УПРАВЛЕНИЕ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
(ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

На правах рукописи

ИВАНОВ РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

3.1.21.– педиатрия

3.1.23. – дерматовенерология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мурашкин Николай Николаевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ **5**

ВВЕДЕНИЕ **7**

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **19**

1.1. Определение и современные эпидемиологические данные 19
1.2. Актуальные сведения о патогенезе вульгарного псориаза у детей 20
1.3. Роль коморбидных патологий при псориазе в детском возрасте 25
1.4. Преимущества и риски назначения генно-инженерной биологической терапии у детей 29
1.5. Важность и перспективы изучения показателя выживаемости генно-инженерной биологической терапии у детей 34

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ **40**

2.1 Критерии отбора данных и пациентов в исследование 40
2.2 Детальное описание этапов работы 43
2.3 Характеристика клинических методов обследования 45
2.4 Лабораторные методы обследования пациентов 56
2.5 Инструментальные методы обследования пациентов 57
2.6 Формирование базы данных и методы статистической обработки 58

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ВЫБОРКИ И ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП **64**

3.1 Процесс формирования общей выборки пациентов 64
3.2 Клинико-статистическая характеристика общей выборки 65
3.3 Описание и клинико-статистическая характеристика проводимой терапии в общей выборке случаев 78
3.4 Клинико-статистическая характеристика и сравнительный анализ случаев, сгруппированных по получаемой биологической терапии 81

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ **91**

4.1 Сравнительная оценка эффективности проводимой биологической терапии в заданные временные точки исследования 91

4.2 Оценка динамики индекса PASI в течение 52 недель наблюдения в зависимости от получаемого биологического препарата 96
4.3 Сравнительная оценка долей случаев пациентов, достигших определенного уровня показателя индекса PASI в течение 52 недель наблюдения в зависимости от биологического препарата 100
4.4 Выявление корреляционных связей и оценка относительного риска достижения определенного показателя индекса PASI в зависимости от получаемого биологического агента 107
4.5 Влияние параметров выборки на эффективность получаемой биологической терапии у детей с вульгарным псориазом 110
4.6 Влияние коморбидных патологий на эффективность получаемой биологической терапии у детей с вульгарным псориазом 122
4.7 Влияние сопутствующей терапии на эффективность проводимого биологического лечения у детей с вульгарным псориазом 127
4.8 Влияние ранее проводимого биологического лечения на эффективность следующей линии биологической терапии у детей, страдающих вульгарным псориазом 135

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ 140

5.1 Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов у детей с вульгарным псориазом 140
5.2 Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от половой принадлежности и биологической наивности пациента 142
5.3 Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от линии терапии и предшествующего биологического лечения 146
5.4 Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от влияния «классической» терапии псориаза (предшествующей и сопутствующей) и своевременного назначения биологических агентов 159
5.5 Оценка выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от семейного анамнеза, индекса массы тела и коморбидных патологий при псориазе у детей 173

5.6 Оценка выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от достижения определенного уровня показателя индекса PASI к 12 неделе терапии 184
5.7 Определение факторов, влияющих на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии при псориазе у детей 187

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ 191

6.1 Регистрация и описание серьезных нежелательных явлений, требующих отмену генно-инженерной биологической терапии у детей 191
6.2 Регистрация и описание нежелательных явлений, возникших на фоне генно-инженерной биологической терапии у детей 194
6.3 Расчет отношения шансов репортирования для определения потенциальных статистических сигналов о безопасности 195

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 197

ВЫВОДЫ 208

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 211

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 213

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CASPAR – классификационные критерии псориатического артрита

