ткани представляют собой наиболее серьезные побочные эффекты применения ацитретина. Девочки детородного возраста должны избегать беременности в течение 2 лет после отмены препарата [113]. Как правило, негативное воздействие на костную систему возникает при длительной терапии высокими дозами ацитретина [97]. Тем не менее, денситометрия и рентгенография должна регулярно проводиться у детей, находящихся на длительной терапии ретиноидами [53]. Согласно серии отчётов применения ацитретина в терапии пустулезного псориаза и

псориатической эритродермии, наступление клинического улучшения не всегда носило стабильный характер, а именно, отмечалось частое возникновение рецидивов заболевания [45, 57, 68, 94, 95, 117, 163, 197].

Циклоспорин

Циклоспорин является иммунодепрессантом, который ингибирует ИЛ2 и функцию Т-лимфоцитов [136]. На сегодняшний день эффективность циклоспорина в терапии псориаза у детей является спорной [200]. Для терапии псориаза у детей, в сравнении со взрослыми, чаще требуются более высокие дозы, так как имеются различия в фармакокинетике и различия площади кожного покрова относительно веса в детском возрасте [125, 127]. Клиническое улучшение на фоне применения циклоспорина обычно возникает через 4-8 недель терапии. С учётом быстрого наступления эффекта, применение циклоспорина может быть оправдано у пациентов с тяжёлым течением псориаза, особенно если имеется тяжелая общая симптоматика [73, 127]. При терапии циклоспорином мониторинг функции почек и контроль артериального давления до и во время терапии является обязательным условием. Тем не менее, не рекомендуется применение циклоспорина более 1 года [112]. Другие нежелательные явления включают тошноту, диарею, миалгию, головную боль, электролитные нарушения (гиперкалиемия и гипомагниемия), гиперлипидемия, гипертрихоз и гиперплазия дёсен. Особое беспокойство при терапии циклоспорином у детей вызывает риск злокачественных новообразований, в частности рака кожи и лимфопролиферативных заболеваний. Однако этот риск снижается при использовании циклоспорина в дозе менее 5 мг/кг/сутки как единственного иммуносупрессивного препарата [67]. Сочетанное применение циклоспорина и узкополосной фототерапии не рекомендуется по причине отсроченного риска развития рака кожи [169]. Одно из самых больших наблюдений применения циклоспорина с участием 38 детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза проведено в Италии. На 16 неделе терапии

средней суточной дозой циклоспорина 3,2 мг/кг PASI 75 наблюдалось у 15 пациентов. Однако, 8 из 38 пациентов (21 %) из-за возникших нежелательных явлений (клинически значимых лабораторных изменений и побочных эффектов) были вынуждены прекратить лечение. В результате, авторы сделали вывод, что циклоспорин может представлять терапевтическую альтернативу применяемым в настоящее время системным иммунодепрессантам только при проведении тщательного мониторинга [59].

1.4.4. Биологические препараты

Точная характеристика иммунных путей, участвующих в патогенезе псориаза, привела к открытию роли конкретных иммунных клеток и их производных продуктов, что позволило идентифицировать новые терапевтические цели. Биологические препараты являются относительно новым классом лекарственных средств, механизм действия которых нацелен на ключевые медиаторы каскада воспалительных реакций псориатического процесса. Путём таргетного блокирования функции одного или нескольких медиаторов воспаления, отдельные биологические препараты показали высокие показатели эффективности и безопасности в клинических исследованиях, посвящённых терапии псориаза в детском возрасте [107, 147]. Биологическая терапия, в сравнении с системными препаратами, является более привлекательной методикой лечения вследствие удобного режима дозирования, отсутствия необходимости частого лабораторного и инструментального контроля состояния пациентов. Еще одним преимуществом над цитостатиками является таргетный механизм воздействия, что снижает потенциальные риски возникновения нежелательных явлений [107]. Однако, отсутствие множества долгосрочных данных об эффективном и безопасном применении биологических препаратов в терапии псориаза у детей и их дороговизна являются главным барьером в популяризации данной методики. Подходы к биологической терапии детей, страдающих тяжелыми формами псориаза, в первую очередь основываются на

опубликованных отчетах случаев, серий случаев, руководствах для лечения псориаза у взрослых, а также на заключениях экспертов и опыте работы с этими препаратами, поступающим из других дисциплин: ревматологии, гастроэнтерологии, онкологии и др. [127].

Применение в терапии биологических препаратов в детском возрасте обосновано, если у пациента есть 1 из 3 следующих критериев: PASI ≥10, DLQI ≥10, BSA ≥10 % [70]. При наличии одного или нескольких положительных критериев, течение псориаза принято считать среднетяжёлым и тяжёлым.

Показаниями к применению биологических препаратов является [62]:

1. Применение фототерапии и/или системных препаратов (метотрексат, ацитретин, циклоспорин) оказалось неэффективным или привело к значимым побочным эффектам;
2. Применение системных препаратов не может быть применено из-за более высокого потенциального риска возникновения нежелательных явлений с учётом индивидуальных особенностей пациента. Например, если пациент страдает метаболическим синдромом;
3. После прекращения терапии системными препаратами ремиссия длится менее 3 месяцев;

Одним из первых представителей класса биологических препаратов являются ингибиторы ФНО-α.

Инфликсимаб

Первым представителем семейства ингибиторов ФНО-α является препарат инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие на 25% из мышиного белка и 75 % человеческого иммуноглобулина G1. Инфликсимаб нейтрализует эффекты растворимой и мембраносвязанной фракций клеток ФНО-α и ингибирует его биологические действия. Это может сопровождаться также и лизисом клеток,

продуцирующих цитокины [6, 14]. Препарат в большинстве стран одобрен для использования в терапии у взрослых пациентов с псориазом. Он также одобрен для лечения детей в возрасте от 6 лет по показаниям болезнь Крона и язвенный колит [32]. При этом, ни в одной стране препарат не зарегистрирован в терапии псориаза у детей [156]. Тем не менее, в литературе появляются единичные описания случаев успешного применения инфликсимаба в лечении педиатрических пациентов, страдающих генерализованным пустулёзным псориазом и псориатической эритродермией, у которых методы системной терапии оказались неэффективными [131, 162, 187]. Skrabl-Baumgartner A. и соавт. описали успешное применение в своей работе комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом у 8-летнего ребенка с генерализованным пустулезным псориазом [172]. Как ни парадоксально, Sherlock M.E. и соавт. сообщили о развитии псориаза или ухудшении его течения у детей с болезнью Крона, находящихся на терапии инфликсимабом [170]. Таким образом, место инфликсимаба в лечении псориаза у детей в настоящее время не определено.

Этанерцепт

Этанерцепт является растворимым белком, который конкурентно ингибирует связывание эндогенного ФНО-α с его рецептором [182]. Из биологических препаратов этанерцепт наиболее часто используется в лечении псориаза у детей, о чем свидетельствует множество публикаций [144, 145, 164]. В 2009 г. Европейская комиссия одобрила применение этанерцепта в терапии тяжелых хронических форм псориаза у детей старше 6 лет при отсутствии эффективности системной терапии или фототерапии [84]. Позже, в 2016 году и FDA одобрил этанерцепт для лечения детей старше 4 лет, страдающих сренетяжёлым и тяжёлым псориазом [76].

В 2008 году были опубликованы результаты 3 фазы 48-недельного исследования этанерцепта у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, страдающих бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Начальный

плацебо-контролируемый период исследования показал, что на 12-й неделе 57 % пациентов, получавших лечение этанерцептом достигли улучшения PASI 75 против 11 % пациентов в группе, получавших плацебо [144]. PASI 50 и PASI 90 также были пропорционально выше в группе пациентов, получавших этанерцепт (75 % против 23% и 27 % против 7 % соответственно) [144]. После 12-й недели все пациенты получали этанерцепт в течение 24 недель. К 36 неделе число пациентов, изначально получавших плацебо, достигло PASI 75 в 65 % случаев, что стало сопоставимо с 68 % пациентов группы, которые продолжали лечение этанерцептом [143]. Через 48 недель терапии наиболее частыми побочными эффектами были местные реакции в местах инъекций и инфекции верхних дыхательных путей [144]. Интересно, что авторы также опубликовали данные о результатах лечения пациентов, свидетельствующие о том, что использование этанерцепта оказало положительное клиническое и статистически значимое влияние на качество жизни [108].

Чтобы исследовать долгосрочную эффективность и безопасность, пациенты, у которых отмечалась существенная положительная динамика к 48 неделе, продолжили терапию и оставались под наблюдением до 264 недель. Процент пациентов, достигших PASI 75 и PASI 90 от рандомизации, оставался относительно постоянным и составил от 60 до 70% и от 30 до 40% соответственно на 96-й и 264-й неделях. Процент пациентов, достигших уровня sPGA 0/1, составил от 40 до 50 % на 96-й и 264-й неделях соответственно. Показатели PASI 75 были несколько ниже у пациентов, с ожирением или избыточным весом по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [146]. В общей сложности 161 (89,0 %) пациент сообщил о возникновении нежелательного явления за весь срок наблюдения. Наиболее частыми нежелательным явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (37,6 %), назофарингит (26,0 %) и головная боль (21,5 %). Реакции на месте инъекции отмечались у 16 (8,8 %) пациентов. Шесть пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании в промежуток между 96 и

264 неделей из-за следующих причин: болезнь Крона (n = 2), гломерулонефрит (n = 1), ухудшение псориаза (n = 1), синусит (n = 1) и паралич нерва (n = 1). По заключению исследователя, ни одно из этих состояний не было связано с терапией. За время исследования отмечено 2 случая опоясывающего герпеса. За время исследования ни у одного пациента не было никаких оппортунистических инфекций или возникновения злокачественных новообразований [146]. Долгосрочные данные безопасности этанерцепта были ранее получены при его использовании в терапии ювенильного идиопатического артрита. Данные о риске возникновения оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований, демиелинизирующих заболеваниях или смертельных исходах не были зарегистрированы [78, 119]. Исходя из данных рандомизированного двойного слепого исследования, при отсутствии положительной динамики в течение 12 недель применения препарат следует отменить [144].

Недавно опубликованные сообщения демонстрируют хороший терапевтический эффект применения этанерцепта у детей с псориатической эритродермией и пустулёзным псориазом [71, 87, 148]

Возможно назначение этанерцепта как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [30]. Противопоказано применять препарат при сопутствующем увеите, в связи с чем перед инициацией этанерцепта необходимо проконсультировать ребенка у офтальмолога с обязательным осмотром в щелевой лампе.

Адалимумаб

Адалимумаб представляет собой полностью человеческие антитела к ФНО-α, что обусловливает его низкую иммуногенность [6]. В 2008 году FDA одобрило применение адалимумаба для лечения детей в возрасте старше 6 лет, страдающих язвенным колитом и болезнью Крона. Вместе с тем, Евросоюз одобрил применение адалимумаба в лечении ювенильного идиопатического

артрита у детей в возрасте старше 2 лет, а для лечения псориаза с 4-х летнего возраста [121]. Тем не менее, было опубликовано несколько исследований, в которых оценивалась долгосрочная безопасность адалимумаба для лечения болезни Крона, язвенного колита и увеита у педиатрических пациентов [35, 89]. Только в 2017 г. адалимумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения бляшечного псориаза у детей и разрешен к применению с 4-х летнего возраста. Исследование K. Papp и соавт. показало, что в результате применения адалимумаба из расчета 0,8 мг/кг на 16-й неделе PASI 75 был достигнут у 58 % пациентов детского возраста, а при применении 0,4 мг/кг — у 44 % детей [150]. Недавние ретроспективные серии случаев сообщили о кожном васкулите как об одном из побочных эффектов адалимумаба [103].

Устекинумаб

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, молекулярный вес которых составляет около 148600 дальтон [2]. Устекинумаб обладает специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов человека ИЛ12 и ИЛ23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ12 и ИЛ23, предотвращая их связывание с рецептором IL12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Антитела способны предотвращать связывание цитокинов с рецептором на поверхности клетки и, следовательно, могут подавлять ИЛ23, инактивируя действие оси воспаления ИЛ23 / Th 17 [98]. Препарат применяется путём подкожного введения на 0 и 4 неделе, а затем через каждые 12 недель. На сегодняшний день, благодаря большим временным интервалам между инъекциями, устекинумаб является самым привлекательным методом лечения. Для достижения максимальной концентрации устекинумаба в сыворотке крови после одной инъекции в дозировке 45 или 90 мг требуется соответственно 13,5 и 7 дней, а стабильная концентрация препарата возникает к 28 неделе применения [91].

Были проведены двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования (PHOENIX 1 и PHOENIX 2) с участием 996 взрослых пациентов с PASI≥12, BSA≥10%, а также кандидатов на фототерапию или системную терапию. Пациенты получали либо плацебо, либо устекинумаб в дозе 45 или 90 мг на 0, 4 и 12 неделях [115]. На 12 неделе исследования PHOENIX 1, 2/3 пациентов, получавших устекинумаб (66,4 % на дозе 90 мг и 67,1 % на 45 мг доза) достигли улучшение PASI 75 в сравнении с плацебо - 3,1 % [115,151]. На 28 неделе исследования PASI 75 поддерживалось у 71,2 % и 78,6 % пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 и 90 мг соответственно. На 12 неделе исследования PHOENIX 2 75,7 % и 66,7 % пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг достигли PASI 75 по сравнению с группой, получающих плацебо (3,7 %) [151]. На 28 неделе PASI 75 поддерживалась у 69,5 % и 78,5 % пациентов в дозах 45 и 90 мг соответственно. На 244 неделе исследования PHOENIX 1 улучшение PASI 75 наблюдалось у 63,4 % и 72,0 %, PASI90 - у 39,7 % и 49,0 %, а PASI 100 - 21,6 % и 26,4 % пациентов, получающих 45 и 90 мг соответственно [101]. Последующие исследования PHOENIX 2 подтвердили длительную эффективность устекинумаба в терапии пациентов с псориазом.

В исследовании ACCEPT с участием 903 взрослых, пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом были разделены на группы, которые получали устекинумаб и этанерцепт [83]. На 12-й неделе исследования PASI 75 было достигнуто у 67,5 % пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, у 73,8 % пациентов, получавших устекинумаб в дозе 90 мг, по сравнению с 56,8 % пациентов, получавших этанерцепт ($p < 0,05$) [83]. На 12-й неделе исследования PASI 90 было достигнуто за счет большего числа пациентов, получающих устекинумаб в дозе 45 и 90 мг (36,4 % и 44,7 %, соответственно) по сравнению с пациентами, находившихся на терапии этанерцептом (23,1 %), ($p < 0,05$) для обоих сравнений) [83].

У детей эффективность и безопасность применения устекинумаба были оценены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CADMUS, в котором приняло участие 110 больных псориазом подростков в возрасте 12–17 лет [197]. Пациентам вводился устекинумаб на 0 и 4 неделе, а затем каждые 12 недель до 40 недель. На 12 неделе исследования в группе пациентов, получавших устекинумаб в меньшей дозировке (0,375 мг/кг) было улучшение PASI 75 у 78,4 % пациентов, в дозировке 0,75 мг/кг - у 80,6 %, а PASI 90 у 54,1 % и 61,1 % соответственно [197]. В течение первых 12 недель исследования, нежелательные явления были зарегистрированы во всех 3 группах: у 51,4 и 44,4 % пациентов в группах, получавших устекинумаб и у 56,8% в группе, получавших плацебо [197]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были назофарингит и головная боль. Только у одного пациента отмечалось ухудшение течения псориаза на фоне применения устекинумаба в дозе 0,375 мг/введение [197]. К 60 неделе исследования были зарегистрированы и другие нежелательные явления: лейкопения, пиелонефрит, инфекционный отит, реакция в месте инъекции [106]. Вместе с тем, к данному периоду не было сообщений о злокачественных новообразованиях, оппортунистических инфекциях, активном туберкулезе или анафилаксии [106].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объём исследования

Работа проводилась в период с 2014-2018 гг. на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (заведующий отделением, д.м.н. Н.Н. Мурашкин) НИИ Педиатрии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Работа выполнена в рамках плана НИР «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041800111-7; раздел «Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов ФНО-α и ИЛ12/23 в терапии псориаза у детей». На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 1/16 от 26 января 2016 года.

В исследование включено 98 детей, страдающих среднетяжёлой и тяжёлой формой псориаза.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие одного из следующих признаков: PASI ≥10 и/или CDLQI ≥10 и/или BSA ≥10%);
2. Отсутствие признаков тяжёлых инфекционных заболеваний (пневмония, туберкулёз);
3. Возраст старше 6 лет для назначения ингибитора ФНО-α;
4. Возраст старше 12 лет для назначения ингибитора ИЛ12/23;
5. Отсутствие других проявлений псориатической болезни (увеит, артрит, пульмонит).

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Любые сопутствующие заболевания или изменения лабораторных и инструментальных данных, которые являются противопоказаниями к терапии ингибитором ФНО-α и ингибитором ИЛ12/23;
2. Невозможность наблюдения пациента на протяжении исследования.

2.2. **Дизайн исследования (рис. 2)**



Рис. 2. Дизайн исследования

2.3. Клинические методы обследования пациентов, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза

У всех пациентов был проведён сбор анамнеза заболевания, включающего данные о дебюте и стаже болезни, отягощённости наследственности по псориазу, особенностях клинического течения, частоте инфекционных заболеваний за последний год, данные о предшествующей терапии, проведён анализ её эффективности, случаев нежелательных явлений и причин отмены. Учёт ранее перенесших инфекционных заболеваний являлся важной деталью, так как инфекции ВДП являются самыми частыми побочными эффектами применения ГИБП. При регистрации инфекционных процессов как за год до терапии, так и в период исследования учитывался факт применения системной антибактериальной терапии. Соответственно, при их применении по медицинским показаниям, данный процесс расценивался как тяжёлое инфекционное заболевание.

Всем пациентам был проведён физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, которое является общепринятым перед назначением генно-инженерной биологической терапии: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, общетерапевтический биохимический анализ крови, проведение ультразвуковой диагностики органов брюшной полости, проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, проба Манту и диаскин-тест. С целью исключения увеита все дети были осмотрены офтальмологом с использованием щелевой лампы.

Шкалы оценки степени тяжести псориаза

Тяжесть течения псориаза оценивалась по наиболее обоснованному и объективному инструменту - индексу площади и тяжести псориатических поражений (Psoriasis Area Severity Index) – PASI. Индекс PASI основан на

оценке площади поражения кожного покрова и основных составляющих признаков тяжести течения псориаза (эритема, шелушение, инфильтрация).

Для определения индекса PASI, тело пациентов условно разделялось на четыре анатомические области с условным соотношением площади кожного покрова: голова (включая лицо и шею) – 10%, верхние конечности – 20%, туловище (включая подмышечные впадины и паховые складки) – 30%, нижние конечности – 40%. Общее значение PASI представлялось собой суммой PASI этих четырех областей кожного покрова. Каждая из этих 4-х областей, в зависимости от площади псориатического поражения, оценивается отдельно по специальной шкале от 0 до 6 баллов, где 0 - отсутствие поражения кожи, 1 — поражение от 1 до 9 % поверхности кожи анатомической области; 2 — от 10 до 29 %; 3 — от 30 до 49 %; 4 — от 50 до 69 %; 5 — от 70 до 89 %; 6 — от 90 до 100 %. Оценка степени интенсивности каждого из трёх признаков псориатического поражения (эритема, инфильтрация и шелушение) проводилась при физикальном осмотре. Использовалась специальная шкала степени выраженности от 0 до 4 баллов: 0 – отсутствие, 1 незначительная, 2 – умеренная, 3 - выраженная, 4- очень выраженная. Последним шагом подсчёта являлась следующая формула:

PASI = 0,1х (Эг+Иг+Шг) х Пг + 0,3 х (Эт+Ит+Шт) х Пт + 0,2 х (Эв+Ив+Шв) х Пв+ 0,4 х (Эн+Ин+Шн) х Пн

где Э — числовое значение выраженности эритемы, И — инфильтрации, Ш — шелушения, Г – голова, Т – туловище, В – верхние конечности, Н – нижние конечности, П — числовой показатель площади поражения.

Минимальное значение PASI составляет 0, максимальное — 72. В зависимости от количества полученных баллов степень тяжести псориаза оценивалась следующим образом:

• тяжелая (PASI >20 баллов);

• среднетяжелая (PASI 10-19 баллов);

• легкая (PASI <10 баллов);

При приведении оценки эффективности терапии псориаза использованы понятия PASI 50, PASI 75, где число отражает показатель снижения индекса PASI в процентном соотношении. Общепринято считать, что терапия считается эффективной при PASI 75 [2]. Дополнительно, использованы и другие значения, отражающие как незначительную эффективность, так и более выраженное улучшение: PASI 25, PASI 90, PASI 100.

Всем пациентам проведена оценка индекса PASI на 0, 4, 16, 28, 40 и 52 неделях. С целью изучения удержания эффекта на фоне применения терапии ингибитором ФНО-α и ингибитором ИЛ12/23, индекс PASI был дополнительно оценён на 64, 76, 88, 100 и 112 неделях лечения.

Для оценки площади кожного покрова, поражённого псориатическими высыпаниями, использовался индекс площади поверхности тела - BSA (Body surfase area). Индекс BSA является средним арифметическим значением, которое условно состоит из: голова (Г) – 10 %, верхние конечности (В) – 20 %, туловище (Т) 30 %, и нижние конечности (Н) – 40 % от общей поверхности тела.

Индекс BSA рассчитывался по формуле:

BSA = 0,1 x BSA (Г) + 0,2 x BSA (В) + 0,3 x BSA (Т) + 0,4 x BSA (Н)

Индекс BSA был оценён у всех пациентов на 0 и 52 неделях лечения.

Для оценки влияния псориаза на качество жизни пациентов детского возраста, страдающих псориазом, был использован детский дерматологический индекс качества жизни – CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index). Вопросник включает различные тематические области образа жизни педиатрического контингента пациентов, такие как: досуг, учебу, отпуск и межличностные отношения. Также, в опросник включены вопросы, касающиеся симптомов псориаза, влияние на сон и отношения к

проводимым методикам лечения. Опросник заполнялся самостоятельно пациентами, реже – при помощи родителя или представителя пациента. На каждый вопрос пациент выбирал один из четырех доступных ответов.

Цель этого опросника — оценить, насколько псориаз оказал негативное влияние на пациента за прошедшую неделю. Опросник включал следующие вопросы:

1. За последнюю неделю насколько кожа у тебя зудела, «чесалась», была чувствительна или болела?
2. За последнюю неделю насколько ты был смущен(-а) или стеснителен(-а), расстроен(-а) или печален(-а) из-за своей кожи?
3. За последнюю неделю насколько твоя кожа повлияла на твои отношения с друзьями?
4. За последнюю неделю насколько много ты менял(-а) или носил(-а) другую или специальную одежду или обувь из-за твоей кожи?
5. За последнюю неделю насколько проблемы с твоей кожей повлияли на выход на улицу, игры или занятия хобби?
6. За последнюю неделю насколько ты избегал(-а) плавания или другого вида спорта из-за проблемы с твоей кожей?
7. За последнюю неделю были ли в школе занятия или были каникулы? А) Если занятия в школе были: за последнюю неделю насколько твоя кожа повлияла на твои школьные занятия? В) Если были каникулы: насколько за последнюю неделю проблема с твоей кожей мешала тебе получать удовольствие от каникул?
8. За последнюю неделю насколько много проблем тебе причинила твоя кожа, когда другие люди тебя обзывали, дразнили, издевались, задавали вопросы или избегали тебя?
9. За прошлую неделю насколько много проблема с твоей кожей повлияла на твой сон?

10.За прошлую неделю насколько проблематично было лечение твоей кожи?

Варианты ответа на вопросы № 1, 2, 3, 5, 7(В), 8, 9 были следующие:

1) Очень сильно – 3 балла
2) Довольно сильно – 2 балла
3) Совсем немного – 1 балл
4) Никогда – 0 баллов

Варианты ответа на вопросы № 4 и 6:

1) Приходилось в большой степени – 3 балла
2) В некоторой степени приходилось – 2 балла
3) Практически не приходилось – 1 балл
4) Никогда – 0 балл

Варианты ответа на вопрос № 7(А):

1) Не смогу пойти в школу – 4 балла
2) Очень сильно – 3 балла
3) Довольно сильно – 2 балла
4) Совсем немного – 1 балл
5) Никогда – 0 баллов

Варианты ответа на вопросы № 10:

1) Очень неприятно – 3 балла
2) Довольно неприятно – 2 балла
3) Немного неприятно – 1 балл
4) Не было неприятно – 0 баллов

При суммировании баллов от 0 до 1 считаются не влияющими на качество жизни, от 2 до 6 – небольшая степень нарушения, от 7 до 12 – средняя степень нарушения, с 13 до 18 – большая степень нарушения, а с 19 до 30 – экстремальная степень нарушения. При CDLQI ≥10 течение псориаза

оценивалось как тяжелое, требующее лечения системными или биологическими препаратами.

Оценка индекса CDLQI производилась на 0 и 52 неделях терапии.

Тяжесть хронического бляшечного псориаза оценивалась на основании индекса распространённости и тяжести псориатических поражений (PASI) и индекса площади поверхности тела (BSA). Качество жизни пациента оценивалось на основании индекса CDLQI.

В случае наличия одного из следующих критериев: PASI ≥10 или CDLQI ≥10 или BSA ≥10% - у пациентов имелись показания для назначения биологической терапии.

Отдельно проводился анализ нарушений качества жизни пациентов на наличие при поражении псориазом функционально значимых зон кожного покрова, таких как лицо, половые органы, ладони и подошвы.

Оценка безопасности основывалась на выявлении и документальной фиксации у пациентов нежелательных реакций, связанных по мнению исследователя, с применяемым препаратом.

2.4. Препараты, использованные в исследовании:

Этанерцепт – гибридная димерная белковая молекула, состоящая из рецептора ФНО с молекулярной массой 75 kD, соединённая с Fc фрагментом человеческого иммуноглобулина G1.

Схема терапии этанерцептом: подкожное введение в дозе из расчёта 0,8 мг/кг массы тела пациента в режиме 1 раз в неделю.

Устекинумаб - моноклональные антитела класса иммуноглобулина G1k с молекулярным весом около 148600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц.

Схема терапии устекинумабом: подкожное введение в дозе из расчёта 0,75 мг/кг при массе тела менее 60 кг, в дозе 45 мг при массе тела свыше 60 кг. Препарат вводился на 0 и 4 неделе, а затем через каждые 12 недель.

Все исследуемые пациенты с начала исследования получали наружную терапию наружным кератолитическим средством в форме крема, в состав которого входит мочевина в концентрации 10%. Продолжительность наружной терапии не превышала срок в 1 месяц.

2.5. Сбор и обработка данных

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из состава офисного приложения Windows.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOWA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Математико-статистическая обработка проводилась по этапам:

- математико-статистическое описание исследовательских групп больных;
- оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных исследовательских группах;
- изучение связей между признаками;
- оценка основных клинических показателей во всех исследовательских группах и характера их динамики.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов [1, 4, 5, 9, 12, 16].

- расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы);
- определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);
- частотная и структурная характеристика показателей;
- вычисление стандартных ошибок средних значений и относительных частот, а также их доверительных интервалов;
- графическое и табличное представление результатов.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t-Стьюдента [4, 17].