HR – отношение рисков

IDF – международная диабетическая федерация

IL – интерлейкин

PASI – показатель индекса распространенности и тяжести псориаза

PGA – общая оценка состояния пациента врачом

ROR – отношения шансов репортирования

RR – относительный риск

SDSИМТ – стандартное отклонение индекса массы тела

SE – стандартная ошибка

TNF-a – фактор некроза опухоли-а

TRM – резидентные Т-клетки памяти

UVB – ультрафиолетовые лучи

Ада – адалимумаб

ВАК – высшая аттестационая комиссия

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ДИ – доверительный интервал

ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей

ИМТ – индекс массы тела

ЛС – лекарственное средство

ЛЭК – локальный этический комитет

МКБ – международная классификация болезней

МС – метаболический синдром

МТХ – метотрексат

НЯ – нежелательные явления

ПсА – псориатический артрит

РФ – Российская Федерация

Секу – секукинумаб

Сульф – сульфасалазин

США – Соединенные Штаты Америки

Усте – устекинумаб

ФТЛ – физиотерапевтическое лечение

ЦсА – циклоспорин А

Эта – этанерцепт

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы, которое возникает в основном у предрасположенных лиц [66]. Представляя собой системное воспалительное заболевание, псориаз поражает не только кожу и ее придатки, но и вовлекает в патологический процесс другие органы и ткани, что связано с повышенной частотой развития множества коморбидных заболеваний, значительно снижающих качество жизни и влияющих на тяжесть течения болезни [10, 111]. Псориазом страдает в среднем до 8,5% взрослого и приблизительно 2% детского населения всего земного шара [34]. При этом в трети всех случаев псориаз манифестирует именно в детском и подростковом возрасте [73]. Кроме того, проведенный анализ мировых эпидемиологических данных демонстрирует увеличение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в два раза за последние 50 лет [24, 44].

Установление псориаза тяжелого течения требует назначение эффективного лечения с благоприятным профилем безопасности уже с детского возраста и на длительный срок, поскольку наступление ремиссии не гарантирует ее сохранение после отмены лечения [135]. В настоящее время такой терапией являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применение которых позволяет добиться значимого снижения тяжести течения заболевания с достижением полного очищения кожи в большей половине случаев, а также снизить риск развития коморбидных патологий [8, 9, 11]. Однако, назначение любого из биологических агентов сопровождается постепенной потерей его эффективности, что приводит к возникновению необходимости замены препарата со временем [90]. Более того, каждая последующая смена биологического препарата также ведет к снижению средней ожидаемой продолжительности лечения и имеет более

высокий риск отмены, увеличивающийся пропорционально количеству линий терапии [4, 5].

В результате перед специалистом стоит проблема оптимального выбора ГИБП в качестве первой и последующих линий терапии в каждом конкретном случае для достижения высокой эффективности и продолжительности получения биологического лечения. Причем этот выбор должен основываться на анализе всех имеющихся данных о состоянии здоровья пациента, а также различных внутренних и внешних факторах риска, влияющих на указанные параметры терапии [3]. Нерациональный подбор биологического препарата приведет к его недостаточной эффективности и ранней отмене, что не только усугубит течение заболевания и ухудшит прогноз последующего биологического лечения, но и приведет к неблагоприятным социально-экономическим последствиям, связанным с затратами на инициацию следующей линии терапии.

Таким образом, для определения продолжительности получения пациентом генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) было установлено понятие «выживаемость», которое представляет собой комплексный показатель эффективности и безопасности ГИБТ в условиях широкой клинической практики. Выживаемость терапии чаще всего принимают за временной отрезок с начальной точкой в виде инициации биологического препарата и конечной – его отмены, наступившей в результате различных причин: отсутствия эффекта на индукционный курс терапии (первичная неэффективность), уменьшения эффективности препарата в течение времени (вторичная неэффективность), прииндивидуальной непереносимости компонентов лекарственного средства и развитии серьезных нежелательных явлений [6, 108].

Именно благодаря изучению показателя выживаемости и выявлению всевозможных предикторов неэффективности биологической терапии становится возможным обеспечить долгосрочное и более эффективное

лечение за счет правильного планирования и прогнозирования отдаленных исходов, что подчеркивает актуальность и значимость темы диссертационной работы.