Изучение связи между качественными признаками осуществлялось с помощью таблиц сопряженности и на их основе непараметрического критерия χ^2-Пирсона

Оценка степени влияния качественных факторов, отградуированных на трёх и более уровнях, на количественный признак-отклик проводилась с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа, алгоритм которого обеспечивает расчет средних значений количественного признака-отклика для различных уровней факторов и их взаимодействия. Результат решения представлен в табличном и графическом виде с указанием 95%-х доверительных интервалов и оценки значимости различия этих средних значений параметра для различных уровней факторов по критерию LSD [12, 13, 16, 17].

Таким образом, все выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристика групп пациентов

Для достижения цели исследования и решения его задач сформировано четыре опытные группы больных псориазом. Их распределение приведено на рисунке 3. В первой группе 23 человека, которые ранее не получали иммуносупрессивную терапию, лечение которых проводилось с применением устекинумаба, во второй – 26 человек, которые ранее не получали иммуносупрессивную терапию, лечение которых проводилось с применением этанерцепта, в третьей – 24 человека, ранее получавшие в терапии метотрексат и получившие лечение устекинумабом, в четвертой – 25 пациентов, ранее получавшие в терапии метотрексат и получившие лечение этанерцептом.

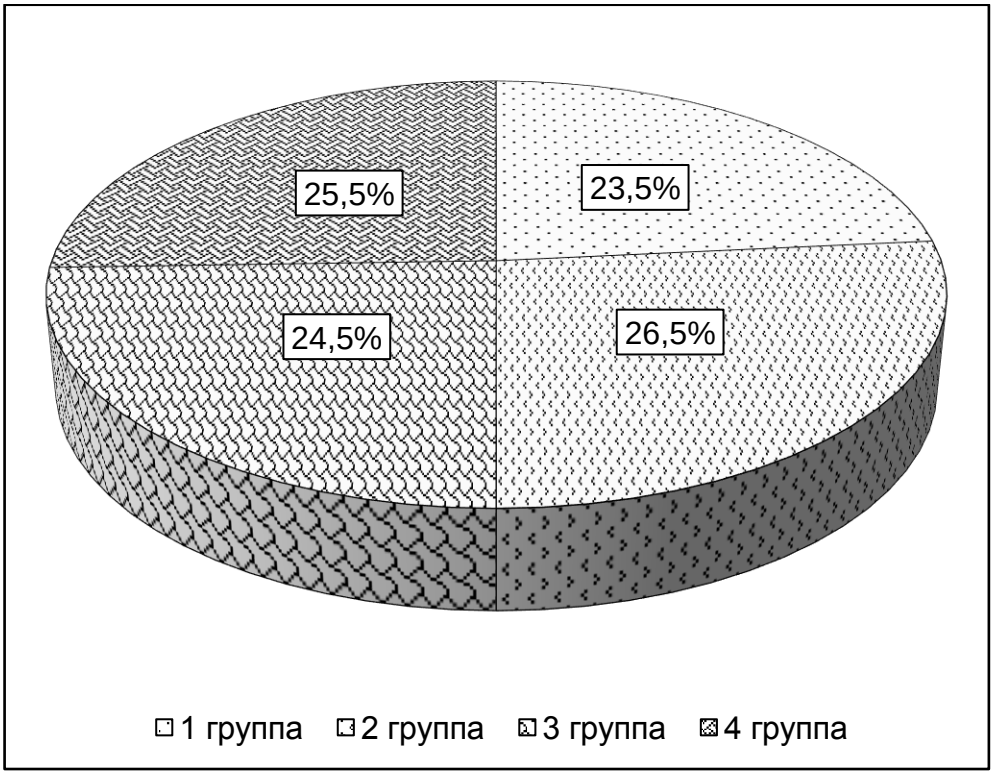


Рис. 3. Распределение пациентов по исследовательским группам

Средний возраст пациентов первой группы составил 15,1±0,3 лет и достоверно ($p<0,05$) превышал возраст детей из других исследовательских групп (рис. 4), который у них принимал значение от 13,0±0,6 лет в четвертой группе до 13,7±0,5 в третьей группе. В целом возраст детей был от 8 до 17 лет (рис.5, рис.6).

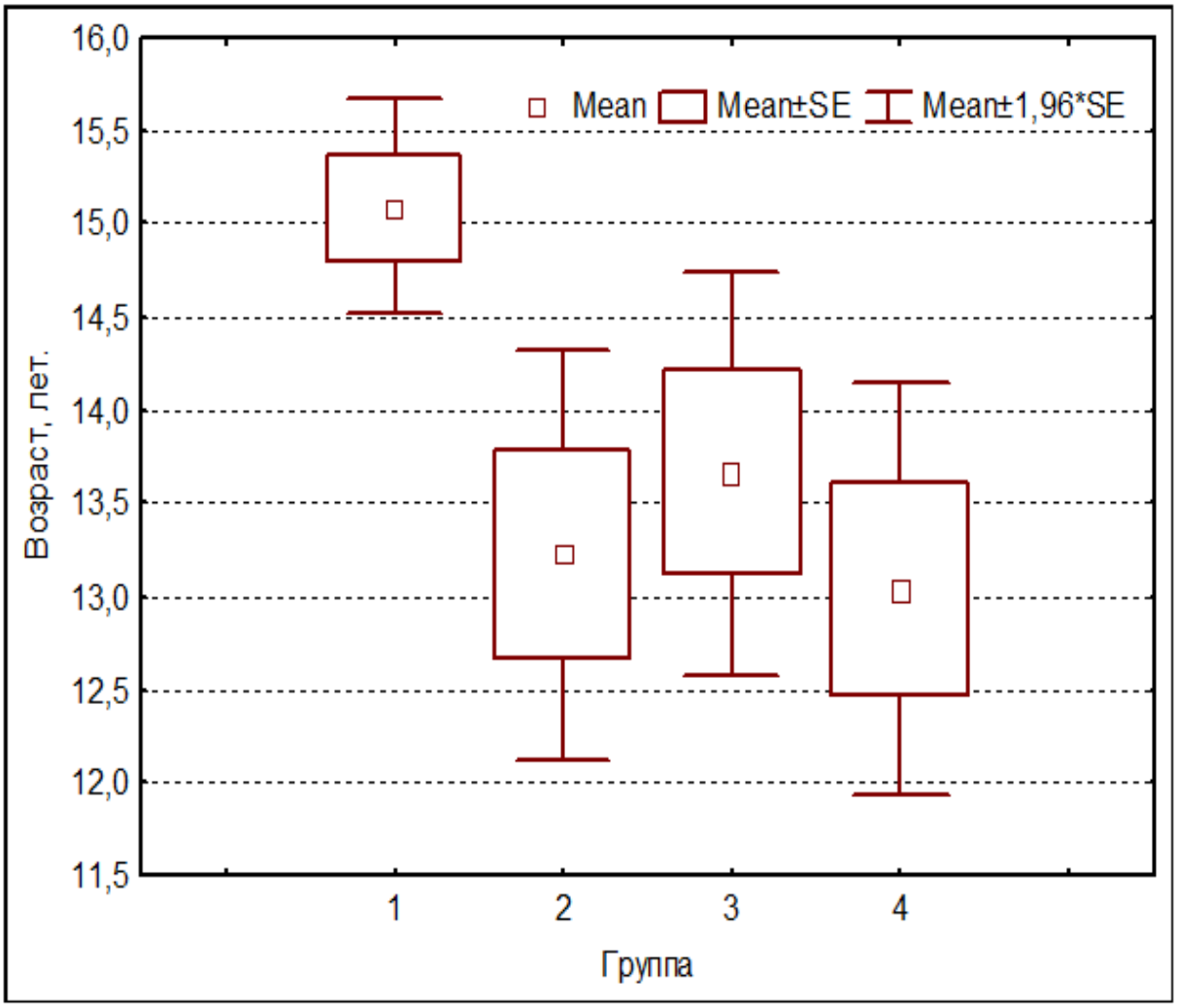


Рис. 4. Возрастная характеристика исследовательских групп.



Рис.5. Пациент 8 лет из 2 группы на 0 неделе исследования с индексом PASI 31 баллов.



Рис.6. Пациент 17 лет из 3 группы на 0 неделе исследования с индексом PASI 18,4 баллов.

Средний возраст начала заболевания псориазом (рис. 7) был близок (p>0,05) по значению во всех группах от 5,7±0,6 лет в четвертой группе до 7,8±0,6 лет в первой группе. Первые признаки заболевания у некоторых детей проявлялись в возрасте до года, а у других в возрасте и 13 и 14 лет.

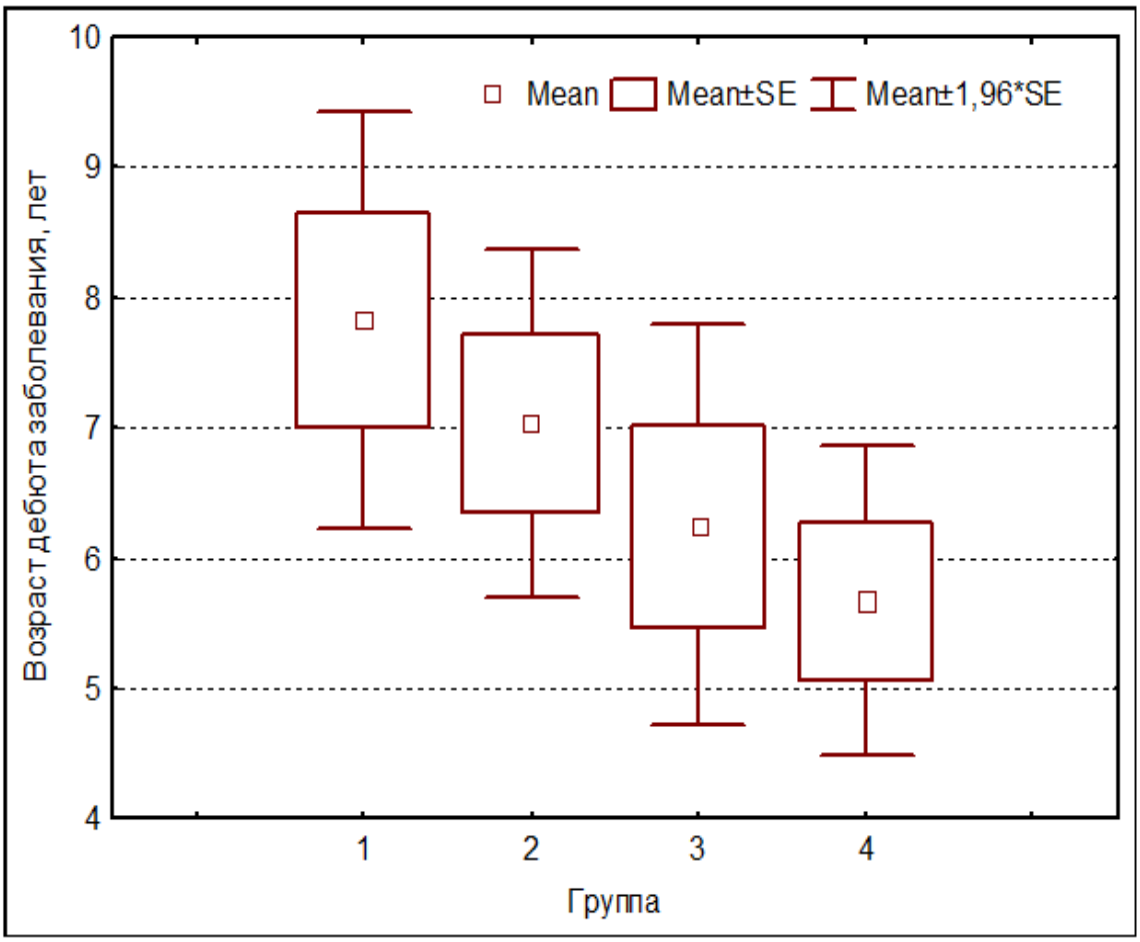


Рис. 7. Возраст дебюта заболевания в исследовательских группах.

Средняя длительность заболевания (рис. 8) составляла от 6,2±0,5 во второй группе больных до 7,3±0,9 в третьей группе. Однако эти различия статистически не значимые (p>0,05). Минимальным стал срок в 1 год, а максимальным 16 лет.

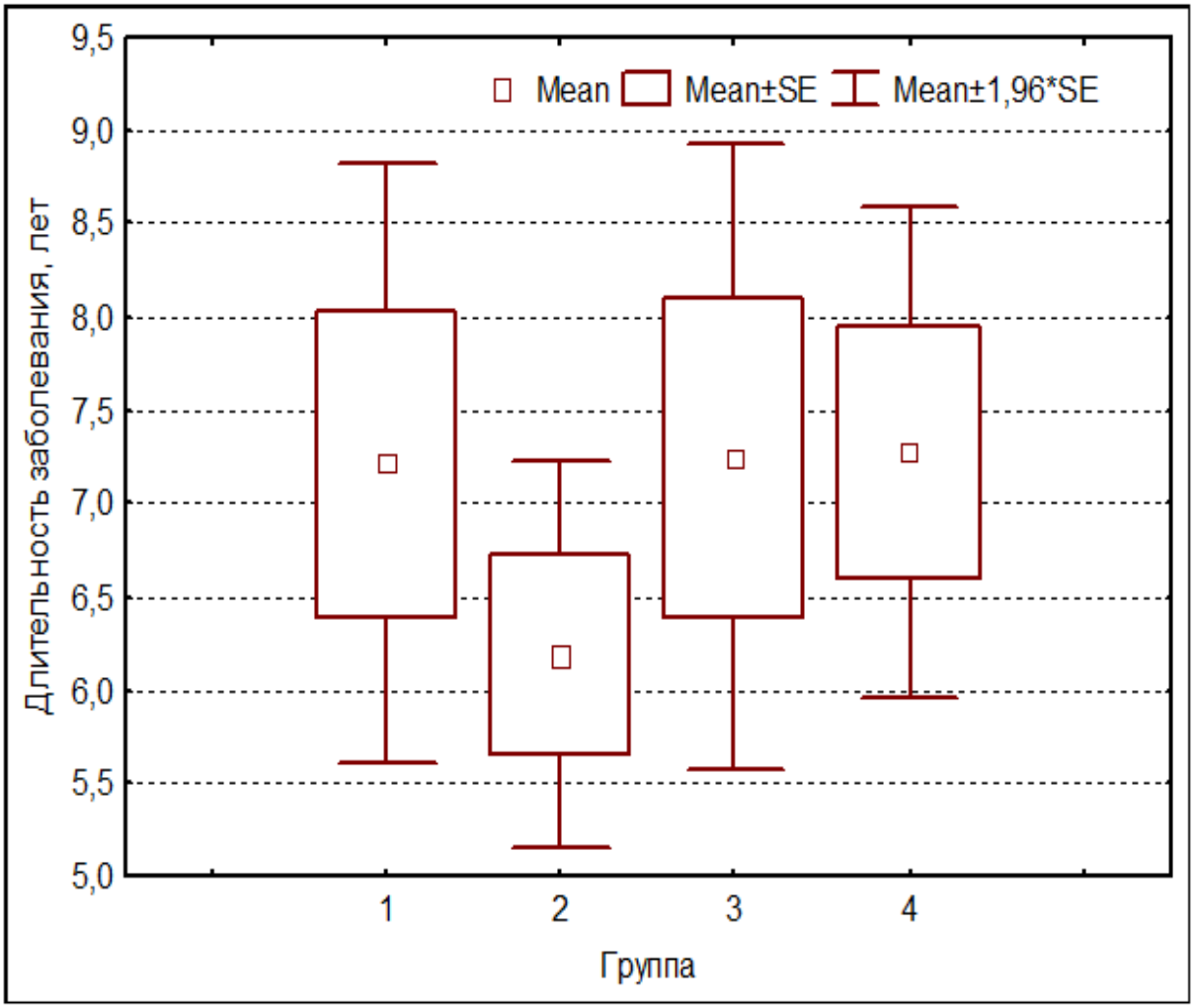


Рис. 8. Длительность заболевания в исследовательских группах.

В исследовательских группах преобладали мальчики (рис. 9), доля которых составляла от 60,0 % в четвертой группе до 73,1 % во второй группе. Однако такие различия оказались статистически не значимыми (χ^2=1,1, p=0,78). На рисунке 10 представлено распределение пациентов в группах по характеру наследственности, которая оказалось вполне благополучной более чем у половины пациентов от 54,2 % в третьей группе до 69,2 % во второй группе. Такое распределение статистически значимых различий не обеспечило (χ^2=1,5, p=0,68).

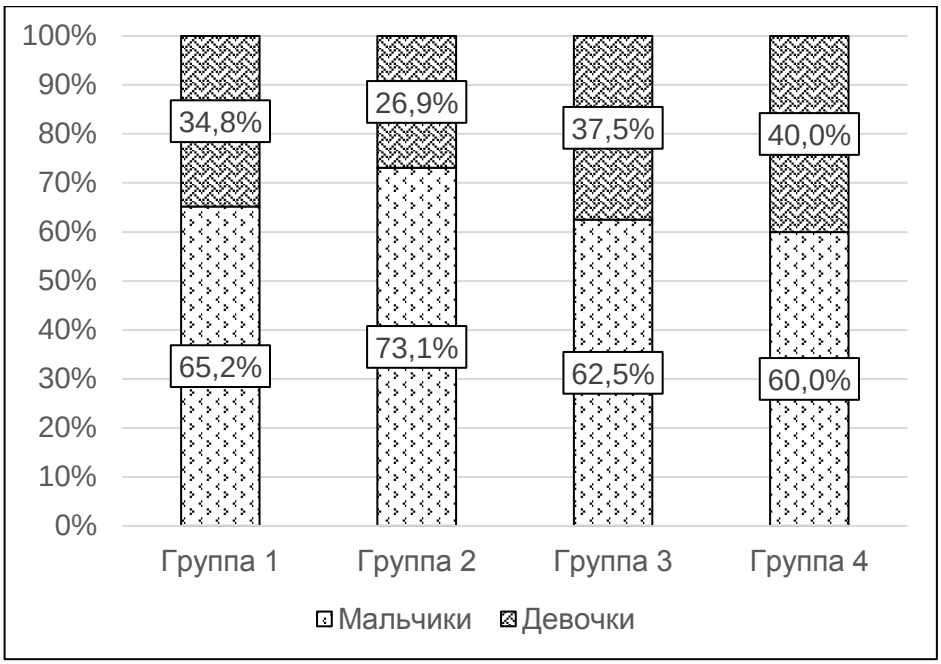


Рис. 9. Распределение пациентов в группах по половому признаку.

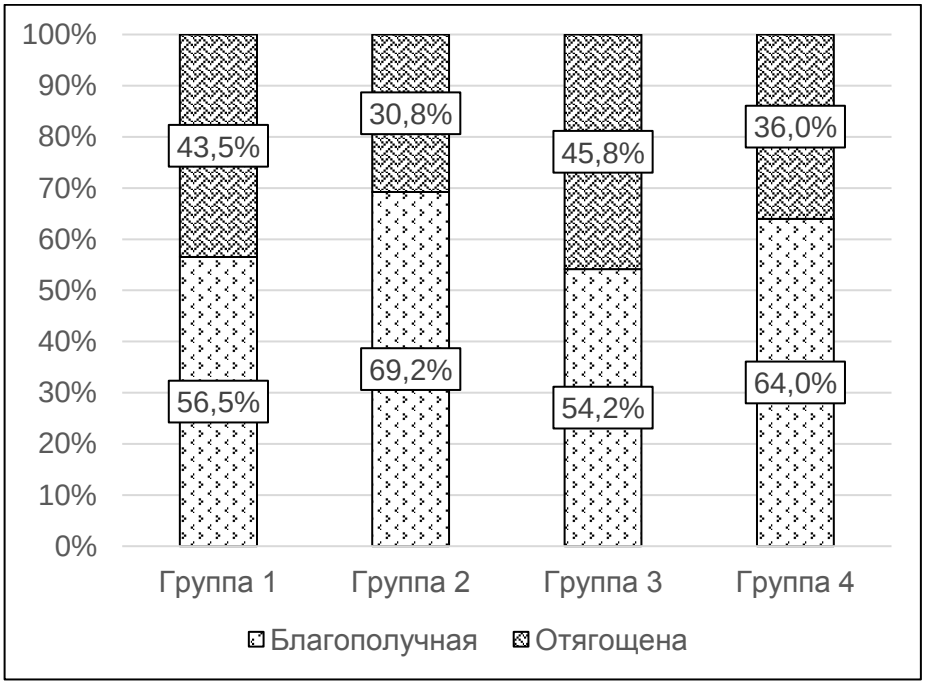


Рис. 10. Распределение пациентов в группах по характеру наследственности.

В таблице 1 приведены данные о частоте тяжёлых инфекционных заболеваний за год до начала терапии. В таблице 2 дана клиническая характеристика пациентов исследовательских групп на наличие поражений

псориазом функционально значимых зон. В группах обнаружены сопостовимы данные о частоте тяжелых инфекционных заболеваний в течение года до начала терапии по поводу псориаза (χ^2=2,1, p=0,56). Практическую с одинаковой частотой в исследовательских группах встречалась локализация псориатического поражения на лице (χ^2=7,6, p=0,05, рис. 11), поражение половых органов (χ^2=6,4, p=0,09, рис. 12), поражение ладоней и (или) подошв (χ^2=0,2, p=0,98, рис. 13).

Таблица 1

Распределение пациентов в группах в зависимости от встречаемости инфекционных заболеваний

Показатель		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Всего		χ^2	p=
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тяжёлые инфекции за год до терапии	нет	23	100	24	92,3	23	95,8	23	92,0	93	94,9	2,1	0,56
	да	0	0	2	7,7	1	4,2	2	8,0	5	5,1		

Таблица 2

Распределение пациентов в группах в зависимости от встречаемости клинических признаков

Поражение лица	нет	15	65,2	19	73,1	9	37,5	12	48,0	55	56,1	7,6	0,05
	да	8	34,8	7	26,9	15	62,5	13	52,0	43	43,9		
Поражение половых органов	нет	18	78,3	22	84,6	13	54,2	17	68,0	70	71,4	6,4	0,09
	да	5	21,7	4	15,4	11	45,8	8	32,0	28	28,6		
Поражение ладоней, подошв	нет	17	77,3	20	76,9	18	75,0	20	80,0	75	76,5	0,2	0,98



Рис. 11. Псориаз на лице



Рис. 12. Псориаз на половых органах



Рис. 13. Ладонно-подошвенные формы псориаза

Распределение пациентов из состава исследовательских групп по числу заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) в течение года до начала

терапии псориаза (табл. 3) статистически значимых различий не показало (p>0,05), что свидетельствует об однородности исследовательских групп по этим клиническим проявлениям. Как в первом, так и во втором случае преобладали пациенты, которые перенесли по 2 случая острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Таблица 3

Распределение пациентов в группах в зависимости от числа случаев инфекционных заболеваний ВДП в течение года до лечения ($\chi 2=12,9$, p=0,16)

Группа		Число заболеваний			
		0	1	2	3
Группа 1	абс.	1	6	13	3
	%	4,3%	26,1%	56,5%	13,0%
Группа 2	абс.	2	7	16	1
	%	7,7%	26,9%	61,5%	3,8%
Группа 3	абс.	1	15	8	0
	%	4,2%	62,5%	33,3%	0%
Группа 4	абс.	1	8	15	1
	%	4,0%	32,0%	60,0%	4,0%
Всего	абс.	5	36	52	5
	%	5,1%	36,7%	53,1%	5,1%

Таким образом, исследовательские группы по основным половозрастным, анамнестическим и клиническим характеристикам оказались однородными, без существенных (p>0,05) статистических различий, что должно обеспечить адекватное решение задач исследования и научно обоснованные выводы.

3.2. Анализ клинической эффективности

3.2.1. Динамика индекса PASI

Среднее арифметическое значение показателя индекса PASI при первичном обследовании (рис. 14, табл. 4) принимало значения от 23,7±1,27 у пациентов второй группы до 31,9±1,68 у пациентов первой группы. Минимальное значение показателя составило 10,5, а максимальное – 58,5. При этом статистически значимыми различиями ($p<0,01$) оказались показатели у пациентов первой группы, с одной стороны, второй и четвертой групп, с другой стороны.

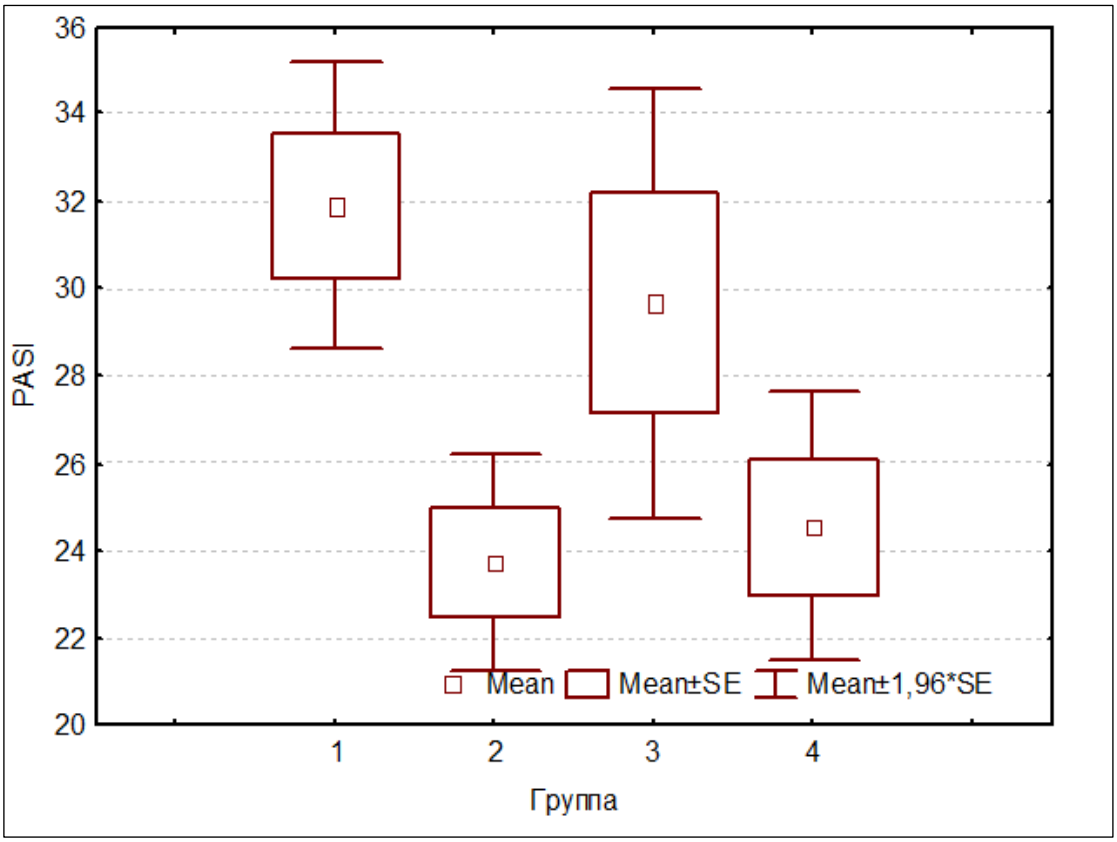


Рис. 14. Значения PASI в исследовательских группах больных во время первого визита.

Таблица 4

Статистическая характеристика показателя PASI в исследовательских группах больных во время первого визита

Группа	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	31,9	1,68	16,2	51,1
2	23,7	1,27	10,5	42,7
3	29,6	2,51	10,5	58,5
4	24,5	1,56	12,4	44,6
Все группы	27,3	0,95	10,5	58,5

Через 4 недели после первого визита средние арифметические значения PASI уменьшились почти в два раза (рис. 15, табл. 5), приняв значения от 14,0±1,32 у пациентов второй группы до 17,0±0,95. Эта динамика оказалась значимой с надежностью более 99 % ($p<0,001$). Различия групповых средних значений статистически не значимые ($p>0,05$). Минимальное значение показателя оказалось равным 3,6, максимальное – 36,5.

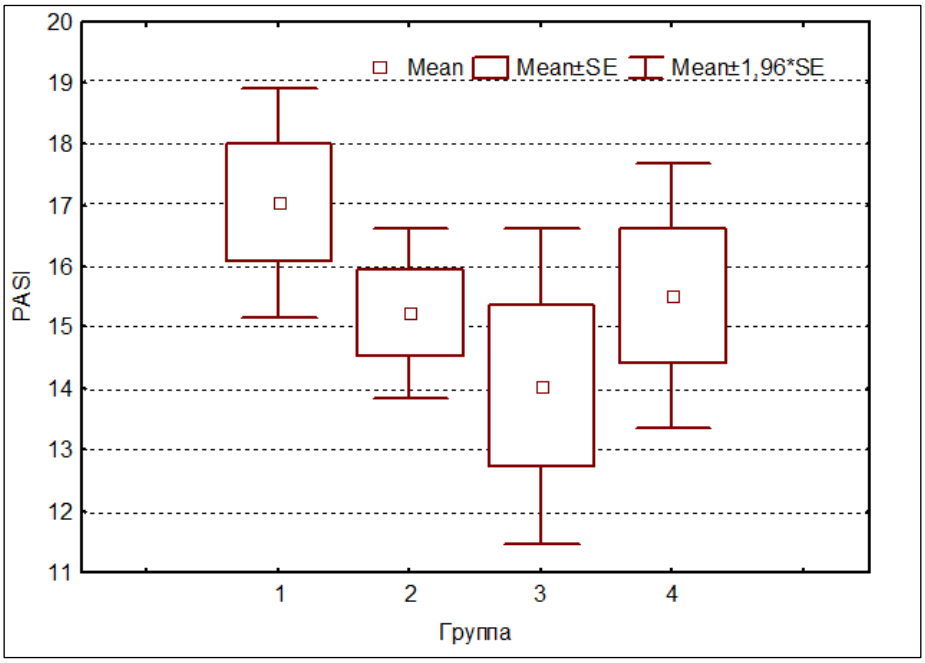


Рис. 15. Значения PASI в различных группах больных через 4 недели после первого визита

Таблица 5

Статистическая характеристика показателя PASI в исследовательских группах больных через 4 недели после первого визита

Группа	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	17,0	0,95	8,7	29,4
2	15,2	0,71	8,7	21,1
3	14,0	1,32	3,6	28,3
4	15,5	1,10	6,5	36,5
Все группы	15,4	0,52	3,6	36,5

К 16 неделе наблюдения (рис. 16, табл. 6) статистически достоверное ($p<0,01$) снижение средних арифметических значений PASI во всех исследовательских группах продолжилось. В первой группе до 3,7±0,41 (рис. 17), во второй 9,1±1,12. Различия оказались статистически достоверными ($p<0,001$) между средними значениями у пациентов первой группы с одной стороны и второй и четвертой группами с другой. Минимальное значение равнялось нолю, максимальное – 33.

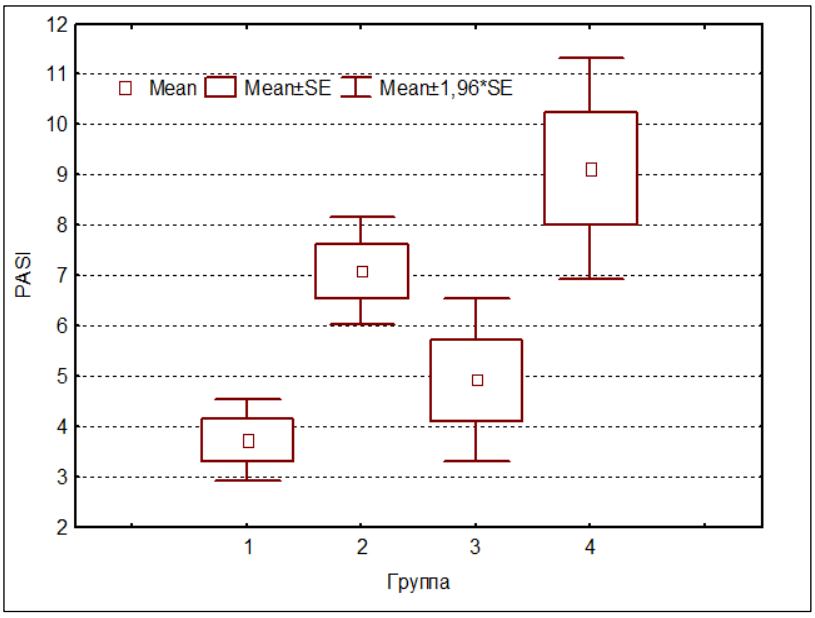


Рис. 16. Значения PASI в различных группах больных через 16 недель после первого визита



Рис. 17. Снижение индекса PASI у пациента из 1 группы с 51,1 до 2,4 баллов через 16 недель

Таблица 6

Статистическая характеристика показателя в исследовательских группах больных через 16 недель после первого визита

Группа	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	3,7	0,41	0,0	7
2	7,1	0,54	2,0	14
3	4,9	0,82	0,0	15
4	9,1	1,12	3,1	33
Все группы	6,3	0,43	0,0	33

Количество пациентов в разных группах, достигших индикаторных показателей PASI 100, PASI 90, PASI 75 через 16 недель терапии изображено на рисунке 18.

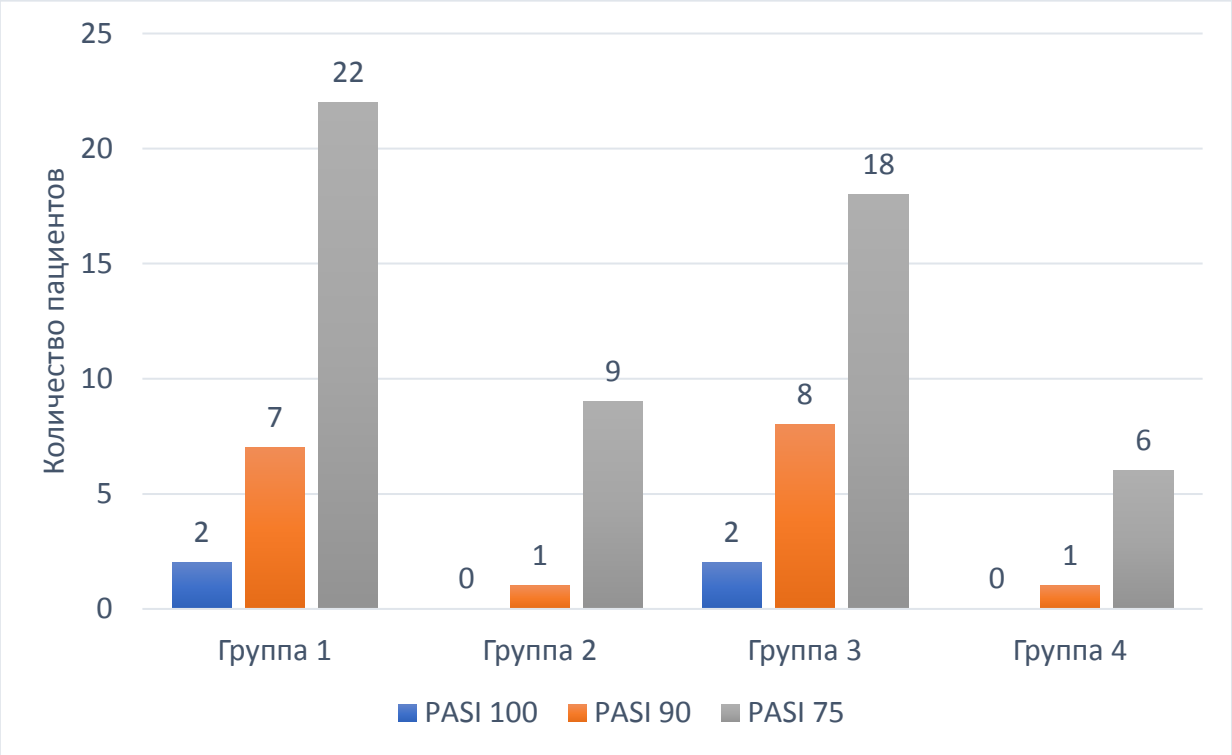


Рис. 18. Уровень достижения PASI через 16 недель

К 28 неделе (рис. 19, табл. 7) абсолютные значения показателя PASI, как и его средние значения в группах продолжили снижаться, обеспечив статистически значимые ($p<0,05$) различия в каждой из групп. Статистически значимые ($p<0,001$) различия сохранились между средними значениями у первой группы пациентов с одной стороны и второй и четвертой групп с другой стороны. Минимальным оказалось нулевое значение в каждой из групп, максимальным 14,2 в четвертой группе.

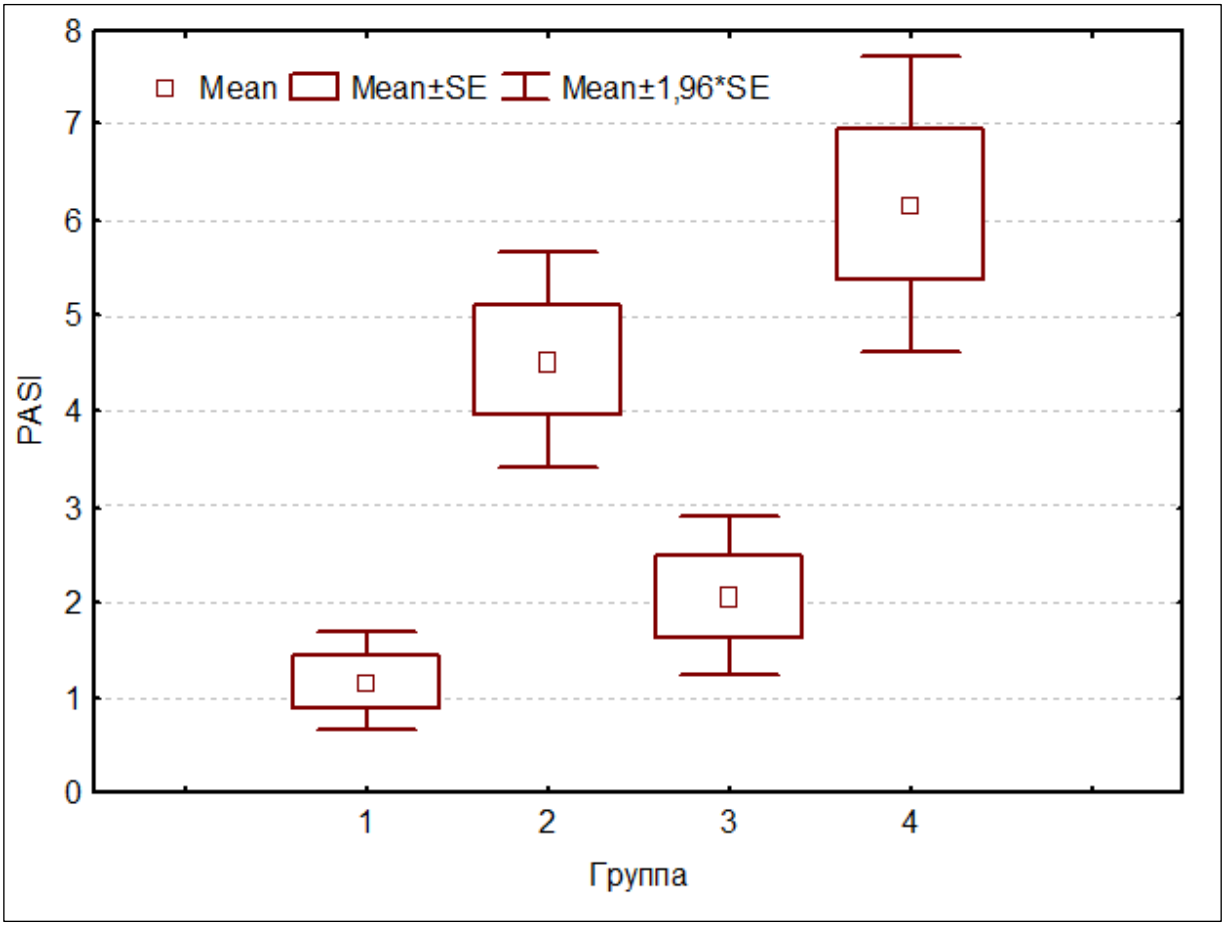


Рис. 19. Значения PASI в различных группах больных через 28 недель после первого визита

Таблица 7

Статистическая характеристика показателя PASI в исследовательских группах больных через 28 недель после первого визита

Группа	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	1,2	0,27	0,0	4,0
2	4,5	0,57	0,0	10,0
3	2,1	0,42	0,0	7,2
4	6,2	0,79	0,0	14,2
Все группы	3,5	0,34	0,0	14,2

Обобщенные данные о динамике показателя PASI в исследовательских группах в течение 28 недель после первичного обследования приведены на рисунке 20 и в таблице 8. Во всех группах от наблюдения к наблюдению снижение оказалось статистически достоверным ($p<0,05$). Наиболее интенсивным оказалось снижение в первой группе – с 31,5±1,2 при первичном обследовании до 1,2±1,2 при обследовании через 28 недель. На втором месте по интенсивности снижения уровня PASI оказалась третья группа – с 29,6±1,2 до 2,1±1,2. С наименьшей интенсивностью снижался показатель индекса PASI во второй и четвертой группах. Минимальное, но тем не менее статистически достоверное ($p<0,05$) от наблюдения к наблюдению, снижение наблюдалось в четвертой группе с 24,5±1,1 до 6,2 ±1,1.

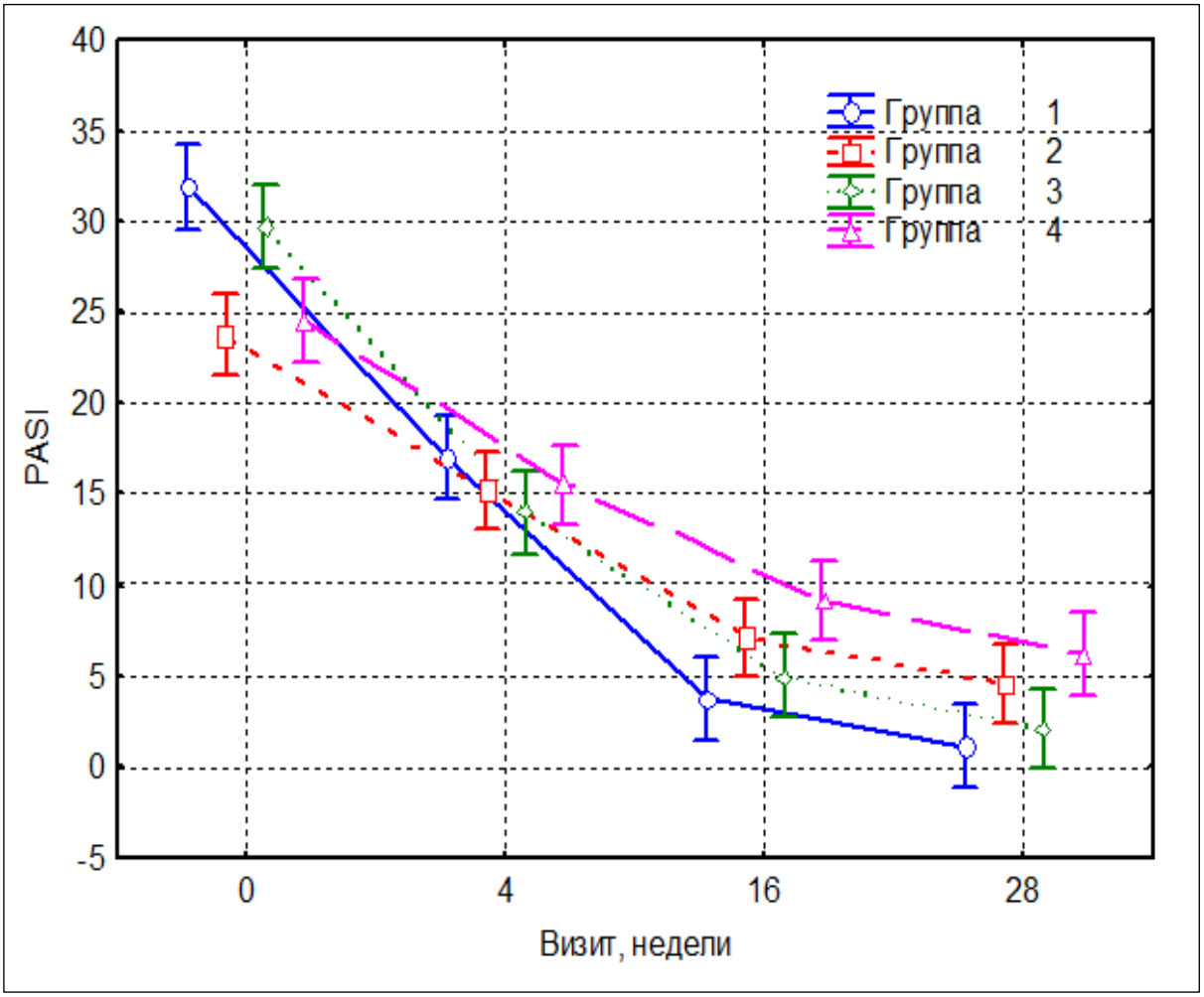


Рис. 20. Полугодовая динамика значения PASI в различных группах больных

На время первого обследования значимые различия ($p<0,05$) в средних значениях определялись между первой и третьей группами с одной стороны, и второй, и четвертой группами, с другой стороны. Ко второму обследованию – через четыре недели, средние значения уровней PASI во всех четырех группах оказались практически одинаковыми без статистически значимых ($p>0,05$) различий в интервале от 14,0±1,2 в третьей группе до 17,0±1,2 в первой группе. К третьему визиту (через 16 недель) уровень PASI у пациентов четвертой группы достоверно ($p<0,05$) превышал его уровень, чем у больных первой и третьей групп. Аналогичная картина сохранилась и к четвертому визиту – через 28 недель.

Таблица 8

Статистическая характеристика динамики показателя PASI в исследовательских группах в течение первого полугодия после первого визита

Группа	Неделя визита	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения
1	0	31,9	1,18
1	4	17,0	1,18
1	16	3,7	1,18
1	28	1,2	1,18
2	0	23,7	1,11
2	4	15,2	1,11
2	16	7,1	1,11
2	28	4,5	1,11
3	0	29,6	1,15
3	4	14,0	1,15
3	16	4,9	1,15
3	28	2,1	1,15
4	0	24,5	1,13
4	4	15,5	1,13
4	16	9,1	1,13
4	28	6,2	1,15

Через 40 недель (рис. 21, табл. 9) минимальное среднее значение показателя PASI равное 0,43±0,19 наблюдалось у пациентов первой группы, что оказалось достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в других группах. На втором месте и также статистически достоверно ($p<0,01$) ниже чем у пациентов второй и четвертой групп оказалось среднее значение показателя у больных третьей группы, равное 1,20±0,27. Статистически значимых различий среднего значения PASI у больных второй (3,45±0,27) и четвертой (4,90±0,80) групп не выявлено (рис. 22, рис. 23).

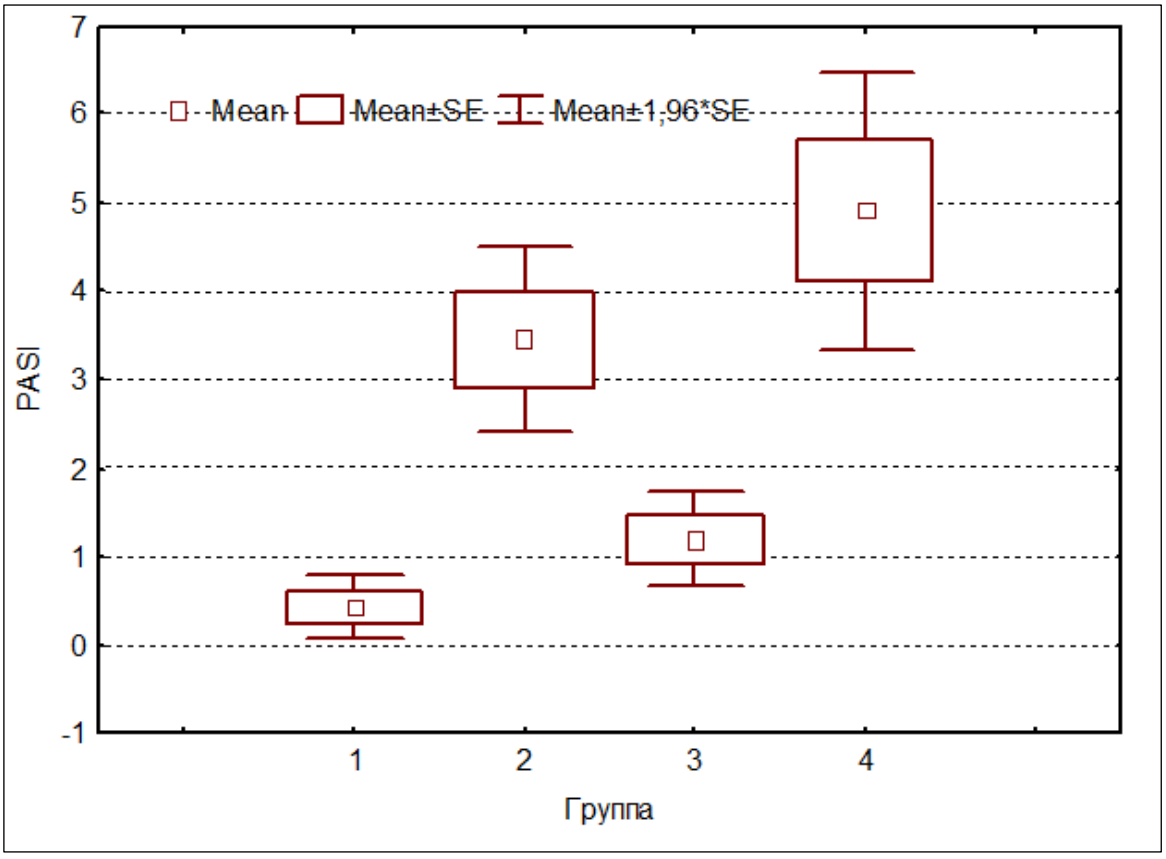


Рис. 21. Значения PASI в различных группах больных через 40 недель после первого визита



Рис. 22. Снижение индекса PASI с 16,2 до 1,8 баллов у пациента из 4 группы на 40 неделе наблюдения



Рис. 23. Регресс высыпаний на ладонях у пациента из 4 группы на 40 неделе наблюдения

Таблица 9

Статистическая характеристика показателя PASI в исследовательских группах больных через 40 недель после первого визита

Группа	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	0,43	0,19	0	3,0
2	3,45	0,53	0	8,1
3	1,20	0,27	0	4,2
4	4,90	0,80	0	13,0
Все группы	2,48	0,30	0	13,0

Описанная ситуация не претерпела существенного изменения и в результате обследования пациентов через год наблюдения (рис. 24, табл. 10). Различия средних арифметических значений статистически значимой динамики не продемонстрировали. Минимальное значение PASI было у пациентов первой группы и равнялось 0,36±0,18, что оказалось достоверно ($p<0,05$) меньше чем в третьей группе (1,17±0,36), во второй (3,4±0,53) и четвертой (3,9±0,67) группах. Во второй и четвертой группах статистически значимых различий показателя не выявлено. В целом по всем группам значения PASI находились в интервале от 0 до 8,5.

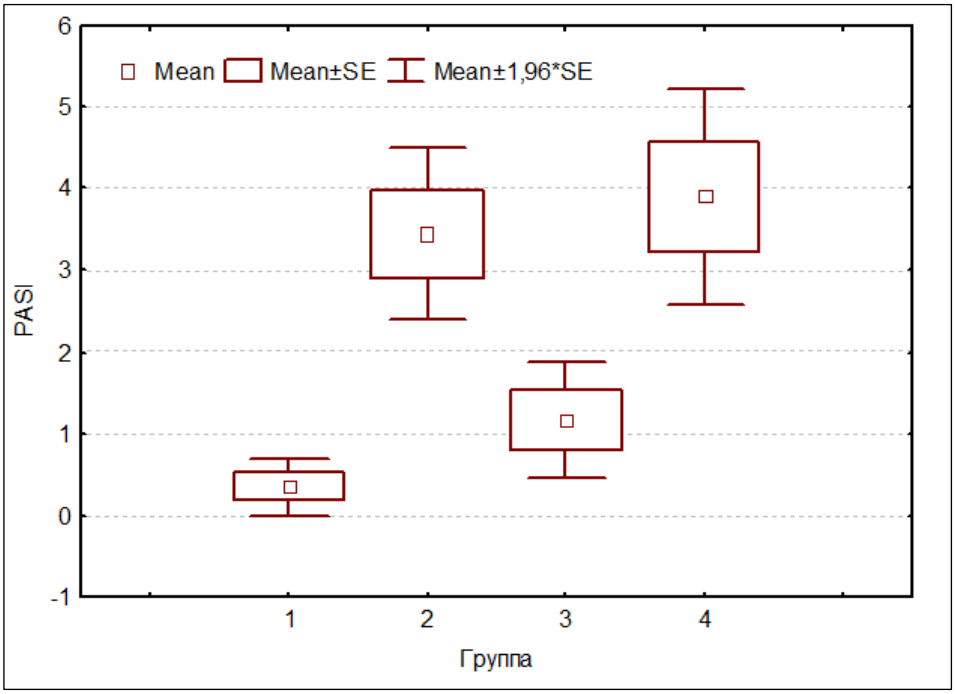


Рис. 24. Значения PASI в различных группах больных через год после первого визита

Таблица 10

Статистическая характеристика показателя PASI в исследовательских группах больных через год после первого визита

Группа	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	0,36	0,18	0	3,0
2	3,44	0,53	0	8,5
3	1,17	0,36	0	7,6
4	3,91	0,67	0	8,0
Все группы	2,18	0,27	0	8,5

На рисунке 25 и в таблице 11 отражена динамика PASI во всех исследовательских группах в течение года. Устойчивое статистически достоверное ($p<0,01$) снижение среднего значения PASI наблюдалось во всех группах без исключения в течение первого полугодия – на 28 неделе. Наиболее стремительным и значимым это снижение оказалось в первой группе пациентов, которые получали терапию с применением устекинумаба и ранее

не получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом. Затем следовала третья группа пациентов, получавших терапию препаратом устекинумаб после ранее применяемой терапии метотрексатом (рис. 26-28). Достоверно меньшие динамические характеристики и темпы снижения индекса PASI прослежены во второй и четвертой группах, то есть у пациентов, принимавших этанерцепт, как без предшествующей терапией метотрексатом, так и после неё. Достоверных различий между этими группами не доказано ($p>0,05$) за весь период наблюдения. Во втором полугодии динамика индекса PASI во всех группах практически остановилась. Это объясняется окончанием иммунологической стадии биологической терапии и формированием стадии «плато», клинически выражающемся в удержании эффекта терапии. Показатели полученные через год наблюдения статистически значимых изменений по сравнению с полугодовыми не показали.