Степень разработанности темы

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют официальные алгоритмы, унифицированные протоколы и клинические рекомендации по терапевтической тактике в отношении выбора и переключения биологических агентов у детей, страдающих псориазом [3, 7]. Отечественная и зарубежная научная литература содержит очень ограниченные данные, касающиеся выживаемости биологической терапии при псориазе у детей, многие из этих сведений противоречивы и имеют низкую доказательную базу, нуждающуюся как в проведении подтверждающих исследований, так и расширении уже имеющихся данных [4, 115]. Также недостаточно изучен характер оказываемого на показатель выживаемости влияния различных внутренних и внешних факторов риска, в том числе предшествующей небиологической терапии и коморбидных патологий [3, 115]. В связи с чем чрезвычайно значима и актуальна разработка алгоритмов назначения и смены биологических препаратов в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования:

1. Оценить и провести сравнительный анализ эффективности терапии псориаза у детей генно-инженерными биологическими препаратами: этанерцептом, адалимумабом, устекинумабом, секукинумабом.
2. Провести сравнительный анализ длительности сохранения эффективности проводимой генно-инженерной биологической терапии псориаза ингибиторами TNF-a, IL-12/23 и IL-17A в детском возрасте.
3. Установить роль достижения пациентами индикаторного показателя PASI 90 в выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей.
4. Определить влияние индекса массы тела на выживаемость и эффективность генно-инженерной биологической терапии у детей с псориазом.
5. Определить влияние сопутствующей небиологической терапии на выживаемость и эффективность проводимой генно-инженерной биологической терапии у детей с псориазом.
6. Установить роль предшествующего биологического лечения на выживаемость последующей линии биологической терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом.
7. Провести многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для определения значимых факторов риска, влияющих на продолжительность получаемой биологической терапии пациентами детского возраста.

Научная новизна

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

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

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

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

Впервые у пациентов с псориазом детского возраста установлено, что при отмене предшествующей генно-инженерной биологической терапии вследствие первичной неэффективности наблюдается выраженное снижение выживаемости и уменьшение доли пациентов, достигающих улучшения индикаторного показателя PASI 90, на фоне проведения следующей линии биологического лечения (за исключением случаев последующего использования секукинумаба), что подчеркивает важность назначения оптимального биологического препарата в качестве первой линии терапии.

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

Теоретическая и практическая значимость

В ходе проведения исследования научно обоснована необходимость рационального подбора генно-инженерной биологической терапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента с целью достижения высокой, долгосрочной эффективности и выживаемости биологического лечения.

Определены нежелательные варианты переключения генно-инженерных биологических препаратов, влияние на эффективность и выживаемость биологической терапии коморбидностей, сопутствующей и предшествующей «классической» системной терапии псориаза у детей.

Установлено, что у пациентов детского возраста наличие отягощенного семейного анамнеза по псориазу зачастую сопровождается отсроченным назначением генно-инженерной биологической терапии (68,8% случаев) и ассоциировано с меньшей эффективностью и ожидаемой продолжительностью получения биологического лечения.

Доказана необходимость раннего назначения биологической терапии, минуя длительное лечение небиологическими иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклоспорин) с недостаточной эффективностью,

которые, наряду с отсроченным назначением биологического лечения (>2 лет с установления диагноза) могут значимо снизить выживаемость генно-инженерной биологической терапии.

Практическая значимость состоит в разработке рекомендаций по выбору оптимального биологического агента в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента детского возраста с псориазом. Данные рекомендации могут быть использованы для принятия ключевых решений в широкой клинической практике, а также для формирования новых терапевтических стратегий, стандартизированных рекомендаций и оптимизации имеющихся алгоритмов назначения/смены генно-инженерных биологических препаратов.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных научных данных отечественной и зарубежной литературы, касающихся проблемы выживаемости и эффективности биологической терапии при лечении псориаза у детей. Работа выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного обсервационного исследования с соблюдением принципов доказательной медицины и использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Всего в исследование было отобрано 430 случаев получения биологической терапии у 242 пациентов возрастом от 5 до 18 лет, страдающих вульгарным псориазом, из них 314 случаев было установлено в ходе ретроспективной части исследования, а 116 – в ходе проспективного наблюдения.