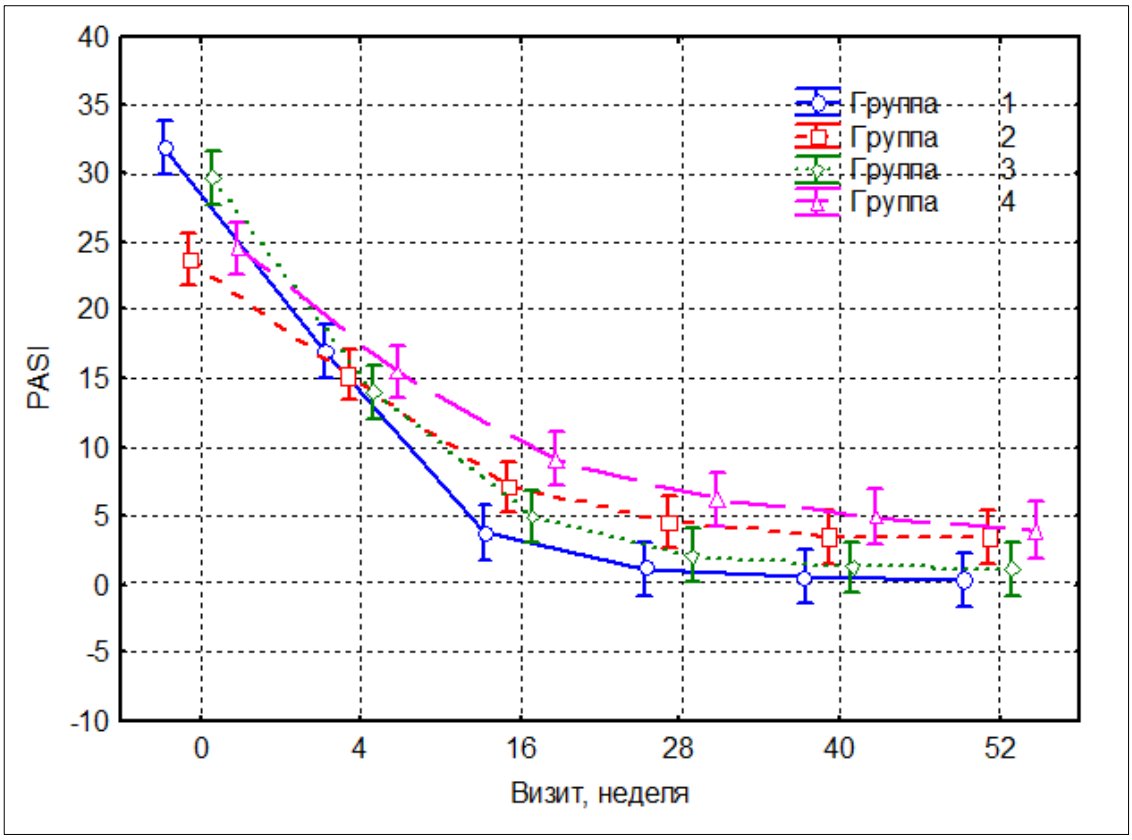


Рис. 25. Годовая динамика значения PASI в различных группах больных

Таблица 11

Статистическая характеристика динамики показателя PASI в исследовательских группах в течение первого года после первого визита

Группа	Неделя визита	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения
1	0	31,9	1,01
1	4	17,0	1,01
1	16	3,7	1,01
1	28	1,2	1,01
1	40	0,4	1,01
1	52	0,4	1,01
2	0	23,7	0,95
2	4	15,2	0,95
2	16	7,1	0,95
2	28	4,5	0,95
2	40	3,5	0,97
2	52	3,4	0,97
3	0	29,6	0,99
3	4	14,0	0,99
3	16	4,9	0,99
3	28	2,1	0,99
3	40	1,2	0,99
3	52	1,2	0,99
4	0	24,5	0,97
4	4	15,5	0,97
4	16	9,1	0,97
4	28	6,2	0,99
4	40	4,9	1,03
4	52	3,9	1,08



Рис. 26. Пациент А. из 3 группы на 0 неделе, индекс PASI 58,5 балла



Рис. 27. Пациент А. из 3 группы на 4 неделе, индекс PASI 31,2 балла



Рис. 28. Пациент А. из 3 группы на 28 неделе, снижение индекс PASI до 0 баллов на фоне терапии устекинумабом

К 52 неделе терапии количество пациентов во всех группах, достигших индикаторных показателей PASI 100, PASI 90, PASI 75 значительно увеличилось, относительно 16 недели наблюдения. На рисунке 29 отражены данные, которые свидетельствуют о наибольшей эффективности устекинумаба в сравнении с этанерцептом на 52 неделе наблюдения. Также, отмечено, что в группе 1 и 3 наблюдается статистически достоверное ($p<0,01$) превалирование пациентов, у которых через год терапии наблюдалось полное очищение кожного покрова (PASI 100)

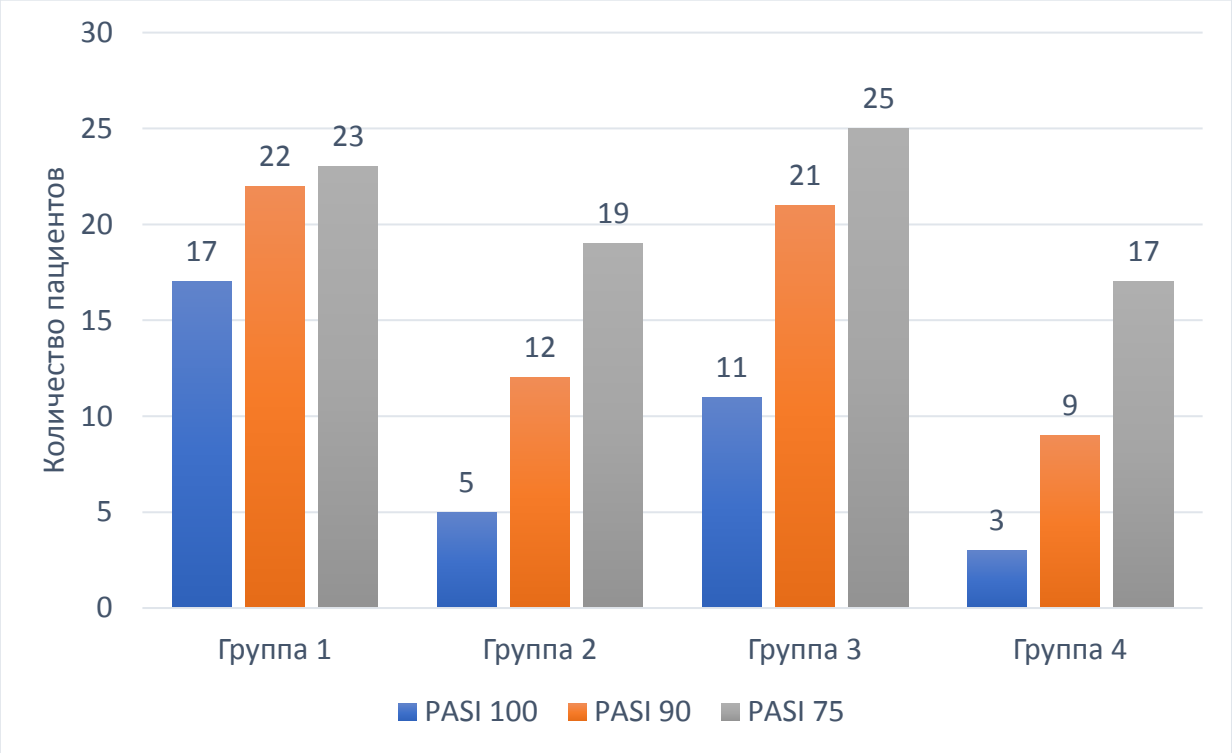


Рис. 29. Уровень достижения PASI через 52 недели

На втором году наблюдения ситуация с уровнем PASI полностью стабилизировалась во всех группах. Значимой динамики не оказалось ни в одной из групп (рис. 29 и табл. 12).

Наиболее стабильными оказались данные у пациентов первой группы, среднее арифметическое значение у которых наблюдалось в интервале от 0,2 до 0,5, что оказалось статистически достоверно ($p<0,01$) ниже, чем у пациентов второй и четвертой групп и без существенных различий с пациентами третьей группы на всем протяжении второго года наблюдения. Также достоверно ($p<0,05$) более низкими оказались средние значения изучаемого показателя, у пациентов третьей группы по сравнению с пациентами второй и четвертой групп. Динамика среднего значения показателя во второй, третьей и четвертой группах продемонстрировала тенденцию к увеличению. Так во второй группе в течение года среднее значение PASI увеличилось с 3,4±0,57 до 4,1±0,57 в третьей группе с 1,2±0,58 до 2,1±0,58 и в четвертой с 3,9±0,64 до 5,5±0,65.

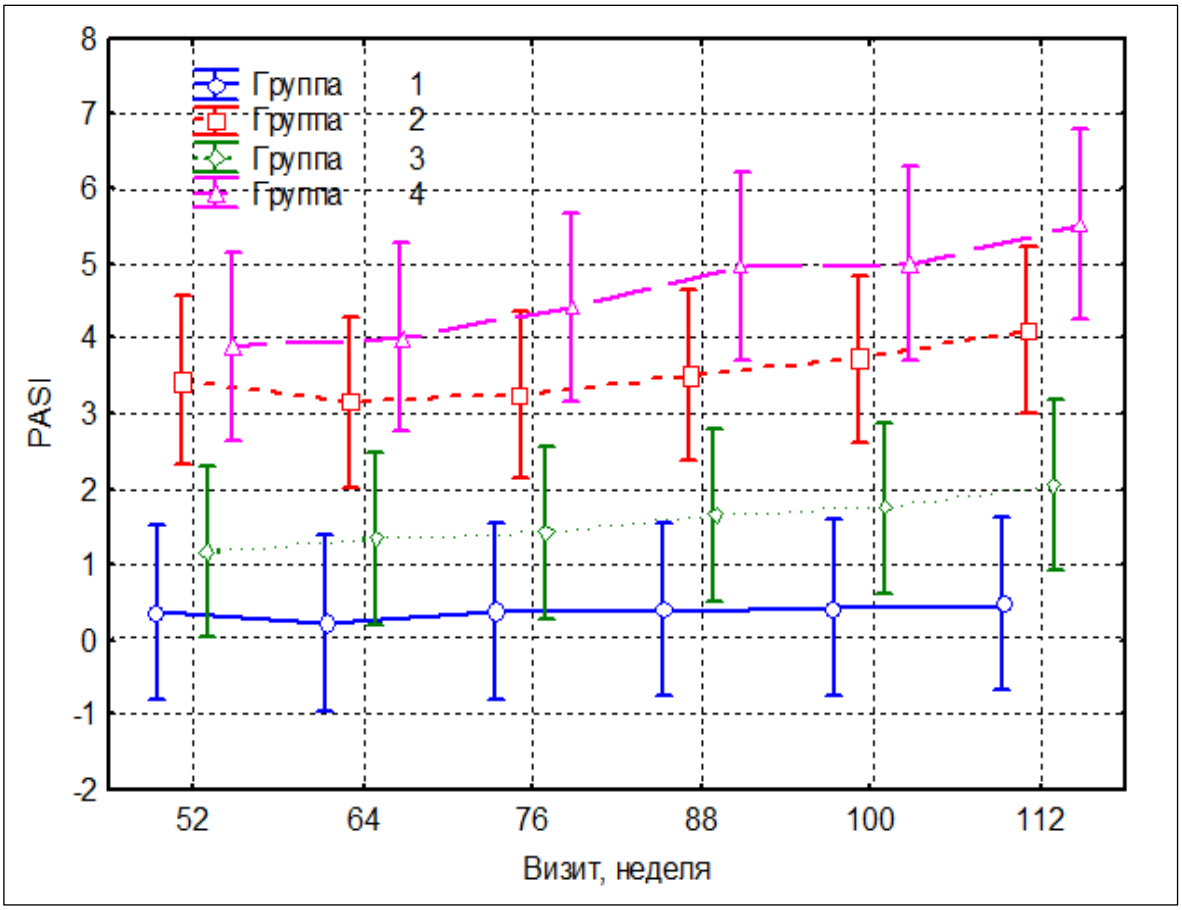


Рис. 30. Динамика значения PASI в различных группах больных на втором году наблюдения

Таблица 12

Статистическая характеристика динамики показателя PASI в исследовательских группах на втором году наблюдения

Группа	Неделя визита	Среднее арифметическое значение PASI	Стандартная ошибка среднего значения
1	52	0,4	0,59
1	64	0,2	0,59
1	76	0,4	0,59
1	88	0,4	0,59
1	100	0,4	0,59
1	112	0,5	0,59
2	52	3,4	0,57
2	64	3,2	0,57
2	76	3,2	0,57
2	88	3,5	0,57
2	100	3,7	0,57
2	112	4,1	0,57
3	52	1,2	0,58
3	64	1,3	0,58
3	76	1,4	0,58
3	88	1,7	0,58
3	100	1,8	0,58
3	112	2,1	0,58
4	52	3,9	0,64
4	64	4,0	0,64
4	76	4,4	0,64
4	88	5,0	0,64
4	100	5,0	0,65
4	112	5,5	0,65

На рисунке 31 и 32 приведена обобщенная характеристика динамики показателя PASI у пациентов четырех исследовательских групп на протяжении двух лет, а также количество пациентов, у которых сохраняется эффективность терапии, выраженная в индикаторных показателях PASI 100, PASI 90 и PASI 75. Пациенты первой группы, которые получали терапию с применением устекинумаба и ранее не получали иммуносупрессивную терапию метотрексатом, пациенты второй группы, получавшие терапию этанерцептом без предшествующей терапией метатрексатом, пациенты третьей группы, которые ранее получали лечение метотрексатом, пациенты четвертой группы, которые получали терапию этанерцептом после предшествующей терапии метотрексатом. При первичном обследовании значение индекса PASI показало отсутствие статистически значимых различий ($p>0,05$) у пациентов первой и третьей и второй и четвертой групп. А вот различия показателя у пациентов первой и третьей групп с одной стороны и второй и четвертой групп с другой стороны были статистически значимыми с надежностью не менее 99 % ($p<0,01$). При чем большими значения были в первой и третьей группах.

Через полгода (28 недель) под воздействием терапии ситуация с уровнем PASI в группах поменялась радикально. Значения уровня PASI достоверно ($p<0,001$) снизились во всех группах. Однако более интенсивным это снижение оказалось у пациентов первой и третьей групп и привело к тому, что значение показателя в этих группах оказалось достоверно ($p<0,01$) ниже, чем во второй и четвертой группах. В течение последующего наблюдения ситуация стабилизировалась.

Приведенные данные свидетельствуют о большей эффективности и степени выраженности удержания эффекта в лечении псориаза на фоне применения устекинумаба в сравнении с этанерцептом и не существенным влиянием предшествующей иммуносупрессивной терапии метотрексатом.

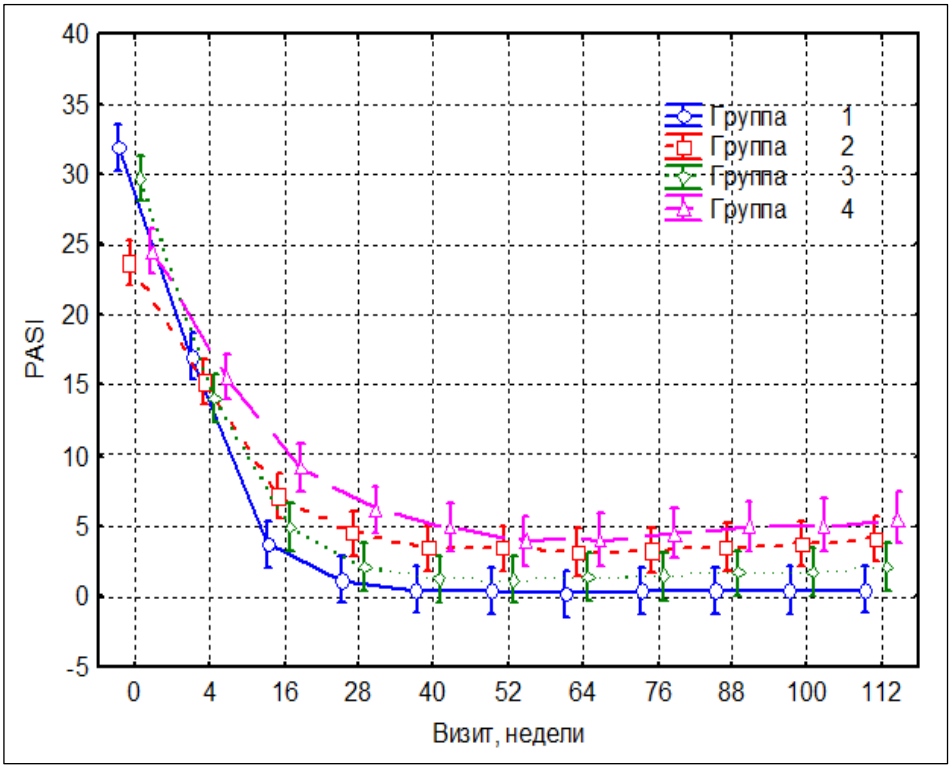


Рис. 31. Динамика значения PASI в различных группах больных за двухлетний период наблюдения

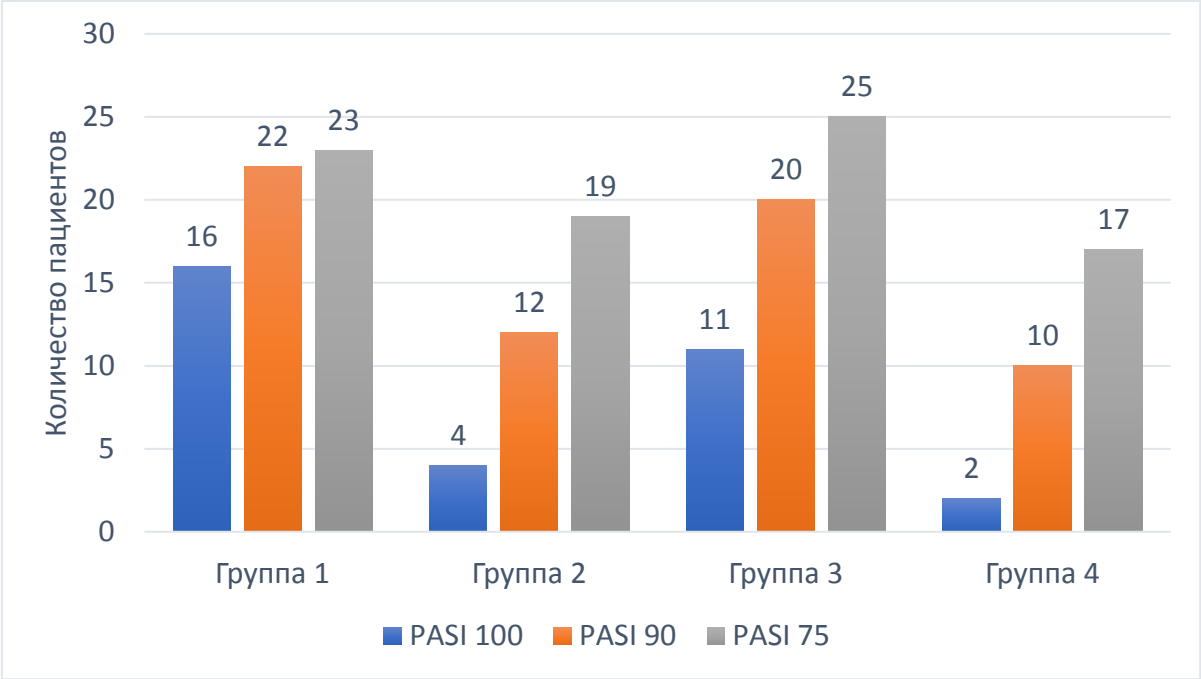


Рис. 32. Степень удержания эффекта в 4 группах через 2 года

3.2.2. Динамика индекса BSA

Исследуя значения показателя BSA (рис. 33, табл. 13) у пациентов детского возраста с псориазом при первичном обследовании и его динамику за полгода наблюдения выяснилось, что к началу лечения (рис. 33) максимальное значение показателя зарегистрировано у пациентов первой группы (52,4±2,2), которое статистически достоверно ($p<0,01$) преобладало над значениями этого показателя у пациентов второй (36,1±2,1) и четвертой (39,6±2,1). Различия средних значений у пациентов первой и третьей групп статистически не значимые. Через год (рис. 34, табл. 13) произошло статистически значимое снижение показателя во всех исследуемых группах. Наиболее существенное снижение показатель BSA продемонстрировал в первой группе с 52,4 до 0,2. Значимое снижение произошло и у пациентов в других группах. Во второй группе до 5,2, в третьей группе до 1,7 и в четвертой группе до 5,6.

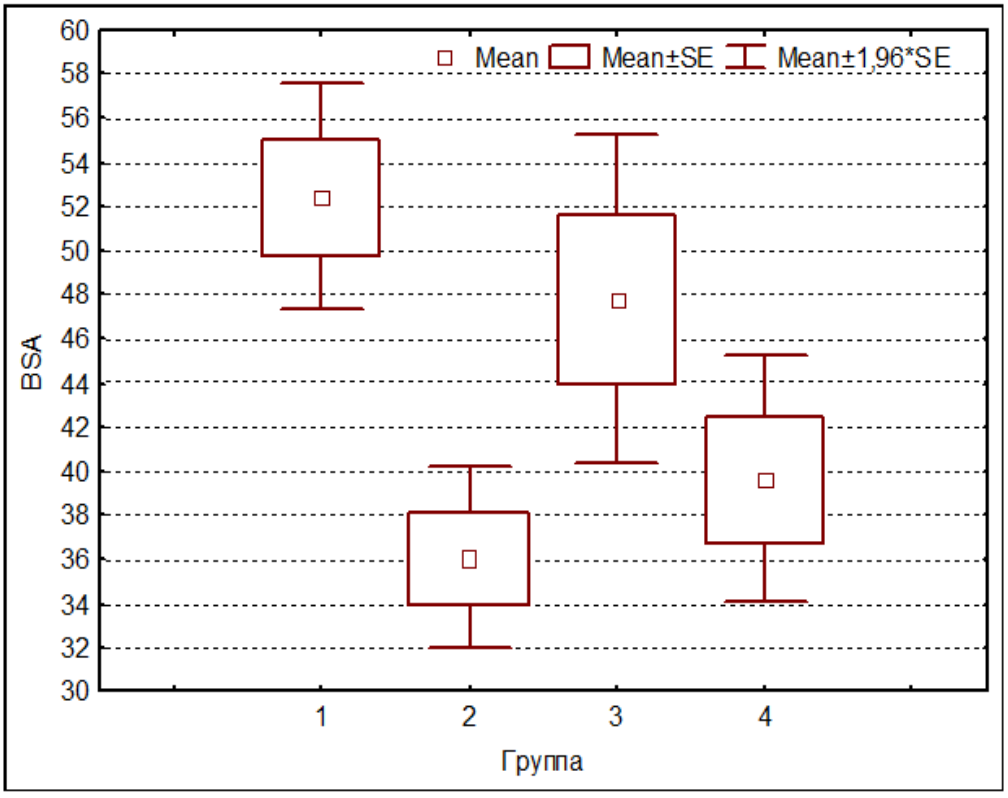


Рис. 33. Характеристика BSA по результатам первичного обследования

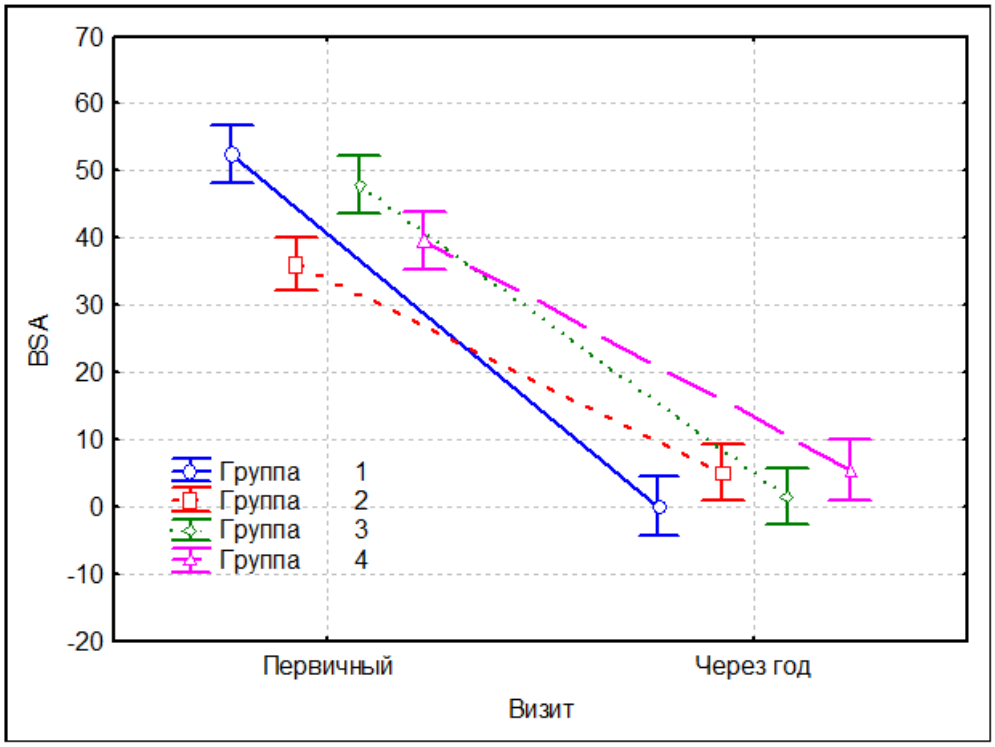


Рис. 34. Динамика показателя BSA за полугодовое наблюдение

Таблица 13

Статистическая характеристика динамики показателя BSA в исследовательских группах

Группа	Визит	Среднее арифметическое значение BSA	Стандартная ошибка среднего значения
1	первичный	52,4	2,19
1	через год	0,2	2,19
2	первичный	36,1	2,06
2	через год	5,2	2,10
3	первичный	47,8	2,14
3	через год	1,7	2,14
4	первичный	39,6	2,10
4	через год	5,6	2,34

3.2.3. Динамика индекса CDLQI

Показатель CDLQI при первичном обследовании (рис. 35) продемонстрировал близкие средние арифметические значения в интервале от 14,8±0,95 у пациентов четвертой группы до 17,0±0,99 и эти значения оказались статистически не достоверными, что не обеспечило статистически значимых различий. Существенное ($p<0,001$) снижение показателя зарегистрировано у пациентов во всех группах при исследовании через год (рис. 36, табл. 14). К этому времени различия также оказались близкими друг к другу у пациентов четырех групп при значениях от 0,3 в первой группе до 3,5 в четвертой.

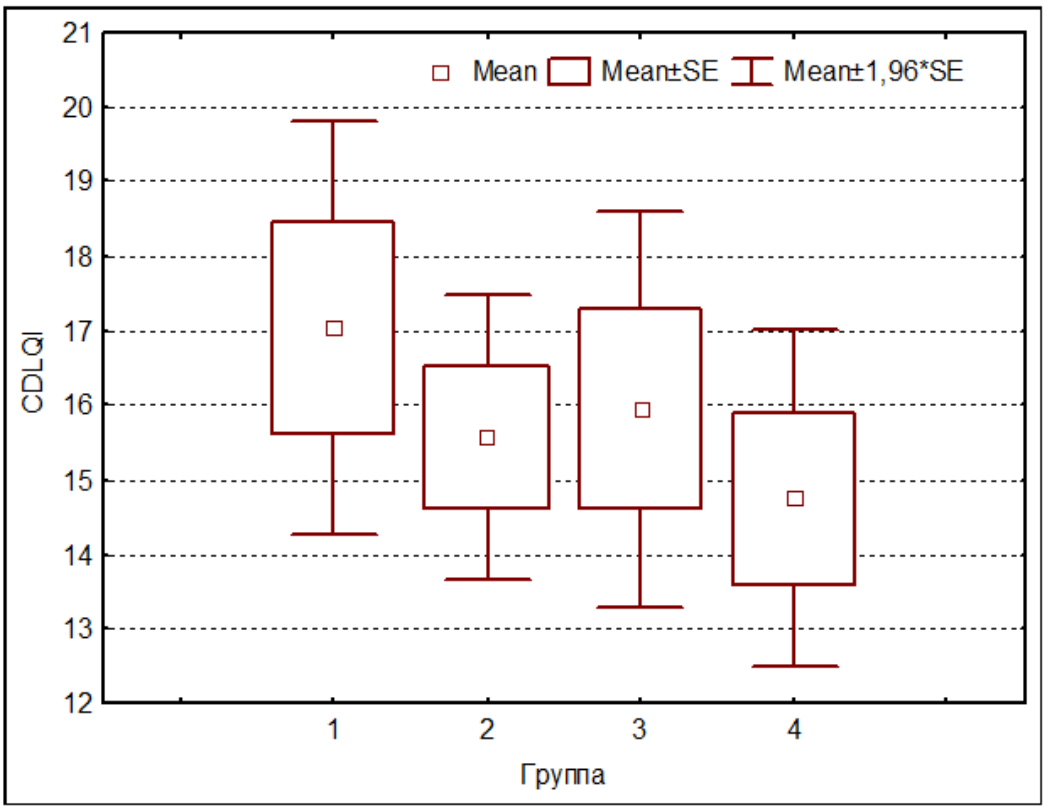


Рис. 35. Характеристика CDLQI по результатам первичного обследования

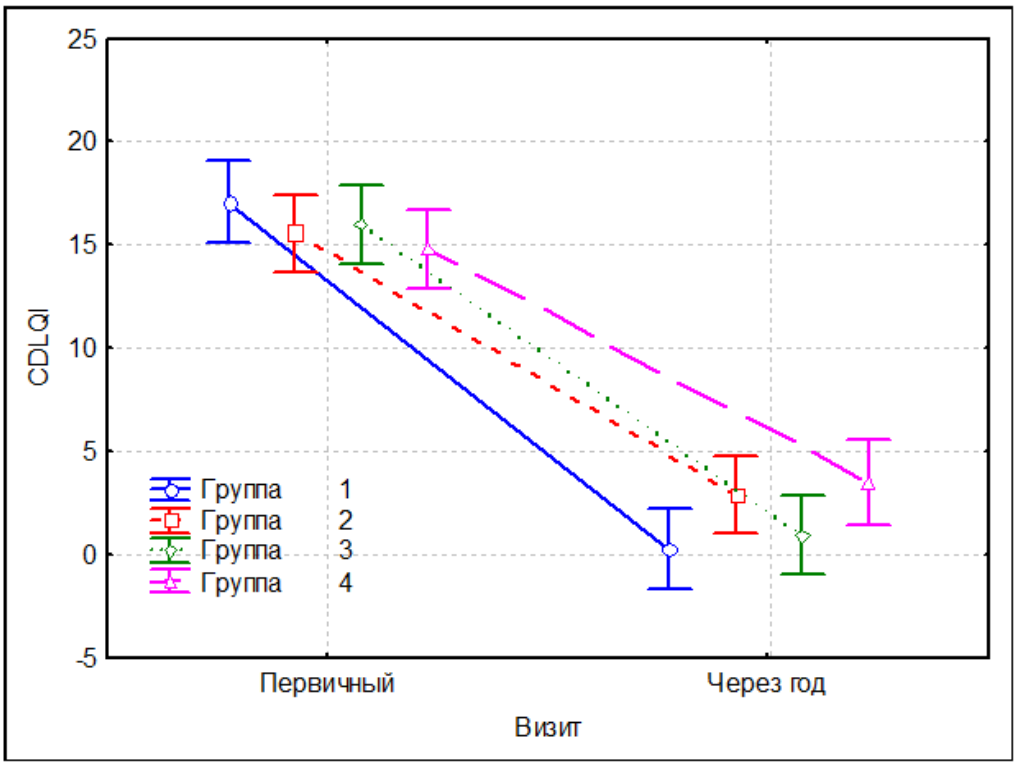


Рис. 36. Динамика показателя CDLQI за год наблюдения

Таблица 14

Статистическая характеристика динамики показателя CDLQI в исследовательских группах на втором году наблюдения

Группа	Визит	Среднее арифметическое значение BSA	Стандартная ошибка среднего значения
1	первичный	17,0	0,99
1	через год	0,3	0,99
2	первичный	15,6	0,93
2	через год	2,9	0,95
3	первичный	16,0	0,97
3	через год	1,0	0,97
4	первичный	14,8	0,95
4	через год	3,5	1,06

Проведена сравнительная оценка значения показателя CDLQI у двух групп пациентов. В первую группу вошли пациенты с поражением лица, половых органов, ладоней и подошв в количестве 64 человек. Вторую группу составили 34 ребенка, у которых была другая локализация поражения. Во время первичного обследования показатель CDLQI у пациентов первой группы составил 18,6±0,59, у пациентов второй группы – 10,5±0,79 (рис. 37) и эти различия оказались статистически значимыми с надежностью более 99,9% ($p<0,001$).

При исследовании через 52 недели, произошло статистически достоверное снижение значения CDLQI в обеих группах ($p<0,001$) до 2,3±0,43 в первой группе и 1,1±0,37 – во второй (рис. 38). Различия показателя в группах статистически не значимые ($p=0,07$).

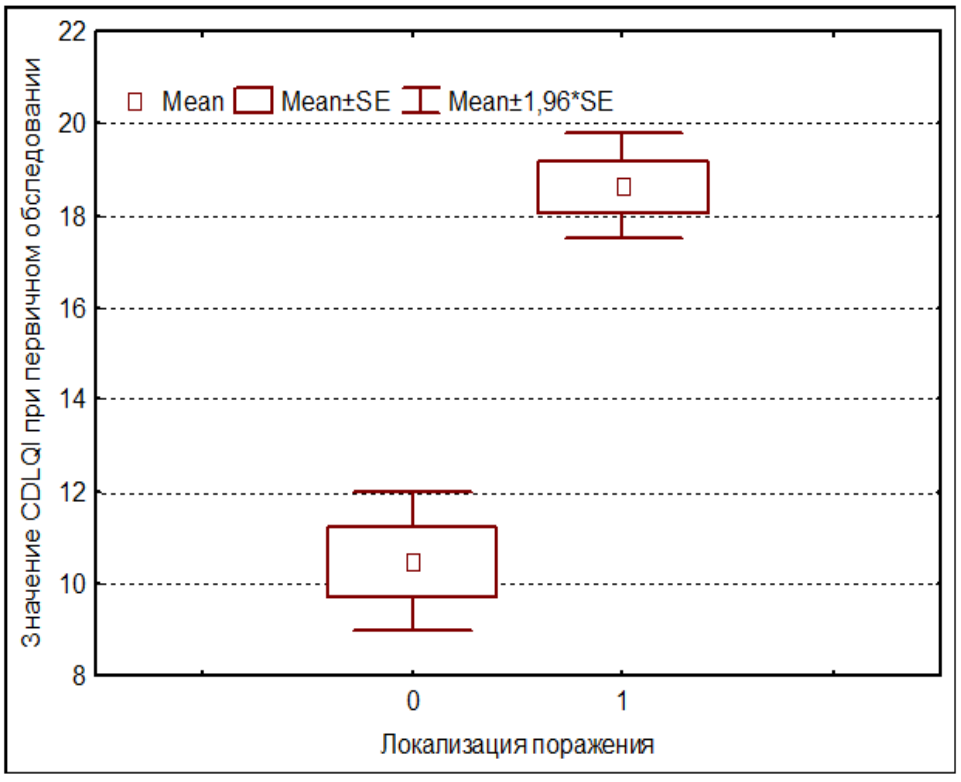


Рис. 37. Значения показателя CDLQI у пациентов с локализацией на лице, половых органах, ладонях и подошвах (группа 1) и у больных с другой локализацией (группа 0) при первичном обследовании.

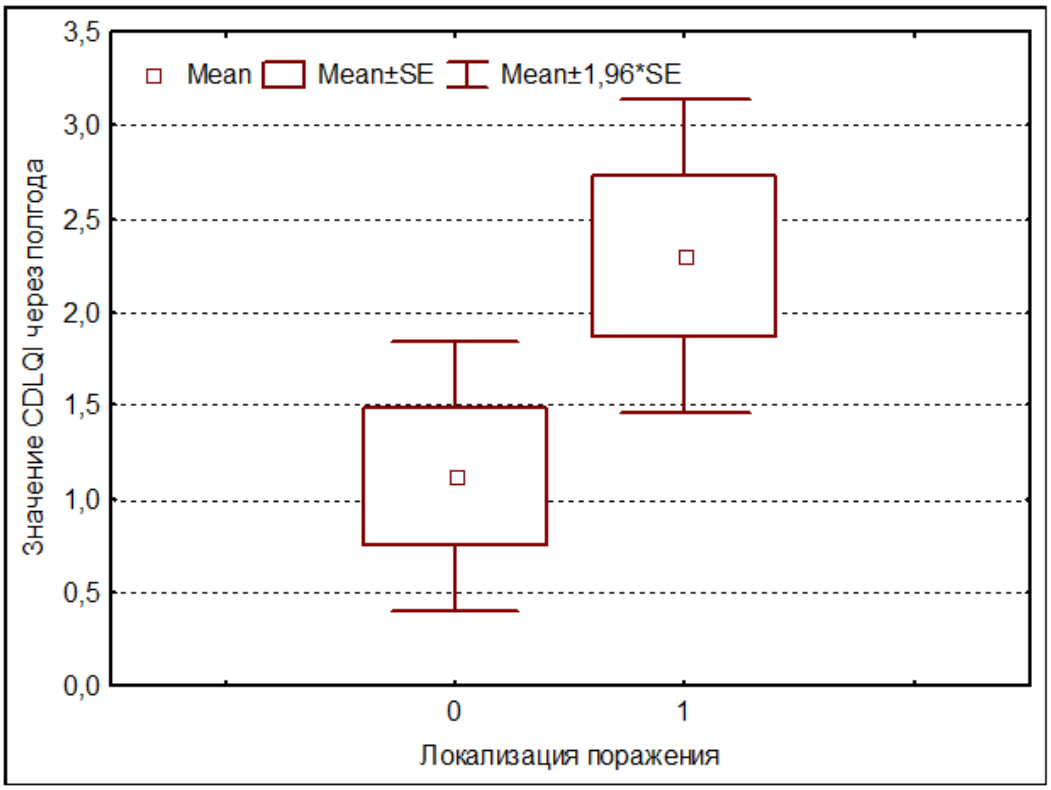


Рис. 38. Значения показателя CDLQI у пациентов с локализацией на лице, половых органах, ладонях и подошвах (группа 1) и у больных с другой локализацией (группа 0) при обследовании через 52 недели.

К оценке статистической значимости различий показателей PASI, BSA и CDLQI у больных с различной преимущественной локализацией поражения кожи.

Локализация на лице. При первичном обследовании все показатели демонстрировали статистически значимые ($p<0,05$) преобладания у детей с поражением лица (табл. 15, рис. 39, 41, 43). Наиболее значимыми ($p<0,001$) они оказались у показателя CDLQI: 13,3±0,7 – у детей без поражения лица и 19,1±0,8 – у детей с локализацией поражения на лице. Через год значение показателей достоверно ($p<0,001$) снизилось в обеих группах, достигнув практической однородности (рис. 40, 42, 44).

Таблица 15

Значения показателей PASI, BSA и CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица

Показатель	Без поражения		С поражением		t-критерий	P=
	M	m	M	m		
PASI 0	25,3	1,05	29,9	1,62	-2,47	0,015
PASI 52	2,1	0,37	2,2	0,41	-0,15	0,879
BSA 0	40,5	1,74	47,8	2,68	-2,39	0,019
BSA 52	3,1	0,54	3,2	0,60	-0,12	0,903
CDLQI 0	13,3	0,74	19,1	0,77	-5,39	0,000
CDLQI 52	1,7	0,41	2,2	0,49	-0,80	0,426

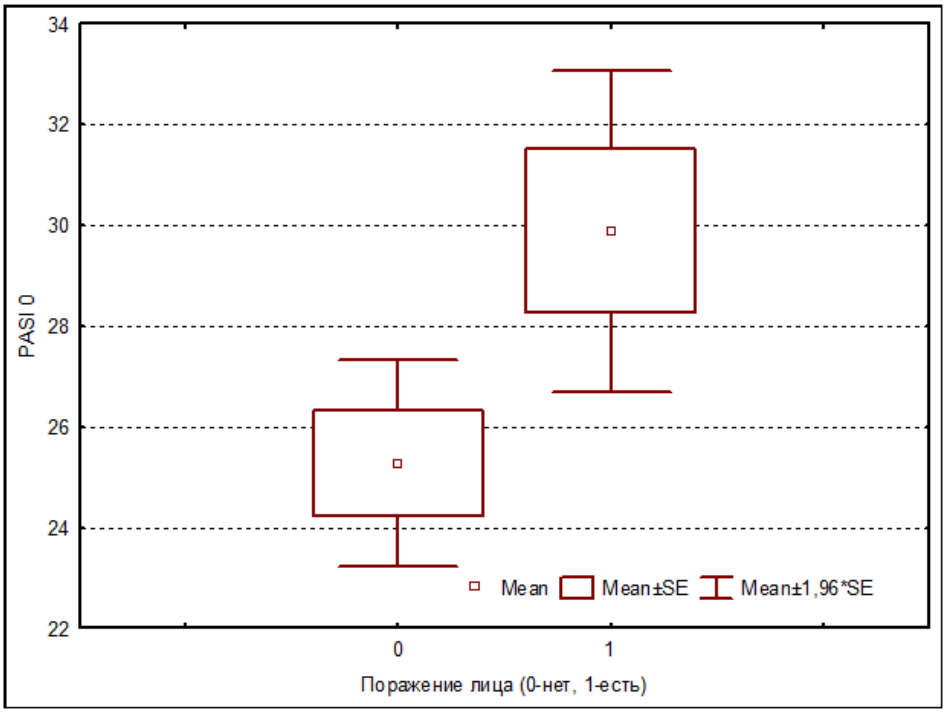


Рис. 39. Значения показателей PASI у больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица при первичном обследовании

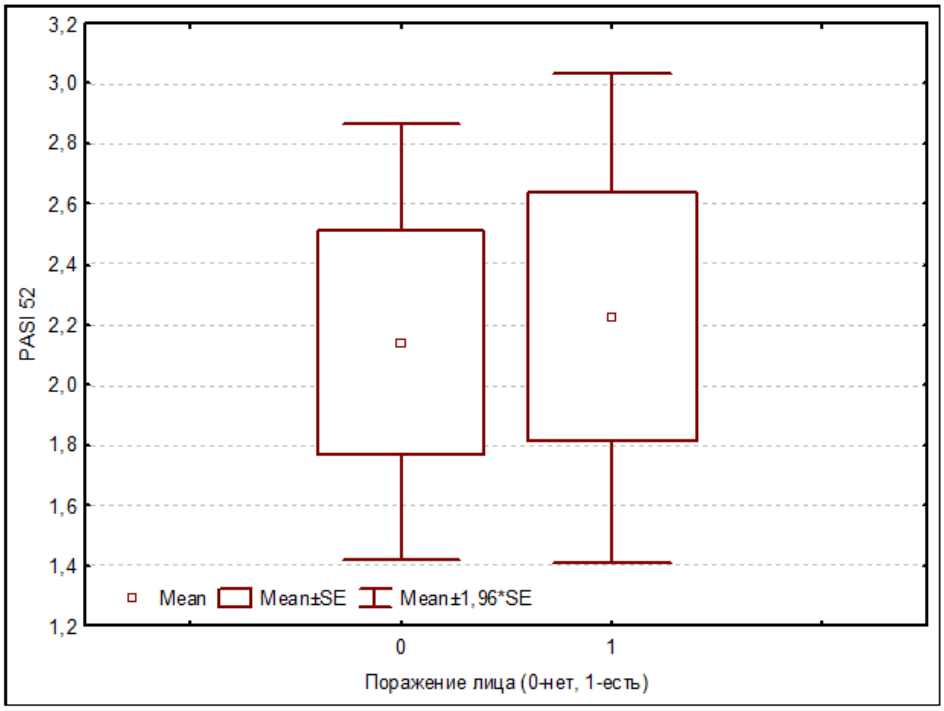


Рис. 40. Значения показателей PASI больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица через 52 недели

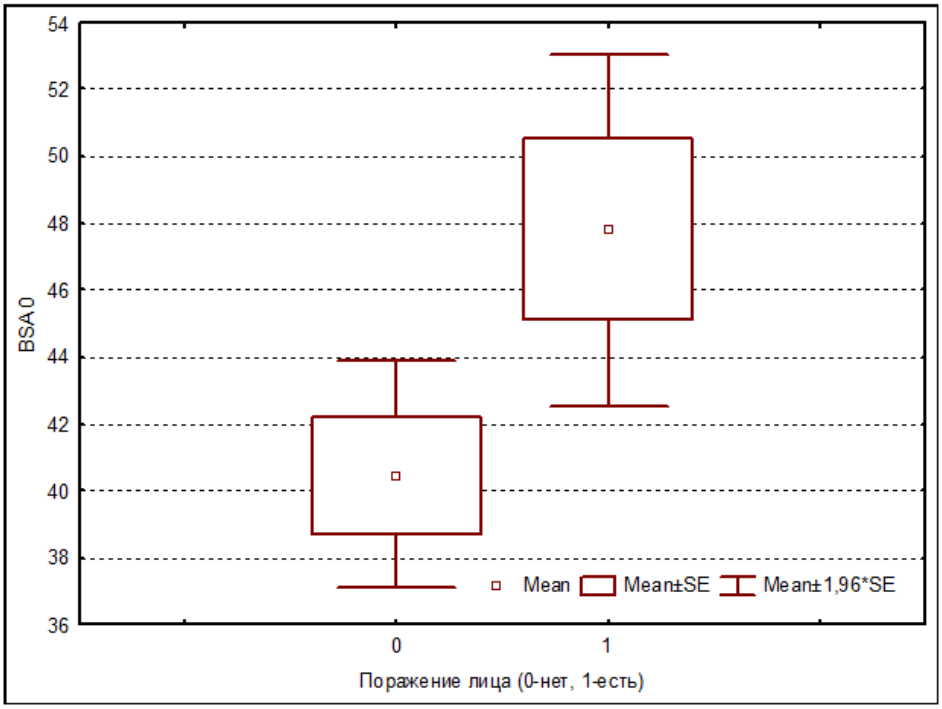


Рис. 41. Значения показателей BSA у больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица при первичном обследовании

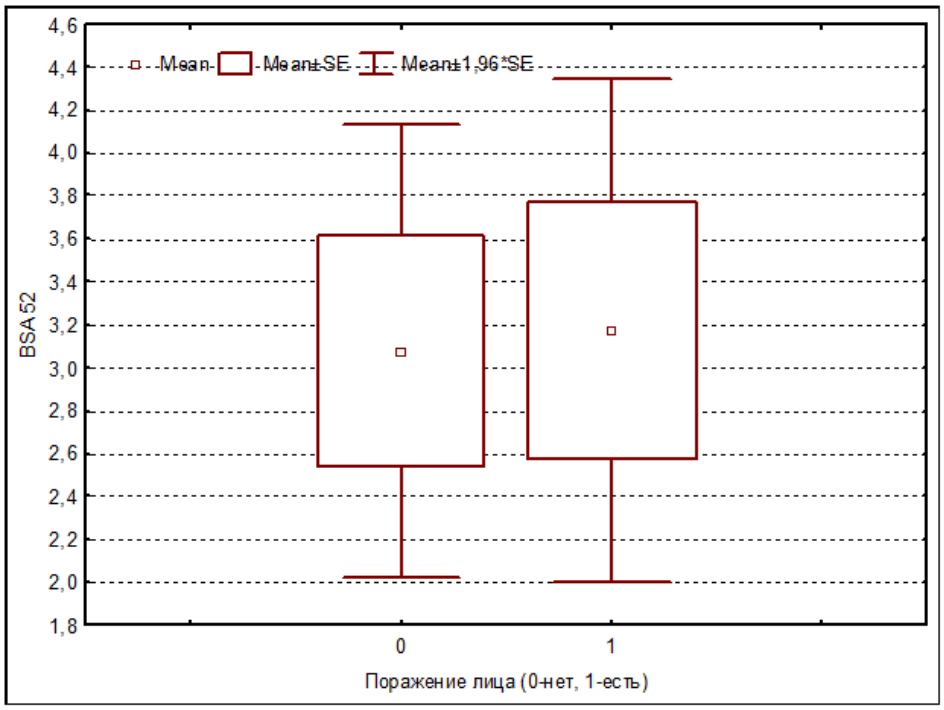


Рис. 42. Значения показателей BSA у больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица через 52 недели

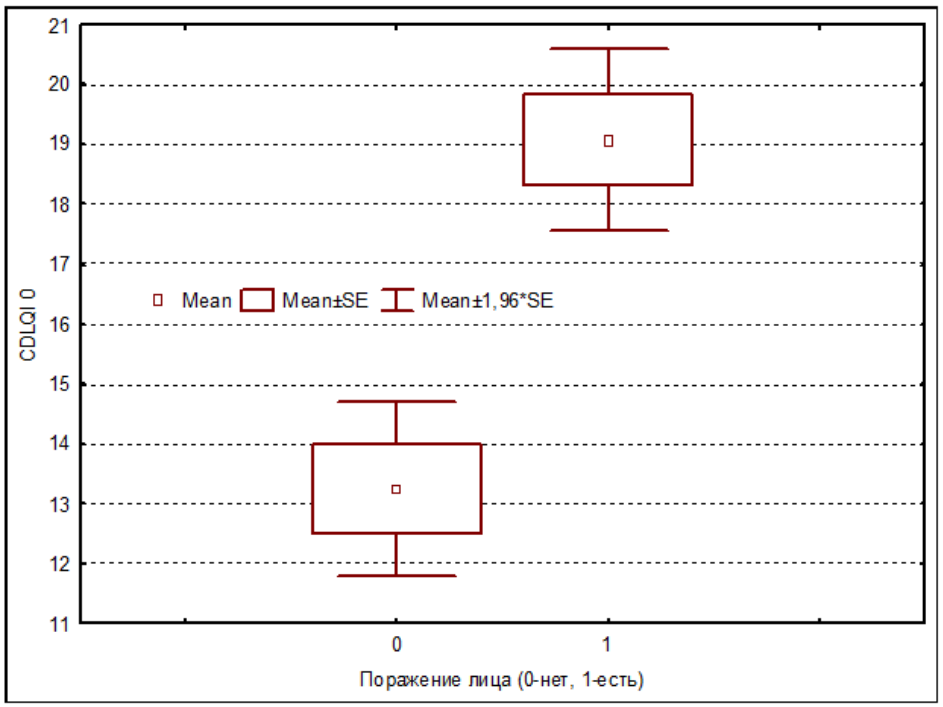


Рис. 43. Значения показателей CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица при первичном обследовании

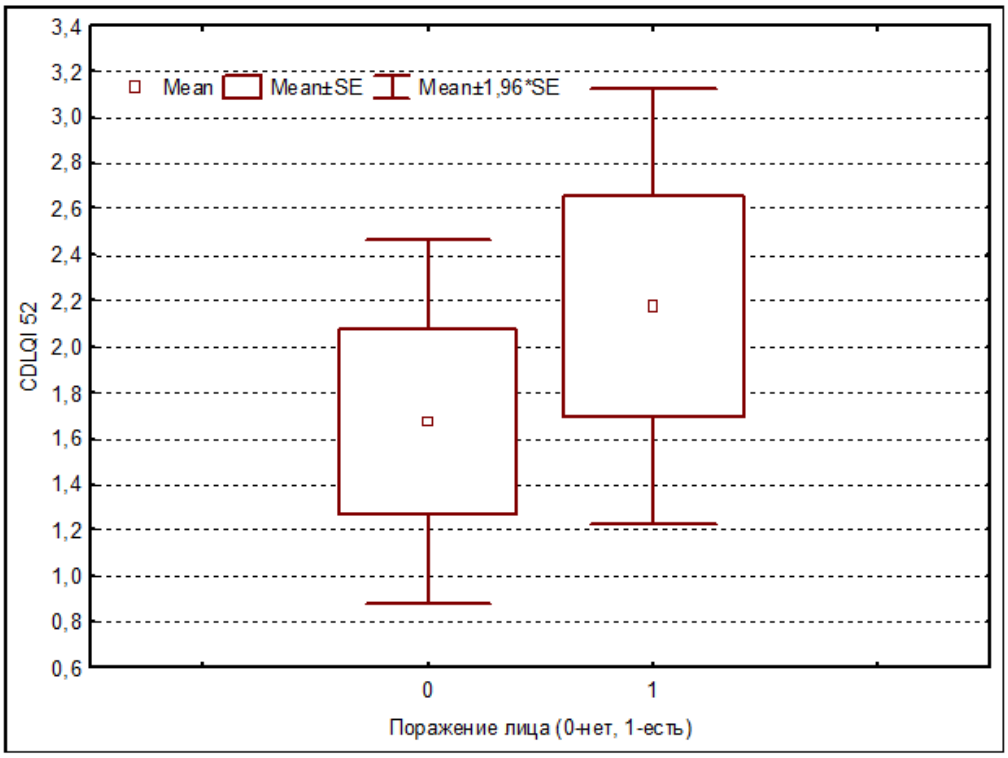


Рис. 44. Значения показателей CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением кожи лица через 52 недели

Локализация на половых органах. При первичном обследовании все показатели демонстрировали статистически значимые ($p<0,01$) преобладания у детей с поражением половых органов (табл. 16, рис. 45, 47, 49). Наиболее значимыми ($p<0,01$) они оказались у показателя CDLQI: 13,3±0,7 – у детей без поражения лица и 19,1±0,8 – у детей с локализацией поражения на лице. Через год значение показателей достоверно ($p<0,001$) снизилось в обеих группах, достигнув практической однородности (рис. 46, 48, 50). За исключением CDLQI, значения которого сохранили статистически значимые ($p<0,05$) различия при минимальных отличиях 1,50,34 и 2,9±0,65.