Тяжесть клинических проявлений вульгарного псориаза оценивалась с помощью расчета индекса PASI, согласно установленным нормам [19, 49]. Эффективность терапии устанавливалась с помощью расчета уменьшения первоначального значения индекса PASI на 50%, 75%, 90% и 100% [100, 128]. Показатель выживаемости биологической терапии измерялся в месяцах

и определялся как промежуток времени от инициации биологической терапии (первое введение препарата) до ее прекращения по той или иной причине: первичная неэффективность, развитие эффекта «ускользания» или наступление серьезного нежелательного явления. Обострение псориаза фиксировалось при изменении индекса PASI, значения которого увеличились до ≥50% от его исходного значения, установленного на момент инициации терапии, после ранее установленного улучшения [105, 106]. Развитие рецидива псориаза также дополнительно определялось путем оценки выраженности проявлений основных клинических признаков кожного патологического процесса с помощью специальной шкалы PGA (Physician Global Assessment, общая оценка состояния пациента врачом) в соответствии с установленными нормами [83]. Первичная неэффективность проводимой ГИБТ устанавливалась при недостижении пациентом показателя индекса PASI 50 в течение 12 недель лечения и в большинстве случаев сопровождалось заменой биологических препаратов, за исключением единичных случаев применения ингибиторов TNF-a, для которых при пограничном значении показателя индекса PASI 40-49 к 12 неделе лечения рассматривалась возможность назначения курса физиотерапевтического лечения (ФТЛ) или метотрексата. Процедуры комплексного обследования, стационарного ведения и лечения пациентов, а также диагностики коморбидных заболеваний проводились в соответствии с международными нормативными и регламентирующими документами [1, 7, 132].

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Наиболее высокая долгосрочная эффективность и выживаемость биологической терапии наблюдается у бионаивных пациентов, без отягощенного семейного анамнеза в случае раннего назначения (<2 лет с установления диагноза) секукинумаба или устекинумаба.
2. Статистически значимое отрицательное влияние на показатели эффективности и выживаемости биологической терапии оказывает

увеличение индекса массы тела (ожирение II и III степени), отсроченное назначение ГИБП, наличие у пациента коморбидных патологий, предшествующая длительная терапия (>6 месяцев) метотрексатом или циклоспорином.

3. Совместное назначение метотрексата с ингибиторами TNF-аувеличивает эффективность и выживаемость, однако не оказывает влияния на соответствующие показатели при терапии ингибиторами IL-17 или IL-12/23. Сопутствующее назначение циклоспорина во всех случаях ассоциировано со снижением выживаемости биологической терапии.
4. Назначение метотрексата или курса физиотерапевтического лечения временно повышают эффективность ингибиторов TNF-а при их недостаточном действии, однако их влияние на выживаемость терапии отсутствует или незначительно, что в ряде случаев ухудшает течение заболевания и ведет к выраженному снижению выживаемости следующей линии биологической терапии по причине длительного получения неэффективного биологического лечения.
5. Важное значение имеет подбор следующей линии биологической терапии в зависимости от ранее используемого биологического препарата: выраженное снижение выживаемости наблюдается при переключении устекинумаба на секукинумаб и адалимумаба на этанерцепт.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность

Результаты исследования и сформированные практические рекомендации используются в клинической практике НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» города Казань, государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница», детском отделении ГБУЗ

«Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, педиатрическом отделении ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» города Краснодар.

Также результаты были внедрены в лекционный курс и учебный процесс на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования

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

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках проведения следующих научно-практических мероприятий: Научно-практическая конференция дерматологов и педиатров Краснодарского края «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (Краснодар, 2020 г), Первый съезд детских врачей Московской области с международным участием

(Москва,2020 г), I научно-практическая конференция «Псориаз в детском возрасте» (Москва, 2021 г), XXIII Конгресс педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" (Москва, 2021 г), XXI-XXII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021, 2022гг), I Научно-практическая конференция дерматовенерологов и педиатров Республики Татарстан: «Актуальные вопросы детской дерматологии» (Казань, 2021 г), VII ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2021 г), III Съезд детских врачей Московской области с международным участием «Инновации в педиатрии: междисциплинарное сотрудничество» (Москва,2022 г), II конференция InteDeCo-2022 «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 2022 г).