Таблица 16

Значения показателей PASI, BSA и CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов

Показатель	Без поражения		С поражением		t-критерий	P=
	M	m	M	m		
PASI 0	25,3	1,02	32,2	-3,47	-2,47	0,001
PASI 52	1,9	0,29	2,9	-1,65	-0,15	0,101
BSA 0	40,8	1,74	50,9	-3,03	-2,39	0,003
BSA 52	2,8	0,45	4,0	-1,37	-0,12	0,173
CDLQI 0	14,2	0,72	19,8	-4,54	-5,39	0,000
CDLQI 52	1,5	0,34	2,9	-2,19	-0,80	0,031

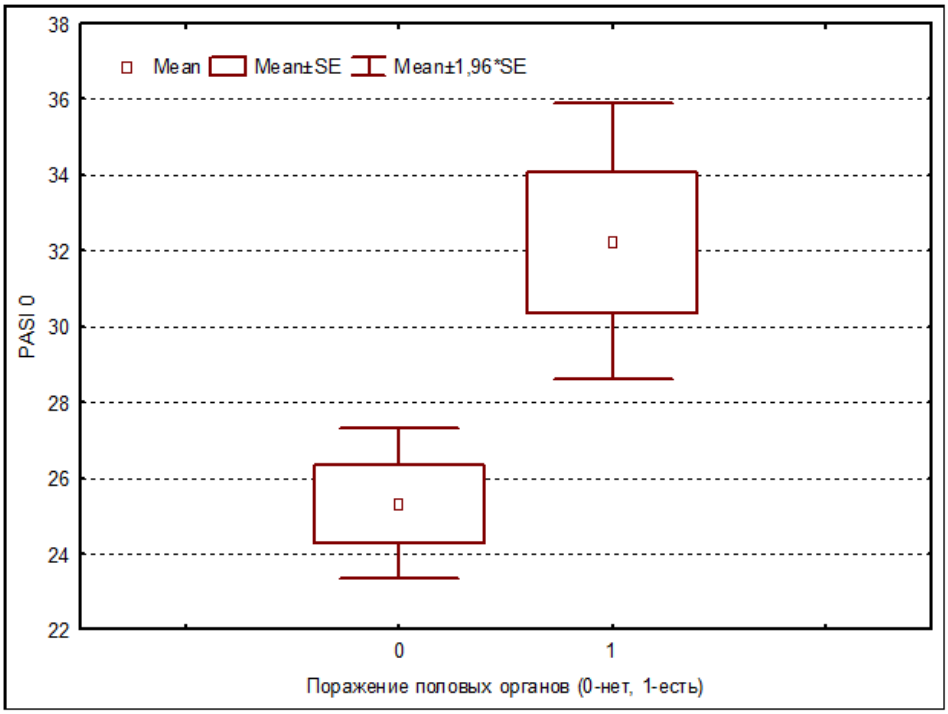


Рис. 45. Значения показателей PASI у больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов при первичном обследовании

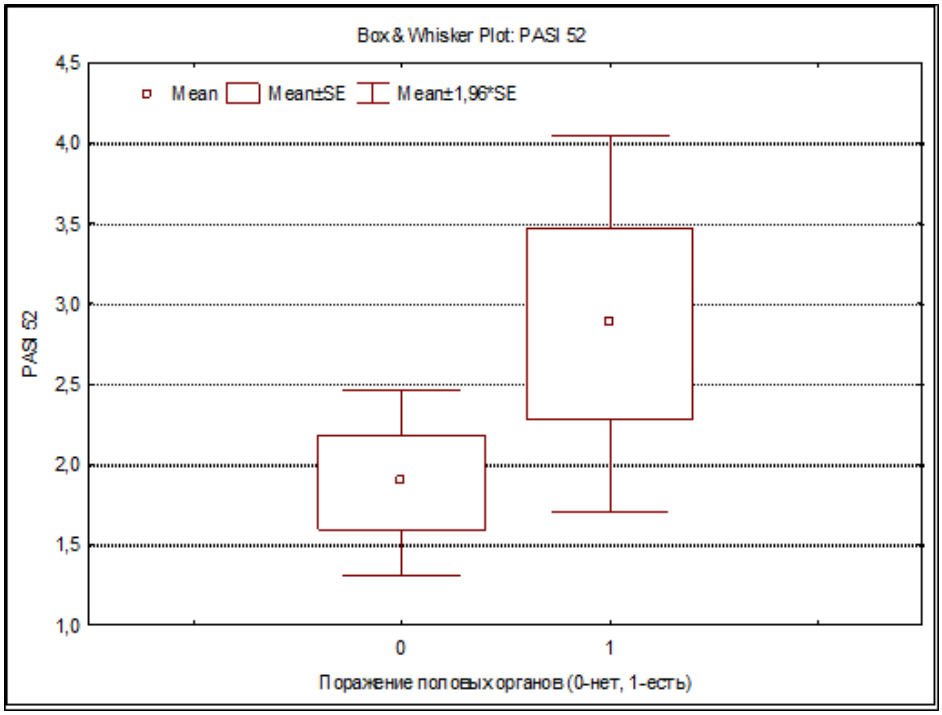


Рис. 46. Значения показателей PASI больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов через 52 недели

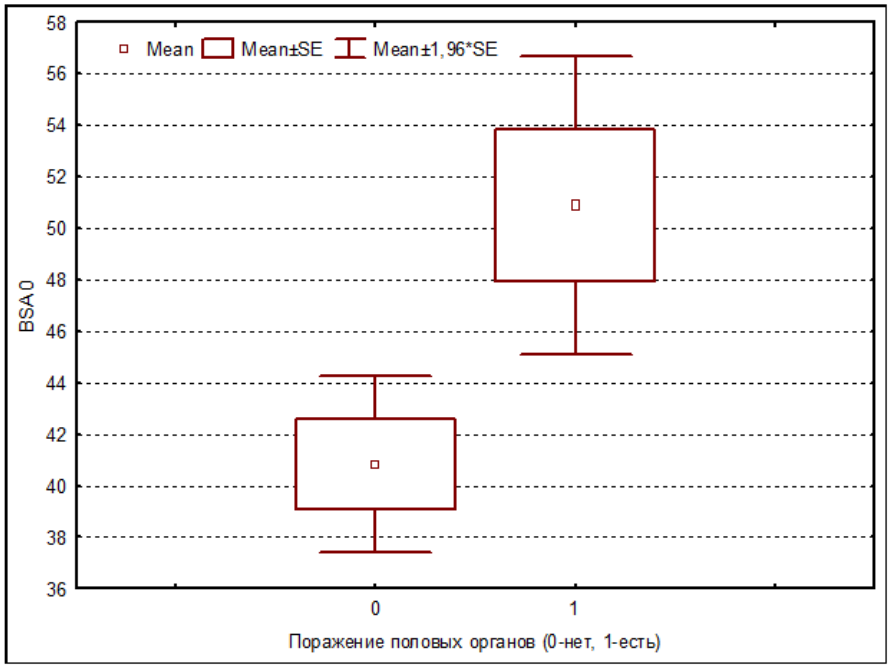


Рис. 47. Значения показателей BSA у больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов при первичном обследовании

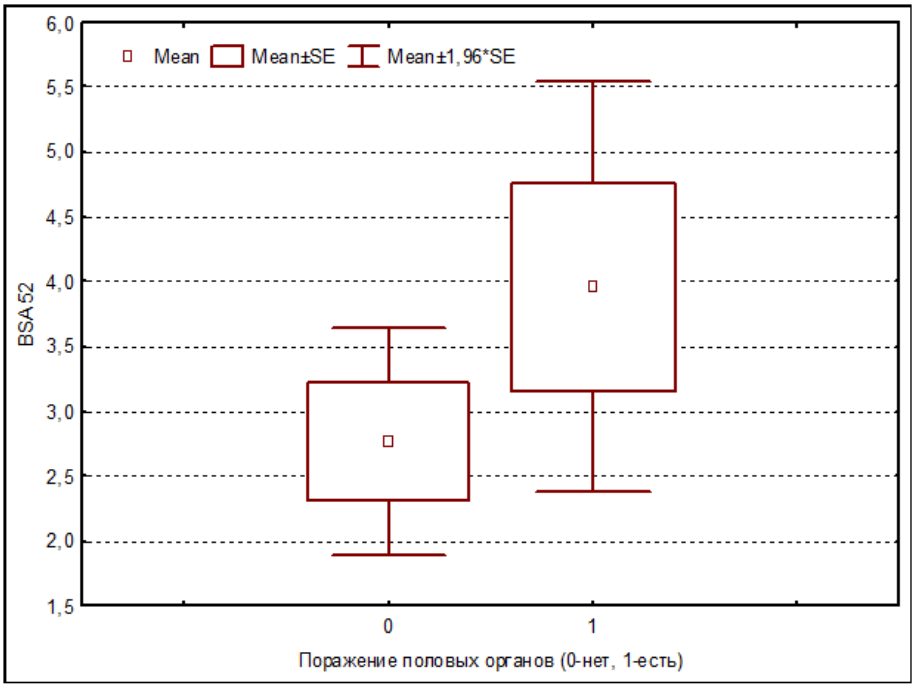


Рис. 48. Значения показателей BSA у больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов через 52 недели

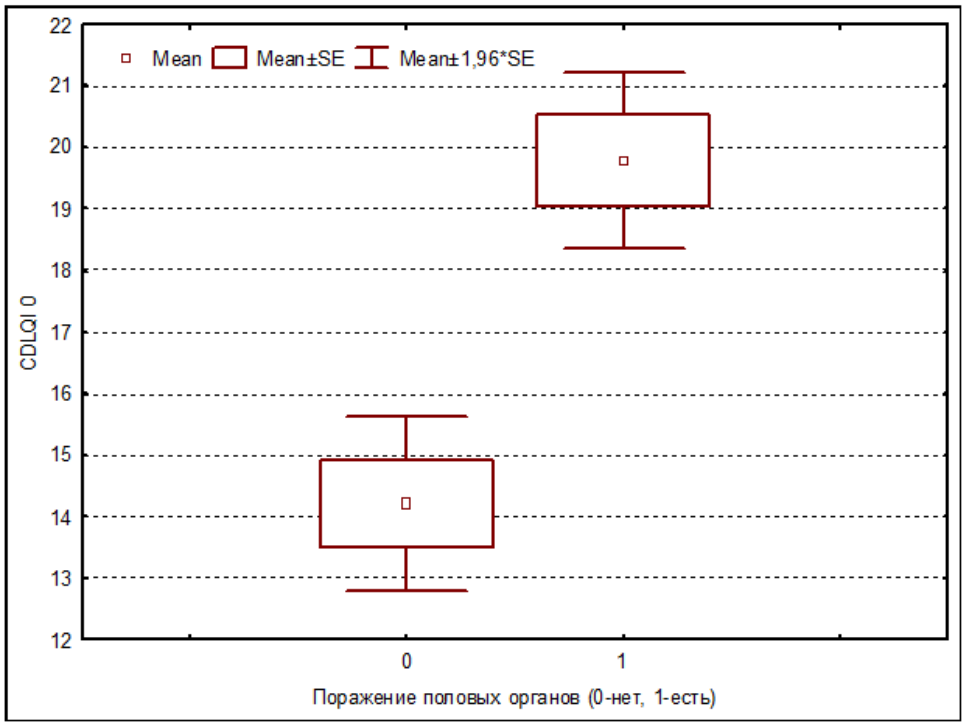


Рис. 49. Значения показателей CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов при первичном обследовании

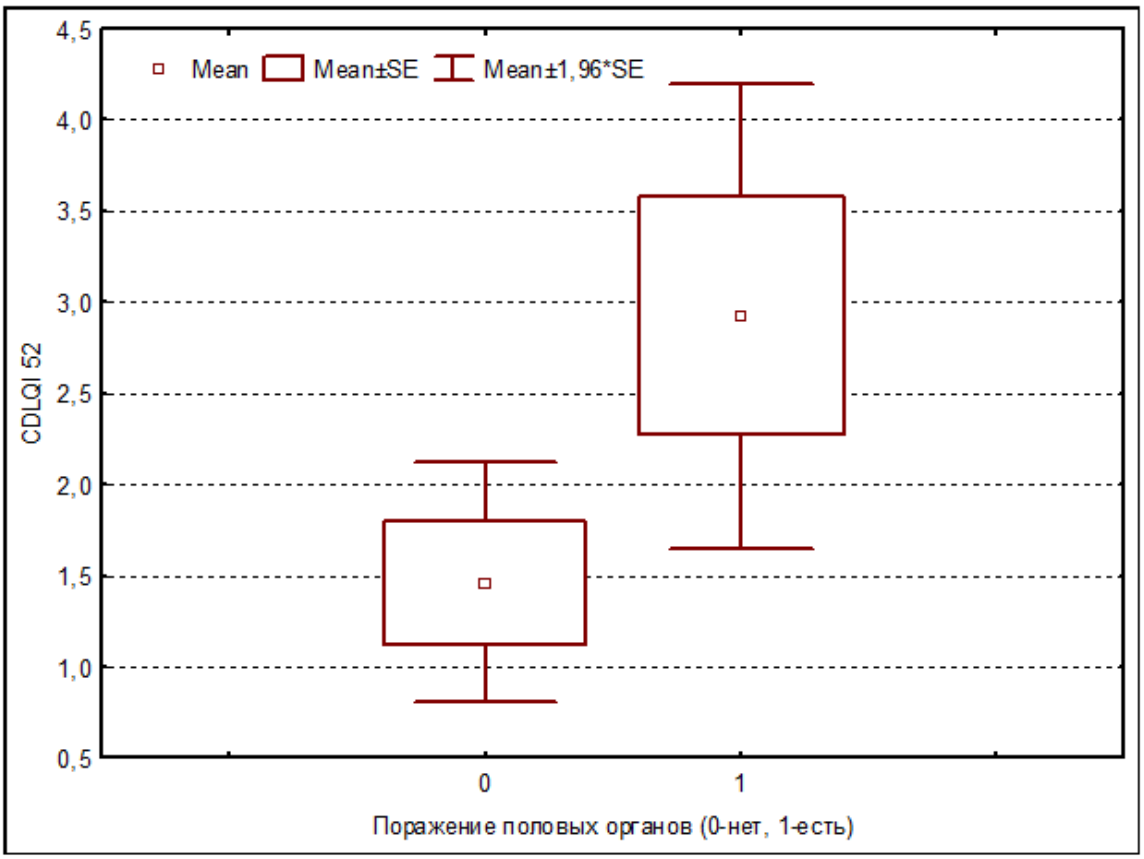


Рис. 50. Значения показателей CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением половых органов через 52 недели

Локализация на ладонях и подошвах. Как при первичном, так и повторном обследовании через год ни один из показателей не показал статистически значимых различий ($p>0,05$) у детей с поражением и без поражения ладоней и подошв (табл. 17, рис. 51, 52, 53, 54, 56). Исключением стал лишь показатель CDLQI, значения которого различались статистически значимо ($p<0,01$) при первичном обследовании (рис. 55): 14,8±0,71 и 18,6±82 – соответственно. Ко второму визиту эти различия нивелировались и приняли значения 1,8±0,34 и 2,3±0,76.

Таблица 17

Значения показателей PASI, BSA и CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв

Показатель	Без поражения		С поражением		t-критерий	P=
	M	m	M	m		
PASI 0	25,3	1,02	32,2	-3,47	-2,47	0,001
PASI 52	1,9	0,29	2,9	-1,65	-0,15	0,101
BSA 0	40,8	1,74	50,9	-3,03	-2,39	0,003
BSA 52	2,8	0,45	4,0	-1,37	-0,12	0,173
CDLQI 0	14,2	0,72	19,8	-4,54	-5,39	0,000
CDLQI 52	1,5	0,34	2,9	-2,19	-0,80	0,031

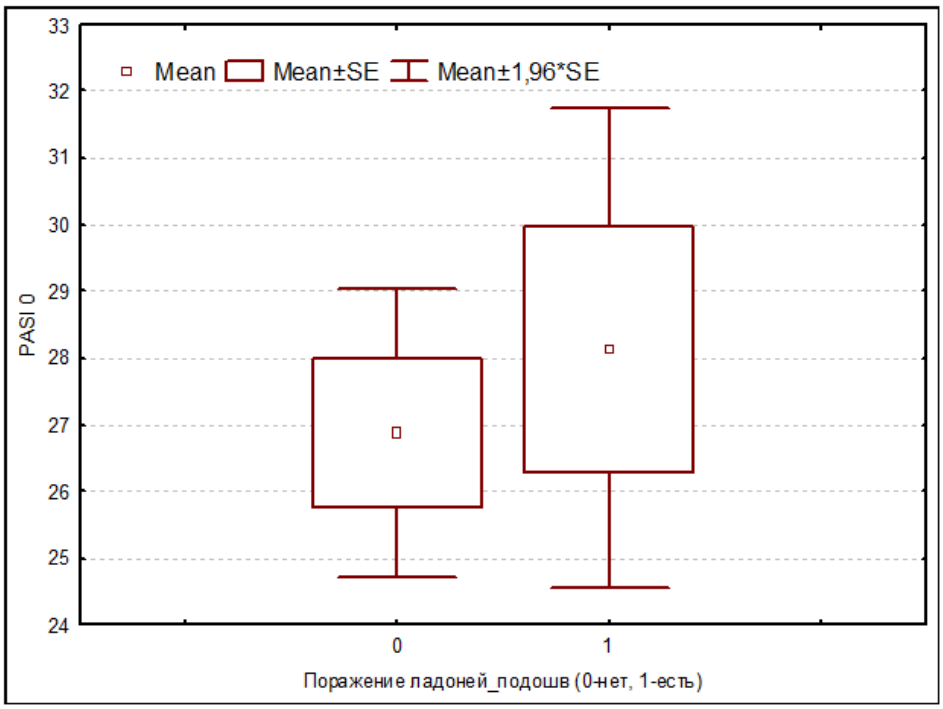


Рис. 51. Значения показателей PASI у больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв при первичном обследовании

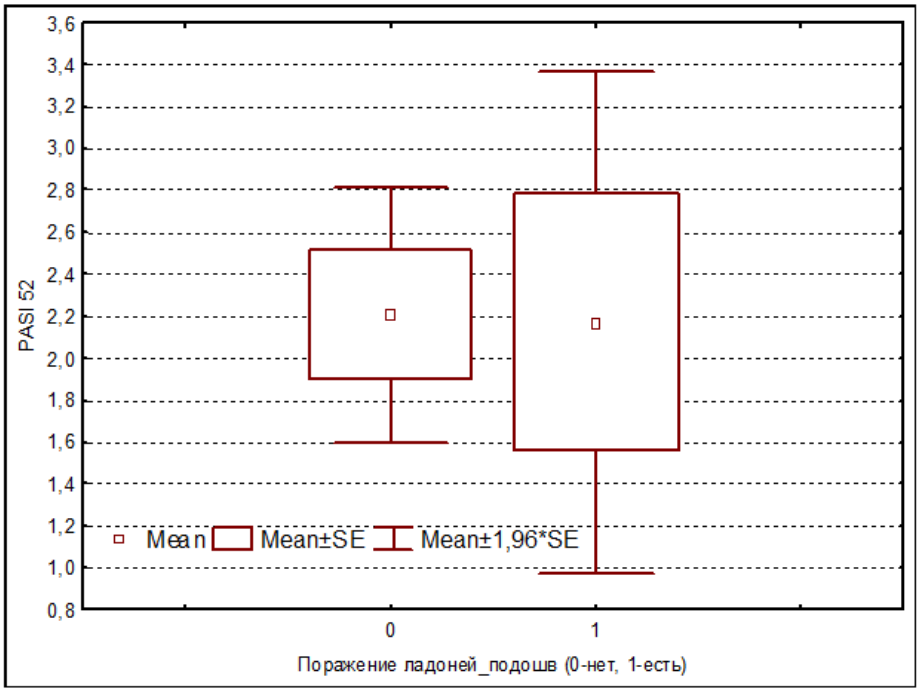


Рис. 52. Значения показателей PASI больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв через 52 недели

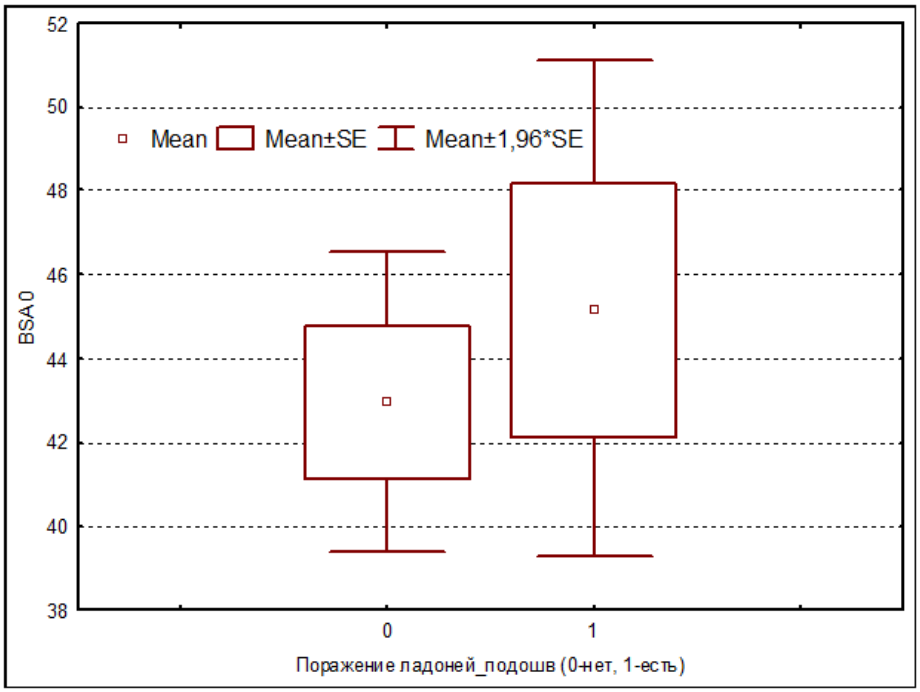


Рис. 53. Значения показателей BSA у больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв при первичном обследовании

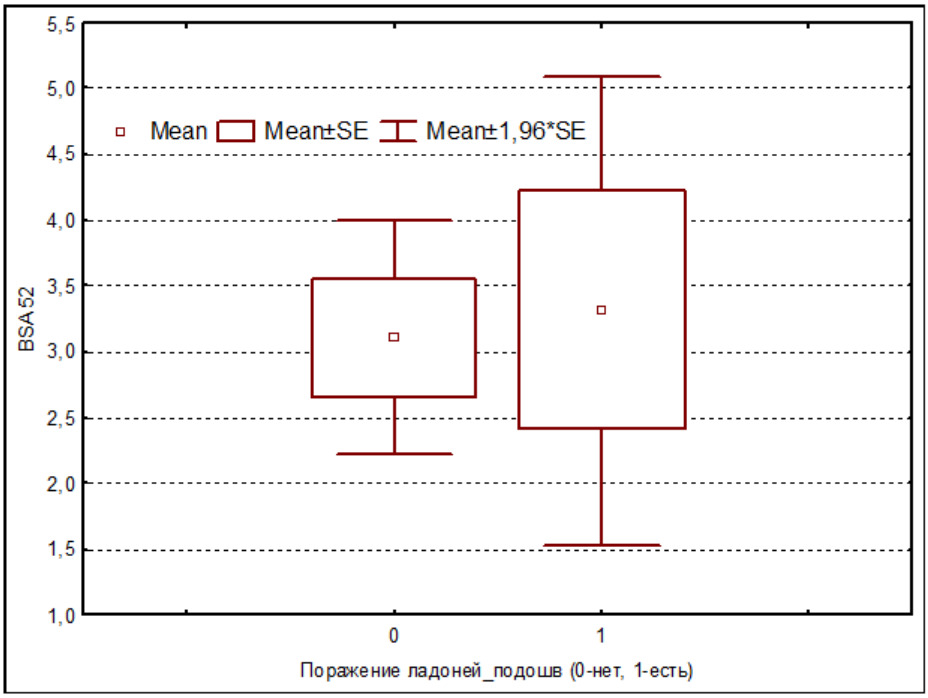


Рис. 54. Значения показателей BSA у больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв через 52 недели

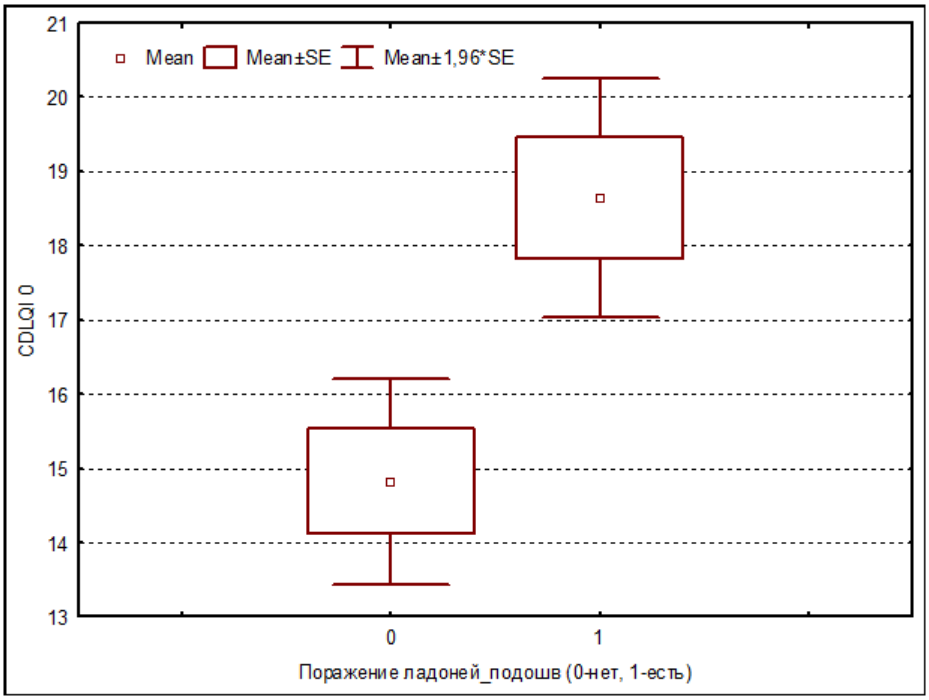


Рис. 55. Значения показателей CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв при первичном обследовании

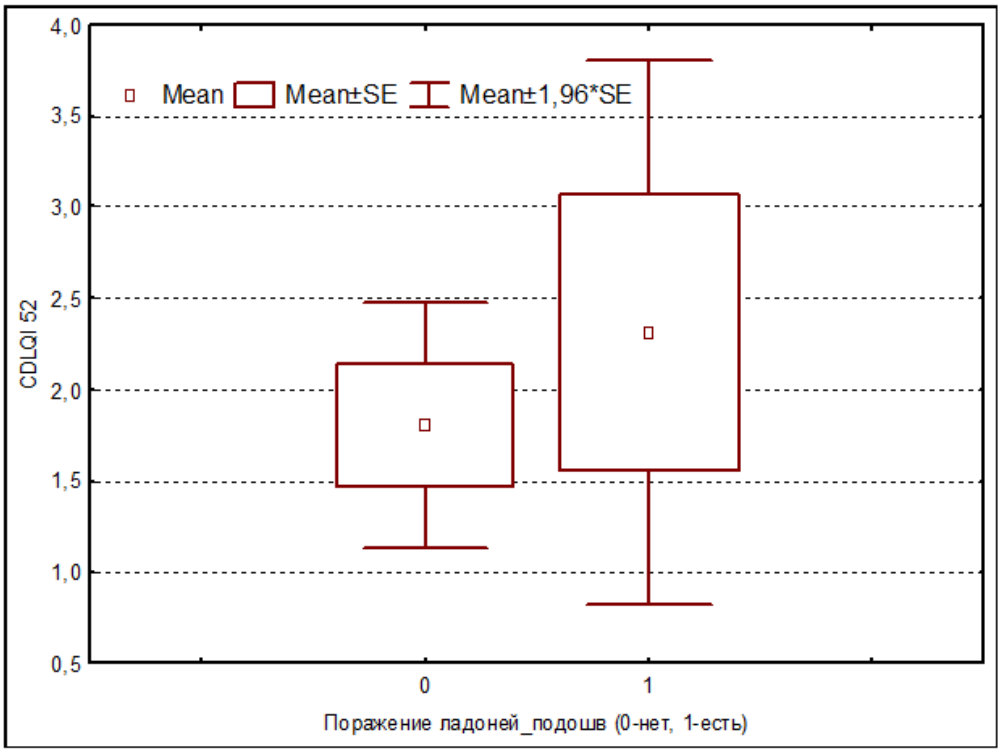


Рис. 56. Значения показателей CDLQI у больных без поражения и с псориатическим поражением ладоней и подошв через 52 недели

Следует отметить существенное, более чем на порядок ($p<0,001$), снижение уровня всех показателей за период наблюдения, как у детей с поражениями, локализованными на коже лица, на половых органах, на ладонях и подошвах, так и у детей с отсутствием поражений указанной локализации.

На следующем этапе дана оценка показателям CDLQI у больных с различной локализацией поражения. Выяснилось, что значение CDLQI при первичном обследовании (табл. 18, рис. 57) было достоверно ($p<0,001$) ниже у больных без доминирующей локализации (10,5±0,78) чем у больных с другими локализациями. Также статистически значимым ($p<0,05$) оказалось различие CDLQI в группе с преимущественным поражением ладоней и подошв (16,7±0,72) с одной стороны и с охватом 2 или 3 областей (19,8±0,61).

Таблица 18

Характеристика показателя CDLQI в различных группах по характеру поражения при первичном обследовании

Характер поражения	Число наблю-дений	Среднее арифметиче-ское значение	Стандарт-ное отклоне-ние	Стандартная ошибка	Мин	Макс
Поражение не локализовано	34	10,5	4,56	0,78	4	21
Ладони и подошвы	13	16,8	2,59	0,72	10	21
Лицо	22	18,0	6,04	1,29	6	29
Половые органы	5	20,4	5,18	2,32	13	27
2 или 3 области	24	19,8	3,66	0,75	14	27
Всего	98	15,8	6,02	0,61	4	29

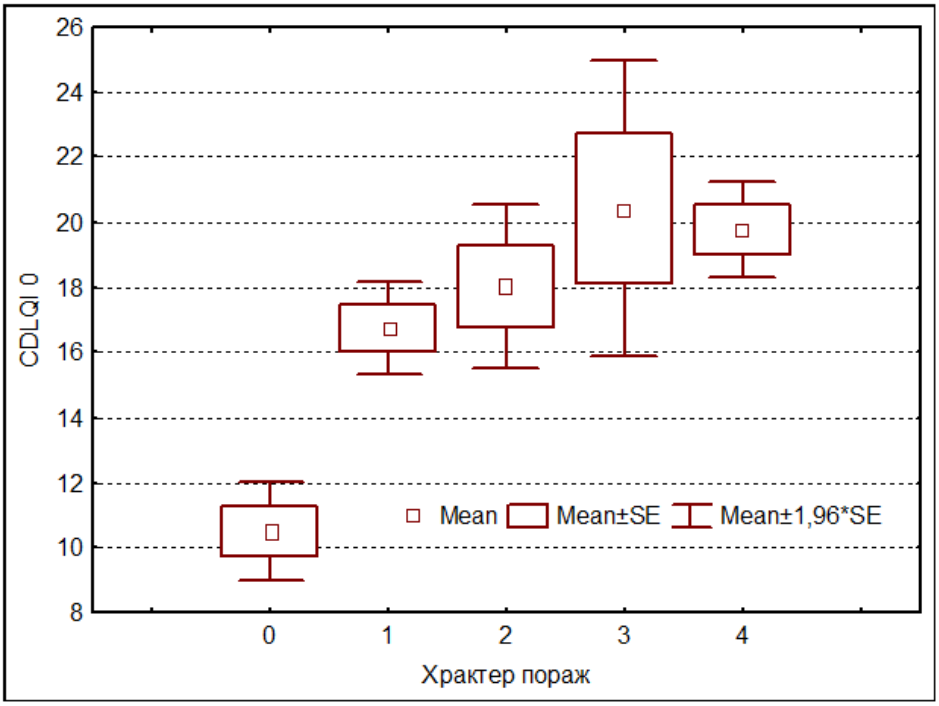


Рис. 57. Значения показателя CDLQI в группах с различной локализацией поражения при первичном обследовании

Через год значения CDLQI статистически значимо (p<0,001) снизилось (на порядок) во всех группах (рис. 58, табл. 19). Различия показателя в группах статистически не значимые.

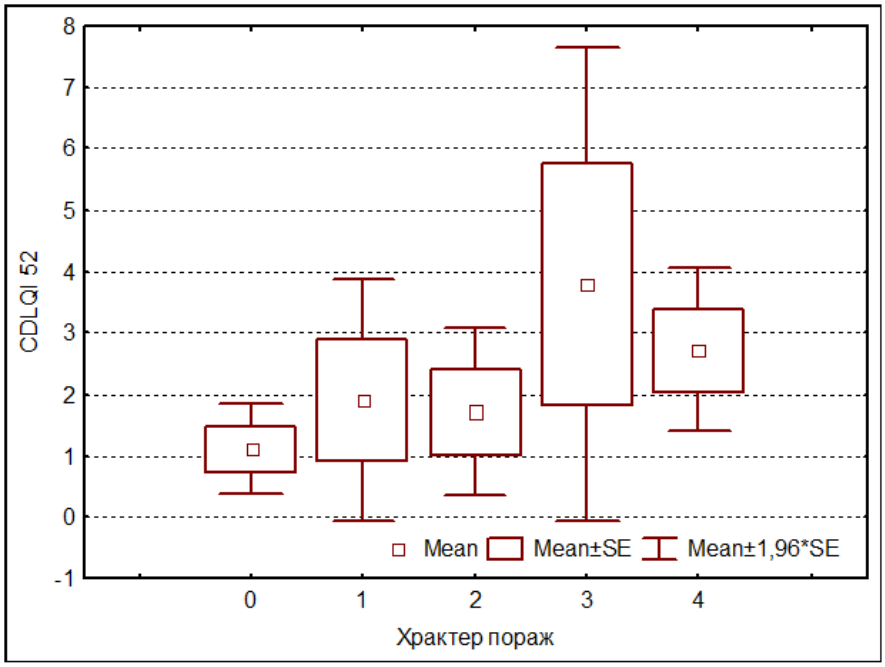


Рис. 58. Значения показателя CDLQI в группах с различной локализацией поражения при первичном обследовании

Таблица 19

Характеристика показателя CDLQI в различных группах по характеру поражения через 52 недели

Характер поражения	Число наблю-дений	Среднее арифметиче-ское значение	Стандарт-ное отклоне-ние	Стандарт ная ошибка	Мин	Макс
Поражение не локализовано	34	1,1	2,08	0,37	0,00	7
Ладони и подошвы	13	1,9	3,48	1,00	0,00	10
Лицо	22	1,7	3,16	0,69	0,00	10
Половые органы	5	3,8	4,38	1,96	0,00	9
2 или 3 области	24	2,7	3,18	0,68	0,00	11
Всего	98	1,9	2,98	0,31	0,00	11

3.2.4. Корреляция индексов PASI, BSA, CDLQI

При оценке связи между данными индексов PASI и BSA на 0 неделе выявлена прямая, сильная, статистически значимая корреляция, отображённая на рисунке 59. Вместе с тем, при анализе в аналогичный период индексов PASI и CDLQI (рис. 60) выявлена связь умеренная, прямая и статистически значимая ($r=0,47$, $p<0,001$). Эти изменения, вероятнее всего, обусловлены тем, что качество жизни может быть значительнее снижено, например, при ограниченных псориатических поражениях, локализующихся в области функционально значимых зон (лицо, половые органы, ладони и подошвы).

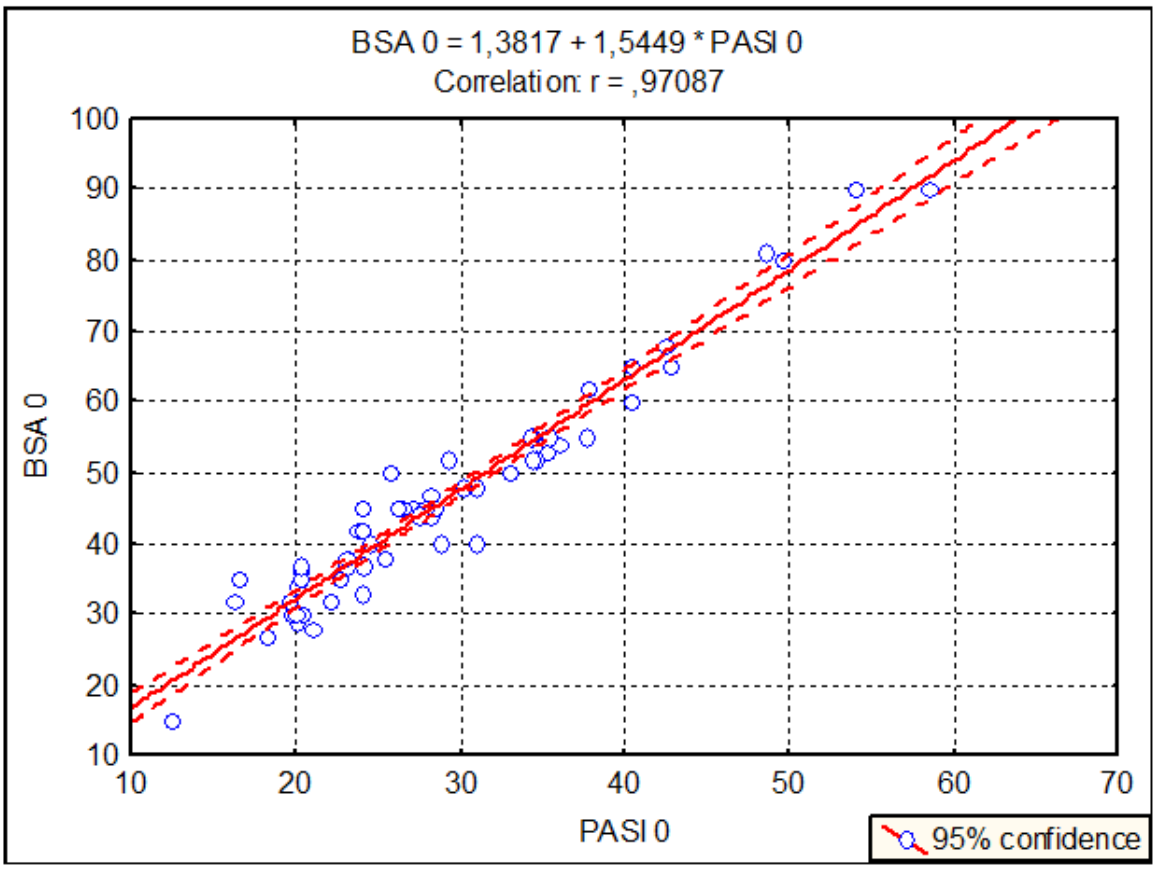


Рис. 59. Корреляция индексов PASI и BSA на 0 неделе.

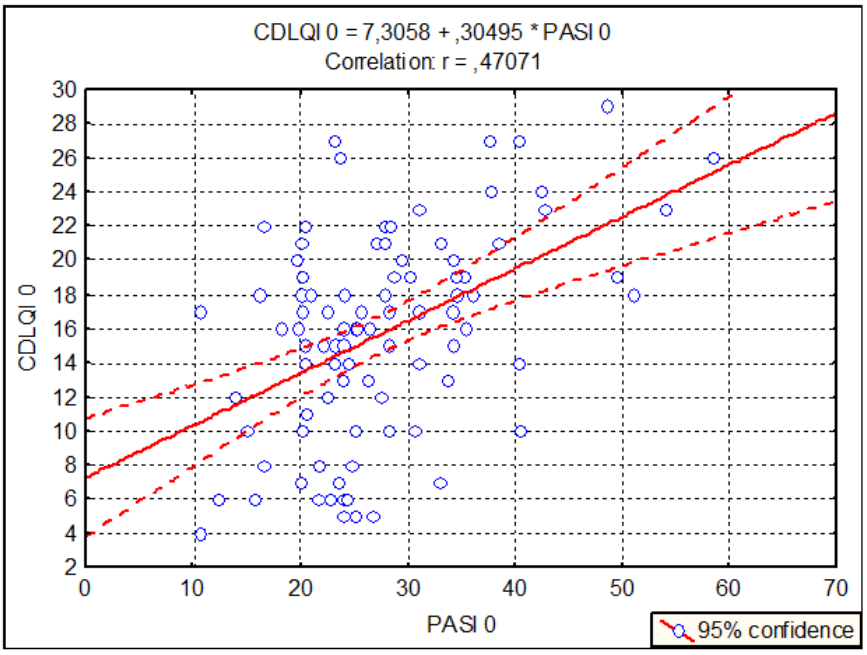


Рис. 60. Корреляция индексов PASI и CDLQI на 0 неделе.

При оценке связи между данными индексов PASI и CDLQI (r=0,9, p<0,001), BSA и CDLQI (r=0,86, p<0,001) на 52 неделе отмечена сильная, прямая и статистически значимая корреляция (рис. 61 и рис. 62). Согласно этим данным, чем меньше площадь и тяжесть псориатических поражения, тем меньше негативного влияния на качество жизни пациентов детского возраста.

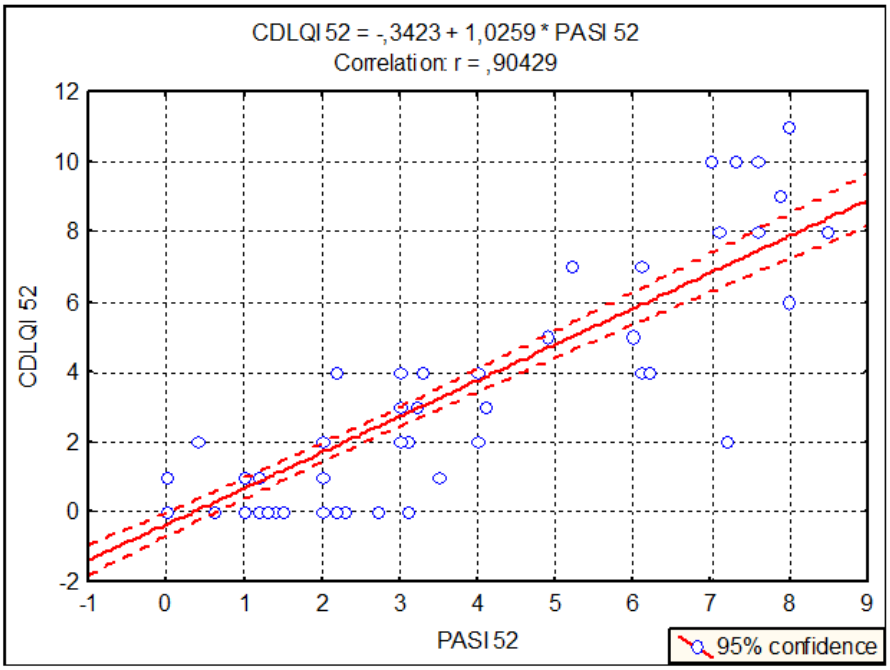


Рис. 61. Корреляция индексов PASI и CDLQI на 52 неделе.

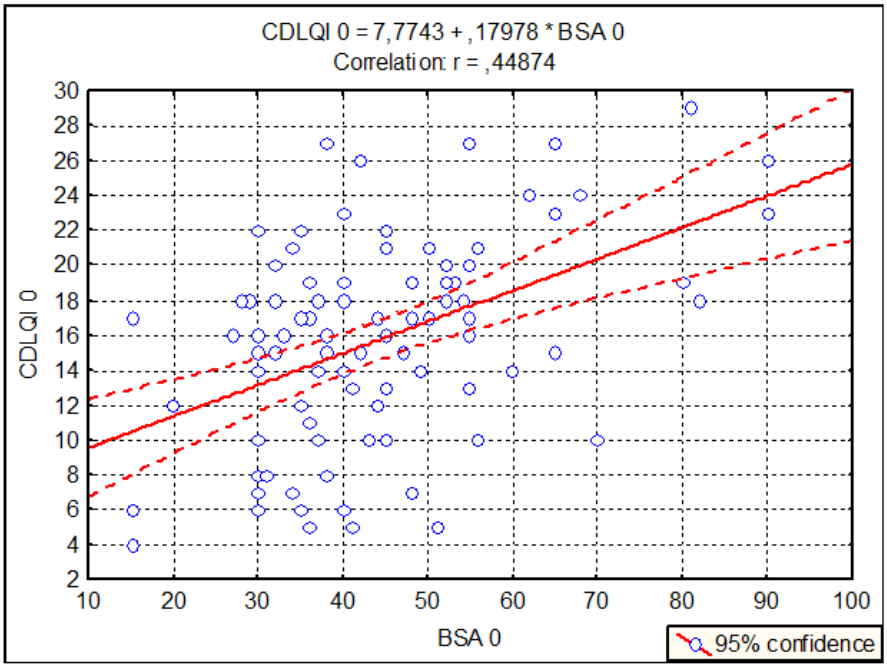


Рис. 62. Корреляция индексов BSA и CDLQI на 52 неделе.

3.3. Анализ клинической безопасности

В таблице 20 приведены данные о частоте тяжёлых инфекционных заболеваний за год до начала терапии и в период исследования. В группах обнаружены сопоставимые данные о частоте тяжелых инфекционных заболеваний в течение двух лет на фоне проводившейся терапии по поводу псориаза (χ^2=2,0, p=0,58).

Таблица 20

Распределение пациентов в группах в зависимости от встречаемости инфекционных заболеваний

Показатель		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Всего		χ^2	p=
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тяжёлые инфекции за период исследования	нет	23	100	25	96,2	23	95,8	23	92,0	94	95,9	2,0	0,58
	да	0	0	2	3,8	2	4,2	4	8,0	8	4,1		

Анализируя данные регистрируемых нежелательных явлений, получены статистически значимые результаты ($p<0,05$), свидетельствующие об учащении инфекционных заболеваний ВДП в течение года с начала проведения терапии в группе 4, в других группах аналогичного роста данного показателя не наблюдается (табл. 21).

Таблица 21

Распределение пациентов в группах в зависимости от числа случаев инфекционных заболеваний ВДП в течение всего периода исследования терапии ($\chi 2=7,03$, $p=0,86$)

Группа		Число заболеваний				
		0	1	2	3	4
Группа 1	абс.	2	10	26	8	0
	%	4,3%	21,8%	56,5%	17,4%	0%
Группа 2	абс.	0	12	31	6	2
	%	0%	23,1%	61,5%	11,7%	3,8%
Группа 3	абс.	4	10	30	4	0
	%	8,4%	20,8%	62,5%	8,3%	0%
Группа 4	абс.	0	8	30	8	4
	%	0%	16%	60%	16%	8%

За весь период наблюдения ни у одного из исследуемых пациентов не было зарегистрировано других нежелательных явлений, связанных с применяемой терапией (табл. 22).

Таблица 22

Регистрация нежелательных явлений в исследуемых группах

Нежелательные явления	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Реакции в месте инъекции	х	х	х	х
Повешение печёночных трансаминаз	х	х	х	х
Изменения лабораторных данных	х	х	х	х
новообразования	х	х	х	х

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, которым страдает от 2 до 3,5% жителей Земного шара. Согласно данным эпидемиологических исследований отмечается отрицательная тенденция последних лет, характеризующаяся ростом заболеваемости и учащением случаев тяжёлых форм заболевания среди детского населения.

Современные представления о патогенезе дерматоза демонстрируют ключевую роль провоспалительных цитокинов, формирующих системную воспалительную реакцию, вовлекающую в патологический процесс ряд органов и систем, обусловливающих коморбидные с псориазом процессы.

В связи с этим, одной из важнейших задач современной педиатрии и дерматологии является своевременная диагностика и лечение заболевания в детском возрасте с целью предупреждения развития тяжёлых инвалидизирующих форм болезни, сопряжённых с коморбидными состояниями.

Указанные факты демонстрируют необходимость оптимизации критериев и расширение современных знаний о системной терапии псориаза с таргетной терапевтической направленностью действия, позволяющей минимизировать побочные эффекты и в кратчайшие сроки взять под контроль течение заболевания в детском возрасте.

В данной работе продемонстрированы результаты собственного исследования сравнительной оценки эффективности и безопасности терапии ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб) в лечении детей, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами бляшечной формы псориаза как после предшествующей иммуносупрессивной терапии, так и без её проведения. С целью получения достоверных статистических данных, были сформированы группы с приблизительно равным количеством исследуемых пациентов, суммарное количество которых

составило 98 пациентов. На момент включения в исследования, у 100 % пациентов имелись медицинские показания к назначению биологической терапии, что подтверждается высокими показателями индексов PASI, BSA и CDLQI. Набор пациентов в исследование происходил постепенно с 2014 по 2016 гг.

В процессе проведения работы, нами выявлены данные о частоте наследственной отягощённости среди всех пациентов, равной 39 %. Эти результаты сопоставимы с данными большинства эпидемиологических исследований, в которых частота наследственной отягощённости по псориазу составляет приблизительно 33-35 %. Средний возраст пациентов составил 13,7±0,5 лет, длительность заболевания - 6,9±0,9 лет.

Следует отметить, что в отличие от взрослой категории пациентов среди обследованных детей бляшечная форма протекала с высокой частотой поражения функционально значимых зон кожного покрова: поражение кожи в области лица зарегистрировано у 43 (56,1 %), половых органов у 28 (28,6 %), а в области ладоней и подошв у 22 пациентов (22,4 %).

В процессе наблюдения за детьми на фоне терапии ингибитором ФНО-α и ИЛ12/23 отмечены различия эффективности лечения в исследуемых группах. Так, в группе 1 и 3, в терапии которых применялся устекинумаб, к 16 и 52 неделе наблюдения превалирует количество пациентов, достигших улучшения PASI 90, чего нельзя сказать о группах 2 и 4, получавших этанерцепт. Выполнение терапевтической задачи, заключающейся в полном очищении кожного покрова (PASI 100) за полугодовое наблюдение было зарегистрировано у 11 пациентов из 1 группы, у 2 пациентов из 2 группы, у 7 пациентов из 3 группы и у одного из 4 группы, что также свидетельствует о более высокой эффективности устекинумаба в терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза у детей.

Ингибитор ИЛ12/23 (устекинумаб) продемонстрировал значительное превосходство в достижении показателей PASI 75, 90, 100 в сравнении с

ингибитором ФНО–α (этанерцептом). При этом, по окончании фазы иммунного ответа и достижении фазы «плато», в процесс наблюдения за пациентами продемонстрировано незначительное колебание индекса PASI в целом, демонстрирующее удержание эффекта в течение 2-х лет в каждой из исследовательских групп.

В процессе проведения исследования за период терапии биологическими препаратами нами зарегистрированы случаи инфекционных заболеваний органов дыхания (пневмонии, бронхит), потребовавшие системной антибактериальной терапии. Однако, в отличие от других групп, в группе 4, относительно участились эпизоды инфекционных заболеваний ВДП после начала применения этанерцепта. Анализируя данные международных исследований применения этанерцепта в терапии псориаза у детей (Paller A. S. и соавт. 2008) об инфекциях ВДП, как об одном из самых часто наблюдаемых нежелательных явлениях при длительном применении этанерцепта, мы можем полагать, что предшествующая иммуносупрессивная терапия метотрексатом приводит к дополнительному повышению риска инфекционных заболеваний ВДП при терапии ингибитором ФНО – α.

В нашем исследовании продемонстрировано, что у пациентов с меньшей степенью выраженности процесса и площадью поражения и степенью выраженности кожного покрова относительно других, при локализации псориаза на коже лица, половых органах, ладонях и подошвах, наблюдаются более серьёзные нарушения качества жизни, требующие своевременного и адекватного подхода к терапии, позволяющие в кратчайшие сроки нивелировать негативные последствия патологического процесса.

ВЫВОДЫ.

1. Прямой сравнительный анализ биологической терапии псориаза у детей показал значимо большую эффективность ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) в сравнении с ингибитором ФНО–α (этанерцепт) ($p<0,001$), выразившуюся в достижении PASI 75 к 16 неделе терапии соответственно у 80 %, PASI 90 у 30 % пациентов к 16 неделе терапии, против 30 % и 4 %.
2. Среди нежелательных явлений биологической терапии у детей в период двухлетнего наблюдения были зарегистрированы только случаи инфекций верхних дыхательных путей. Однако, частота и степень их выраженности не продемонстрировала статистических значимых различий ($p=0,86$), как с фоновыми показателями до начала терапии, так и в отдельных группах наблюдения, получающих соответственно терапию ингибитором ФНО–α (этанерцепт) и ингибитором ИЛ12/23 (устекинумаб).
3. Предшествующее применение метотрексата не влияет на динамику клинического ответа и эффективность ингибитора ФНО–α (этанерцепт) и ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) в терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза у детей ($p>0,05$), однако, приводит к значимому учащению инфекционных осложнений у пациентов, получающих лечение ингибитором ФНО–α (этанерцепт) ($p<0,05$).
4. Сравнительная оценка удержания эффекта биологической терапии в течение двухлетнего периода наблюдения продемонстрировала значимо ($p<0,01$) большую эффективность ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) в сравнении с ингибитором ФНО–α (этанерцепт), выразившуюся в сохранении показателя PASI 75 у 100 % и PASI 90 у 85 % пациентов, в отличие от ингибитора ФНО–α (этанерцепт), при котором показатель PASI 75 поддерживали лишь 72 %, а PASI 90 44 % пациентов.
5. Поражение функционально значимых зон кожного покрова у детей (лицо, половые органы, ладони и подошвы), несмотря на ограниченность кожного патологического процесса является показанием к назначению

системной терапии в связи с значимым ($p<0,001$) повышением показателя CDLQI у пациентов данной категории.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Пациентам в возрасте старше 12 лет для лечения распространённых форм псориаза назначение ингибитора ИЛ12/23 (устекинумаб) является более предпочтительным в виду значимых клинических преимуществ.
2. С учётом повышения рисков развития инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, получающих терапию ингибитором ФНО–α (этанерцепт) после предшествующего применения метотрексата, перед инициацией биологического агента необходимо предпринять комплекс мероприятий, направленных на профилактику данных осложнений (санация ЛОР-органов, ротовой полости, вакцинация и др.).
3. В связи с экстремальными нарушениями качества жизни детей, имеющих поражения фунционально значимых зон кожного покрова (лицо, половые органы, ладони и подошвы), несмотря на ограниченность патологического процесса должна быть назначена системная терапия, позволяющая в максимально короткие сроки нормализовать психо-социальный статус ребёнка.

Список литературы

1. Айвазян С.А., Буштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. *Прикладная статистика*. – М.: Финансы и статистика, 1989.
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н. и др. *Оказание медицинской помощи детям с псориазом*. — М. : ПедиатрЪ, 2016.
3. Барановский А. Ю., Марченко Н. В., Мительглик У. А., Райхельсон К. Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема. *Практическая медицина*. 2014; 1 (77): 15–19.
4. Зайцев В.М., Савельев С.И. *Практическая медицинская статистика: Учебное пособие.* Т.; Цифра, 2013.
5. Зайцев Г.Н. *Математическая статистика в экспериментальной ботанике.* М.: Наука, 1984.
6. Кубанов А.А., Свищенко С.И. Персонализация антицитокиновои терапии больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (1): 54-61.
7. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг, Дж. Принц, Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; (1): 35-47.
8. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017; (4):12-27.
9. Лакин Г.Ф. *Биометрия. – 4-е изд., перераб. и доп.* – М.: Высш. шк., 1990.
10. Мурашкин Н.Н. Оценка эффективности супрессивной терапии тяжёлых форм псориаза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4.(5):48-53.
11. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориатическая болезнь*. М.; МДФ, 2014.

12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. – М.: МедиаСфера, 2002.
13. Трухачёва Н.В. *Математическая статистика в медикобиологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
14. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Венедиктова М.М., Шавров А.А. Эффективность применения инфликсимаба в терапии болезни крона у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;11(1):135-142.
15. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(5):86-90.
16. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. *Математикостатистическая обработка данных медицинских исследований.* СПБ.: ВМедА, 2011.
17. Юнкеров В.И. *Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях.* СПб.: ВМедА, 2000.
18. Abrams J.R., Lebwohl M.G., Guzzo C.A., Jegasothy B.V., Goldfarb M.T., Goffe B.S., Menter A., Lowe N.J., Krueger G.G., Brown M.J., et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J. Clin. Investig*. 1999;103:1243–1252. doi: 10.1172/JCI5857.
19. Altman K., Bennett D.D., Butler D.F. Guttate psoriasis. [Accessed February 3, 2016]. Available from:http://emedicine.medscape.com/article/1107850.
20. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(6):742–743.
21. Andersen S.L., Thomsen K. Psoriasiform napkin dermatitis. *Br J Dermatol*. 1971; 84(4):316–319.

22. Arakawa A., Siewert K., Stohr J., Besgen P., Kim S.M., Ruhl G., Nickel J., Vollmer S., Thomas P., Krebs S., et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J. Exp. Med*. 2015;212:2203–2212. doi: 10.1084/jem.20151093.
23. Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediat. Inflamm.* 2005;2005:273–279. doi: 10.1155/MI.2005.273.
24. Arps D.P., Chow C., Lowe L., Chan M.P. Follicular psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2013 Oct;40(10):859-62. doi: 10.1111/cup.12221.
25. Augey F., Renaudier P., Nicolas J. F. General pustular psoriasis: a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol.* 2006; 16: 6: 669—673.
26. Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A., Christophers E., Reich K., Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermat.* 2010;162(3):633–636.
27. Babino G., Moscarella E., Longo C., Lallas A., Ferrara G., Cusano F., Cinotti E., Argenziano G. Follicular psoriasis: an under-recognized condition. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1397-9. doi: 10.1111/jdv.13242.
28. Baron E. Pustular psoriasis. *E-medicine specialties. Papulosquamous diseases. Dermatology*. 2007; 532—555.
29. Becker L., Tom W.L., Eshagh K., Benjamin L.T., Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):573–574.
30. Beikert F. C., Augustin M., Radtke M. A. Etanercept in Juvenile Psoriasis. *Hautarzt.* 2012;63(5):406–410.
31. Bellet J.S., Chamlin S.L., Yan A.C., Paller A.S. Intertriginous pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):679-83. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.019.
32. Bellodi Schmidt F., Shah K.N. Biologic response modifiers and pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(3):303–320.

33. Berki D.M., Liu L., Choon S.E., David Burden A., Griffiths C.E., Navarini A.A., Tan E.S., Irvine A.D., Ranki A., Ogo T., et al. Activating CARD14 mutations are associated with generalized pustular psoriasis but rarely account for familial recurrence in psoriasis vulgaris. *J. Investig. Dermatol*. 2015;135:2964–2970. doi: 10.1038/jid.2015.288.
34. Besgen, P., Trommler P., Vollmer S., Prinz, J.C. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol*. 2010; 184: 5392–5402.
35. Biester S., Deuter C., Michels H., et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthal*. 2007;91:319–324. doi: 10.1136/bjo.2006.103721.
36. Brecher A. R., Orlow S. J. Oral retinoid therapyfor dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:171—82.
37. Bronckers I. M. G. J., Paller A. S., Van Geel M. J., Van De Kerkhof P. C. M., Seyger M. M. B., Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs.* 2015; 17: 373–384.
38. Brune A., Miller D.W., Lin P., Cotrim-Russi D., Paller A.S. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(1):76–80.
39. Busch A.L., Landau J.M., Moody M.N., Goldberg L.H. Pediatric psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2012;17(1):5-7.
40. Caldarola G., De Simone C., Carbone A., Tulli A., Amerio P., Feliciani C. TNFalpha and its receptors in psoriatic skin, before and after treatment with etanercept. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2009;22:961–966. doi: 10.1177/039463200902200411
41. Canpolat F., Cemil B.C., Eskio lu F., Akis H.K. Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *Eur J Dermatol.* 2008;18(2):169–171.
42. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). pii: E2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
43. Capon F., Di Meglio P., Szaub J., Prescott N.J., Dunster C., Baumber L., Timms K., Gutin A., Abkevic V., Burden A.D., et al. Sequence variants in the

genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum. Genet*. 2007;122:201–206. doi: 10.1007/s00439-007-0397-0.

44. Chamian F., Lowes M.A., Lin S.L., Lee E., Kikuchi T., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Cardinale I., Khatcherian A., Novitskaya I., et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102:2075–2080. doi: 10.1073/pnas.0409569102.
45. Chao P.H., Cheng Y.W., Chung M.Y. Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:352–354. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00918.x.
46. Chen G.Y., Cheng Y.W., Wang C.Y., Hsu T.J., Hsu M.M., Yang P.T., et al. Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.* 2008;107(1):21–29
47. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., Borsellino G., Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1). pii: E179. doi: 10.3390/ijms19010179.
48. Chiricozzi A., Romanelli M., Panduri S., Donetti E., Prignano F. Relevance of in vitro 3-D skin models in dissecting cytokine contribution to psoriasis pathogenesis. *Histol. Histopathol.* 2017;32:893–898.
49. Chiricozzi A., Saraceno R., Chimenti M.S., Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: A novel potential therapeutic target? *Expert Opin. Ther. Targets*. 2014;18:513–525. doi: 10.1517/14728222.2014.889686.
50. Cho M.L., Kang J.W., Moon Y.M., Nam H.J., Jhun J.Y., Heo S.B., Jin H.T., Min S.Y., Ju J.H., Park K.S., et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J. Immunol*. 2006;176:5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652

51. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314–320.
52. Clop A., Bertoni A., Spain S.L., Simpson M.A., Pullabhatla V., Tonda R., Hundhausen C., Di Meglio P., de Jong P., Hayday A.C., et al. An in-depth characterization of the major psoriasis susceptibility locus identifies candidate susceptibility alleles within an HLA-C enhancer element. *PLoS ONE*. 2013;8:e71690 doi: 10.1371/journal.pone.0071690.
53. Cordoro K.M. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett*. 2008;13:1–3.
54. de Jager M.E., De Jong E.M., Evers A.W., Van De Kerkhof P.C., Seyger M.M. The burden of childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):736–737.
55. De Jager M.E., De Jong E.M., Van De Kerkhof P.C., Seyger M.M. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:1013–1030.
56. De Jager M.E., Van De Kerkhof P.C., De Jong E.M., Seyger M.M. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(5):254–258.
57. De Oliveira S.T., Maragno L., Arnone M., Fonseca Takahashi M.D., Romiti R. Generalized pustular psoriasis in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:349–354. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01084.x.
58. Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Investig. Dermatol*. 2009;129:1339–1350. doi: 10.1038/jid.2009.59.
59. Di Lernia V., Stingeni L., Boccaletti V., et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat*. 2015;10:1–4. doi: 10.3109/09546634.2015.1120852.

60. Di Meglio P., Di Cesare ., Laggner U., et al The IL23R R381Q gene variant protects against immune- mediated diseases by impairing IL- 23- induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE*. 2011; 6: e17160.
61. Dogra S., Kumar B. Epidemiology of Skin Diseases in School Children: A Study from Northern India. *Paed Dermatol*. 2003;20:470-73.
62. Dogra S., Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis - efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):9-16. doi: 10.1080/14740338.2018.1391787.
63. Drew G.S. Psoriasis. *Prim.Care*. 2000; 385-406.
64. Duvallet, E., Semerano, L., Assier, E., Falgarone, G., Boissier, M.C. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Annals of Medicine*. 2011; 43(7), 503–511. doi:10.3109/07853890.2011.577093
65. Eichenfield L.F., Paller A.S., Tom W.L., Sugarman J., Hebert A.A., Friedlander S.F., Siegfried E., Silverberg N., Cordoro K.M. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):170-181. doi: 10.1111/pde.13382.
66. Ellinghaus D., Ellinghaus E., Nair R.P., et al Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2012; 90: 636–647.
67. Ellis C.N. Safety issues with cyclosporine. *Int J Dermatol*. 1997;36:7–10. doi: 10.1046/j.1365-4362.36.s1.3.x.
68. Ergin S., Ersoy-Evans S., Sahin S., Ozkaya O. Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2008;19:341–343. doi: 10.1080/09546630802132643.
69. Fantuzzi, F., Del Giglio, M., Gisondi, P., & Girolomoni, G. Targeting tumor necrosis factor α in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2008;*12(9), 1085–1096. doi:10.1517/14728222.12.9.1085.
70. Finlay A.Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br. J. Dermatol*. 2005;152:861–867. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.

71. Floristan U., Feltes R., Ramırez P., et al. Recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis treated with etanercept. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:349–350
72. Fortina A.B., Bardazzi F., Berti S., Carnevale C., Di Lernia V., El Hachem M., Neri I., Gelmetti C.M., Lora V., Mazzatenta C., Milioto M., Moretta G., Patrizi A., Peris K., Villani A. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1339-1354. doi: 10.1007/s00431-017-2985-x.
73. Fotiadou C., Lazaridou E., Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2014;5:25–34. doi: 10.2147/AHMT.S36672.
74. Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Gerou S., Kyrgidis A., Vakirlis E., Ioannides D. IL-17, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-sectional, Hospital-based Study. *J. Cutan. Med. Surg.* 2015;19:555–560. doi: 10.1177/1203475415584503.
75. Fuchs-Telem D., Sarig O., van Steensel M.A., Isakov O., Israeli S., Nousbeck J., Richard K., Winnepenninckx V., Vernooij M., Shomron N., et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;91:163–170. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.010.
76. Gatti J., Lindstrom J.A., Beitz J. Reconsideration of 2008 decision: Food and Drug Administration approval of etanercept for systemic treatment of moderate to severe pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):688-689. doi: 10.1111/pde.13557.
77. Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B., Neimann A.L., Berlin J.A., Margolis D.J. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–1541.
78. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J., et al. Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3259–3264.
79. Gottlieb A.B., Chamian F., Masud S., Cardinale I., Abello M.V., Lowes M.A., Chen F., Magliocco M., Krueger J.G. TNF inhibition rapidly down-regulates

multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J. Immunol*. 2005;175:2721–2729. doi: 10.4049/jimmunol.175.4.2721.

80. Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R., Estes L., Woodworth T.G., Gottlieb A.B., Krueger J.G. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggest a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat. Med*. 1995;1:442–447. doi: 10.1038/nm0595-442.
81. Griffiths C.E., et al. Psoriasis: future research needs and goals for the twenty-first century. *Dermatol. Clin*. 2004; 22 (4): 493 - 499.
82. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–271.
83. Griffiths C.E., Strober B.E., Van De Kerkhof P., et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118–128.
84. Hajheydari Z., Sarparast L., Shahmohammadi S. Management of psoriasis in children: a narrative review. *J Pediatr Rev.* 2015; 3:e131.
85. Harper E.G., Guo C., Rizzo H., Lillis J.V., Kurtz S.E., Skorcheva I., Purdy D., Fitch E., Iordanov M., Blauvelt A. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: Implications for psoriasis pathogenesis. *J. Investig. Dermatol*. 2009;129:2175–2183. doi: 10.1038/jid.2009.65.
86. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol*. 2005;6:1123–1132. doi: 10.1038/ni1254.
87. Hawrot A.C., Metry D.W., Theos A.J., Levy M.L. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. *Pediatr. Dermatol.* 2006;23:67–71.
88. Huerta C., Rivero E., Rodríguez L.A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559-65.

89. Hyams J.S., Griffiths A., Markowitz J., et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012;143:365–374. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046.
90. International Psoriasis Genetics Consortium The International Psoriasis Genetics Study: Assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs. *Am. J. Hum. Genet*. 2003;73:430–437.
91. Janssen Research and Development, LLC A study of the safety and efficacy of ustekinumab in adolescent patients with psoriasis (CADMUS). 2015.
92. Jensen P., Christensen R., Zachariae C., Geiker N.R., Schaadt B.K., Stender S., Hansen P.R., Astrup A., Skov L. Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: A prospective observational follow-up study. Am. J. Clin. Nutr. 2016;104:259–265. doi: 10.3945/ajcn.115.125849.
93. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D., Pierson K.C., Yang C.F., Joyce C.E., Ryan C., Duan S., Helms C.A., Liu Y., et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;90:784–795. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.012.
94. Juanqin G., Zhiqiang C., Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol*. 1998;15:144–146. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015144.x.
95. Judge M.R., McDonald A., Black M.M. Pustular psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18:97–99. doi: 10.1111/j.1365-2230.1993.tb00985.x.
96. Kalb R.E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824–837. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.906.
97. Katugampola R.P., Finlay A.Y. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol*. 2006;154:267–276. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06906.x.

98. Kellen R., Silverberg N.B., Lebwohl M. Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents. *Pediatric Health Med Ther*. 2016; 19;7:109-120. doi: 10.2147/PHMT.S75836.

99. Kilic S.S., Hacimustafaoglu M., Celebi S., Karadeniz A., Ildirim I. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):246–248.

100. Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2015;33:13–23. doi: 10.1016/j.det.2014.09.002.

101. Kimball A.B., Papp K.A., Wasfi Y., et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1535–1545.

102. Kimball A.B., Wu E.Q., Guerin A., et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):651–657.

103. Klufas D.M., Wald J.M., Strober B.E. Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33:142–149.

104. Kumar B., Jain R., Sandhu K., Kaur I., Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol.* 2004;43:654-8.

105. Lacour M., Mehta-Nikhar B., Atherton D.J., Harper J.I. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol*. 1996;134:1023–1029. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb07936.x.

106. Landells I., Marano C., Hsu M.C., et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603

107. Landells I., Marano C., Hsu M.C., Li S., Zhu Y., Eichenfield L.F., Hoeger P.H., Menter A., Paller A.S., Taieb A., Philipp S., Szapary P.,

Randazzo B. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002.

108. Langley R.G., Paller A.S., Hebert A.A., et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:64–70

109. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M., Mattson J., Basham B., Sedgwick J.D., McClanahan T., Kastelein R.A., Cua D.J. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2005;201:233–240. doi: 10.1084/jem.20041257.

110. Lara-Corrales I., Xi N., Pope E. Childhood psoriasis treatment: evidence published over the last 5 years. *Rev Recent Clin Trials.* 2011;6(1):36–43.

111. Lau B.W., Lim D.Z., Capon F., Barker J.N., Choon S.E. Juvenile generalized pustular psoriasis is a chronic recalcitrant disease: an analysis of 27 patients seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):392-399. doi: 10.1111/ijd.13489.

112. Lebwohl M., Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:649–661. doi: 10.1067/mjd.2001.117047.

113. Lee C.S., Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1725–1734. doi: 10.1517/14656566.6.10.1725.

114. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L., Pittman D., Wang F., Chamian F., Dhodapkar M., Krueger J.G. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J. Exp. Med.* 2004;199:125–130. doi: 10.1084/jem.20030451.

115. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients

with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet.* 2008;371(9625):1665–1674.

116. Li W., Man X.Y. Linear psoriasis. *CMAJ.* 2012;184(7):789. doi:10.1503/cmaj.110866.

117. Liao P.B., Rubinson R., Howard R., Sanchez G., Frieden I.J. Annular pustular psoriasis: most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:19–25. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00026.x.

118. Liu W., Ouyang X., Yang J., Liu J., Li Q., Gu Y., Fukata M., Lin T., He J.C., Abreu M., et al. AP-1 activated by toll-like receptors regulates expression of IL-23 p19. *J. Biol. Chem.* 2009;284:24006–24016. doi: 10.1074/jbc.M109.025528.

119. Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y., et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:1987–1994

120. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014;32:227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.

121. Luu M., Cordoro K.M. The evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2013;18:1–4.

122. Lyakh L., Trinchieri G., Provezza L., Carra G., Gerosa F. Regulation of interleukin-12/interleukin-23 production and the T-helper 17 response in humans. *Immunol.* Rev. 2008;226:112–131. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00700.x.

123. Al'Abadie M.S., Kent G.G., Gawkrodger D.J., The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br. J. Dermatol.* 1994; 130 (2): 199 – 203.

124. MacEwan D.J. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cell Signal*. 2002; 14 : 477 -92.

125. Mahe E., Bodemer C., Pruszkowski A., Teillac-Hamel D., de Prost Y. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137(11):1532–1533.

126. Mansouri P., Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J.* 2006;12(2):7.

127. Marqueling A.L., Cordoro K.M. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin.* 2013;31(2):267–288.

128. Martin B.A., Chalmers R.J., Telfer N.R. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 717–718.

129. Mascia F., Mariani V., Girolomoni G., Pastore S. Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin infl ammation. *Am J Pathol.* 2003;163 : 303 -12.

130. McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y., Tato C.M., Blumenschein W., McClanahan T., Cua D.J. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat. Immunol.* 2007;8:1390–1397. doi: 10.1038/ni1539.

131. McMullen E.A., McCarron P., Irvine A.D., Dolan O.M., Allen G.E. Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:307–309. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01265.x.

132. Mercy K., Kwasny M., Cordoro K.M., et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(4):424–428.

133. Mirza H.A., Badri T. Generalized Pustular Psoriasis. *StatPearls.* 2018.

134. Morris A., Rogers M., Fischer G., Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001;18:188–198.

135. Nair R.P., Ruether A., Stuart P.E., et al Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1653–1661.

136. Napolitano M., Megna M., Balato A., Ayala F., Lembo S., Villani A., Balato N. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):125-42.

137. Navarini A.A., Burden A.D., Capon F., Mrowietz U., Puig L., Köks S., Kingo K., Smith C., Barker J.N., ERASPEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1792-1799. doi: 10.1111/jdv.14386.

138. Nestle F.O., Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2004;123(6):14–15.

139. Nickoloff B.J. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nature Medicine.* 2007;13(3):242–244.

140. Nikamo P., Lysell J., Stahle M. Association with Genetic Variants in the IL- 23 and NF- kappaB Pathways Discriminates between Mild and Severe Psoriasis Skin Disease. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 1969–1976.

141. Oostveen A.M., de Jong E.M., Donders A.R., van de Kerkhof P.C., Seyger M.M. Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV.* 2015;29(6):1193–1197

142. Oranje A.P., Marcoux D., Svensson A., et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:203–208.

143. Paller A.S., Mancini A.J. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, 5th edition*. Elsevier. 2016.

144. Paller A.S., Siegfried E.C., Eichenfield L.F. et al. Long-Term Etanercept in Pediatric Patients with Plaque Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(5):762–768.

145. Paller A. S., Siegfried E. C., Langley R. G. et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. N. Engl. *J. Med.* 2008;358(3):241–251.

146. Paller A. S., Siegfried E. C., Langley R. G. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74(2):280–287.

147. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J., et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):166–176.

148. Paller A.S., Siegfried E.C., Pariser D.M., Rice K.C., Trivedi M., Iles J., Collier D.H., Kricorian G., Langley R.G. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):280-7.e1-3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.

149. Papoutsaki M., Costanzo A., Mazzotta A., Gramiccia T., Soda R., Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;154:181–183.

150. Papp K., Thaçi D., Marcoux D. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab Every Other Week versus Methotrexate Once Weekly in Children and Adolescents with Severe Chronic Plaque Psoriasis: a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2017;390(10089):40–49.

151. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) *Lancet.* 2008;371(9625):1675–1684.

152. Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J., Pflanz S., Zhang R., Singh K.P., Vega F., et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J. Immunol.* 2002;168:5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.

153. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M., Identification and Management of Psoriasis and Associated ComorbidiTy (IMPACT) project team Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385.

154. Pavlovsky M., Baum S., Shpiro D., Pavlovsky L., Pavlotsky F., Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2011;25(6):727–729.

155. Perez A., Chen T.C., Turner A., Holick M.F., Pilot study of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for treating psoriasis in children. *Arch Dermatol.* 1995;131:961–962.

156. Pinson R., Sotoodian B., Fiorillo L., Psoriasis in children. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016:6 121–129. doi: 10.2147/PTT.S87650

157. Piskin G., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: Enhanced expression in psoriatic skin. *J. Immunol.* 2006;176:1908–1915. doi: 10.4049/jimmunol.176.3.1908.

158. Raychaudhuri S.P., Gross J., A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(3):174–178.

159. Reich K., Mossner R., Konig I.R., Westphal G., Ziegler A., Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin- 1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 155–163.

160. Rosenbach M., Hsu S., Korman N.J., et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):655–662.

161. Rosinska D., Wolska H., Jablonska S., Konca I. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol.* 1988;5(4):266–272.

162. Rott S., Kuster R.M., Mrowietz U. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab in an 11-year-old child suffering from linear psoriasis along lines of Blaschko. *Br J Dermatol.* 2007;157:191–192. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07928.x.

163. Salleras M., Sanchez-Regana M., Umbert P. Congenital erythrodermic psoriasis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol.* 1995;12:231–234. doi: 10.1111/j.1525-1470.1995.tb00165.x.

164. Sanclemente G., Murphy R., Contreras J., Garcia H., Bonfill Cosp X. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. Cochrane Database *Syst Rev.* 2015(11):Cd010017.

165. Schnabel V., Broekaert S.M.C., Schön M.P., Mössner R. Clearance of annular pustular psoriasis with ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):296-297. doi: 10.1684/ejd.2017.2972.

166. Schön M.P. and Boehncke W.H. Psoriasis. N *Engl J Med.* 2005; 352: 1899–1912.

167. Scudiero I., Zotti T., Ferravante A., Vessichelli M., Vito P., Stilo R. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF-κB activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J. Cell. Physiol.* 2011;226:3121–3131. doi: 10.1002/jcp.22667.

168. Seyhan M., Coskun B.K., Saglam H., Ozcan H., Karincaoglu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int*. 2006;48(6):525–530.

169. Shah K.N. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):195–213.

170. Sherlock M.E., Walters T., Tabbers M.M., Frost K., Zachos M., Muise A., et al Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:512-8.

171. Silverberg N.B. Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:849–856.

172. Skrabl-Baumgartner A., Weger W., Salmhofer W., Jahnel J. Childhood Generalized Pustular Psoriasis: Longtime Remission With Combined

Infliximab and Methotrexate Treatment. *Pediatr Dermatol*. 2015;32: e13–e14.

173. Sofen H., Smith S., Matheson R.T., Leonardi C.L., Calderon C., Brodmerkel C., Li K., Campbell K., Marciniak S.J., Jr., Wasfi Y., et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133:1032–1040. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025.

174. Stahle M., Atakan N., Boehncke W.H., Chimenti S., Dauden E., Giannetti A., et al. Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Ger Soc Dermatol.* 2010;8(10):812–818.

175. Steele J.A., Choi C., Kwong P.C. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):713–716.

176. Sticherling M., Augustin M., Boehncke W.H., Christophers E., Domm S., Gollnick H., et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence—a German expert consensus. *J Ger Soc Dermatol.* 2011;9(10):815–823.

177. Stinco G., Errichetti E. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals. *BioDrugs.* 2015;29(2):91–101.

178. Stuart P.E., Nair R.P., Ellinghaus E., et al Genome- wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010; 42: 1000–1004.

179. Sugiura K., Muto M., Akiyama M. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J. Investig. Dermatol.* 2014;134:1755–1757. doi: 10.1038/jid.2014.46.

180. Sun L.D., Cheng H., Wang Z.X., et al Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet.* 2010; 42: 1005–1009

181. Tan X., Feldman S.R., Chang J., Balkrishnan R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(10):1263–1271.

182. Tangtatco J.A.A., Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Aug;29(4):434-442. doi: 10.1097/MOP.0000000000000517.

183. Thomas J., Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther.* 2016; 21:7:25-38. doi: 10.2147/PHMT.S75834.

184. Toichi E., Torres G., McCormick T.S., Chang T., Mascelli M.A., Kauffman C.L., Aria N., Gottlieb A.B., Everitt D.E., Frederick B., et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J.Immunol.* 2006;177:4917–4926. doi:10.4049/jimmunol.177.7.4917.

185. Tollefson M.M. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2014;61:261–277

186. Tollefson M.M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):979–987.

187. Tsang V., Dvorakova V., Enright F., Murphy M., Gleeson C. Successful use of infliximab as first line treatment for severe childhood generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: e117–e119.

188. Umezawa Y., Ozawa A., Kawasima T., et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2003;295(Suppl 1):S43–S54.

189. van de Kerkhof P.C., Hoffmann V., Anstey A, Barnes L., Bolduc C., Reich K., et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):170–176.

190. Van Geel M.J., Mul K., de Jager M.E., van de Kerkhof P.C., de Jong E.M., Seyger M.M. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic

evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2015;29(3):425–437.

191. Van Geel M.J., Mul K., Oostveen A.M., van de Kerkhof P.C., de Jong E.M., Seyger M.M. Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: longterm daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):363– 369.

192. Van Geel M.J, Oostveen A.M., Hoppenreijs E.P., et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(5):406–412.

193. Viguier M., Pagès C., Aubin F., et al. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):417–423.

194. Volpe E., Pattarini L., Martinez-Cingolani C., Meller S., Donnadieu M.H., Bogiatzi S.I., Fernandez M.I., Touzot M., Bichet J.C., Reyal F., et al. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134:373–381. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.022.

195. Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupé P., Barillot E., Soumelis V. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatorycytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat. Immunol*. 2008;9:650–657. doi: 10.1038/ni.1613.

196. Wright N.A., Piggott C.D., Eichenfield L.F. The role of biologics and other systemic agents in the treatment of pediatric psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:20–27. doi: 10.1016/j.sder.2010.01.003.

197. Xiao T., Li B., He C.D., Chen H.D. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2007;34:573–576. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00334.x.

198. Yang E.J., Beck K.M., Sanchez I.M., Koo J., Liao W. The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review. *Psoriasis (Auckl).* 2018; 28;8:41-47. doi: 10.2147/PTT.S169389.

199. Yang Y.C., Cheng Y.W., Lai C.S., Chen W. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2007;21(5):643–649.

200. Zaba L.C., Krueger J.G., Lowes M.A. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J. Investig. Dermatol.* 2009;129:302–308. doi: 10.1038/jid.2008.225.

201. Zhou F., Cao H., Zuo X., et al Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease. *Nat Genet.* 2016; 48: 740–746.