Публикации результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, 7 из них - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в базе цитирования SCOPUS.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в активном и непосредственном участии во всех этапах исследования: анализе отечественных и зарубежных научных источников литературы по теме диссертации, постановке цели и задач научной работы, подготовке и написании обзора литературы, составлении плана и дизайна исследования, автором проведена непосредственная клиническая работа с пациентами, включающая обследование и лечение, формировании базы данных с последующим анализом, обработкой и интерпретацией полученных статистических данных, на основании которых

были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, а также в подготовке и написании научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и современные эпидемиологические данные

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы, которое возникает, как правило, у предрасположенных лиц [66]. Представляя собой системное воспалительное заболевание, псориаз поражает не только кожу и ее придатки, но и вовлекает в патологический процесс другие органы и ткани, что связано с повышенной частотой развития множества коморбидных заболеваний, значительно снижающих качество жизни и влияющих на тяжесть течения болезни [10, 111].

Псориазом страдает в среднем до 8,5% взрослого и приблизительно 2% детского населения всего земного шара [34]. При этом в трети всех случаев псориаз манифестирует именно в детском и подростковом возрасте [73]. Кроме того, проведенный анализ мировых эпидемиологических данных демонстрирует увеличение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в два раза за последние 50 лет [24, 44, 133]. Стоит отметить, что уровень заболеваемости псориазом между странами очень разнится, связано это как с определенными генетическими различиями популяций, так и с действием внешних, в том числе климатических, факторов окружающей среды [64]. При этом показатели заболеваемости выше в странах с более низкой средней температурой в течение года, тогда как в странах с тропическим климатом псориаз встречается гораздо реже [93]. В отличие от европейских стран, в Азии псориаз в детском возрасте встречается значительно реже [41, 54]. Дебют заболевания чаще всего регистрируется в возрасте до 16 лет (31,5% от всех случаев), наблюдается с одинаковой частотой у обоих полов, более ранняя манифестация заболевания отмечается при наличии отягощенного семейного анамнеза по псориазу [81, 120, 145]. Чаще всего у детей по аналогии со взрослыми встречается бляшечная форма вульгарного псориаза, на ее долю приходится приблизительно до 70%

случаев, второй по частоте встречаемости выступает каплевидная форма, которая является более характерной для детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами, также данная форма, как правило, ассоциированна с наличием у индивида хронической персистирующей стрептококковой инфекции [69]. Более редкими клиническими формами являются пустулезный псориаз и псориатическая эритродермия, составляющие в среднем 13% и 8% случаев [80, 125].

1.2. Актуальные сведения о патогенезе вульгарного псориаза у детей

В последние три десятилетия патогенетическая модель псориаза была пересмотрена в соответствии с более широким и глубоким пониманием иммунных механизмов, ведущих к развитию клинических проявлений заболевания. В настоящее время известно, что в основе патогенеза псориаза лежит наличие стойкого воспалительного процесса, который приводит к неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и нарушению процесса их дифференцировки. Доказанным фактом является нарушение врожденного и приобретенного звеньев иммунитета за счет дисрегуляции эндогенных сигналов опасности, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в совокупности приводит к сложному взаимодействию нескольких типов клеток, вовлеченных в патологический процесс [84]. Взаимосвязь между врожденной и адаптивной звеньями иммунной системы при псориазе сложна. Все больше доказательств свидетельствуют о том, что у пациентов со стабильным и легким течением псориаза превалируют механизмы адаптивного иммунитета, в то время как врожденные механизмы более выражены у пациентов с тяжелыми формами псориаза и коморбидными состояниями [121].

Иммунопатогенез псориаза сложен и многогранен, многие его аспекты все еще до конца не раскрыты. Большинство исследователей указывают на ведущую роль Т-клеточного звена иммунитета, а также провоспалительных

цитокинов TNF-a, IL-1, IL-8, IL-17, IL-23 и IL-36, формирующих аберрантный иммунный ответ, приводящий к появлению типичной клинической картины болезни [31, 38, 96]. Ключевыми цитокинами в патогенезе псориаза признаны IL-17 и IL-23, образующие так называемую «IL-23/Th-17 сигнальную ось». IL-23 принимает участие в терминальной дифференцировке, активации и выживаемости клеток Th17, Th22 в псориатических поражениях. Увеличение уровня экспрессии IL-23 может способствовать аномальному распознаванию кожных антигенов при псориазе и стимуляции кератиноцитов к выработке «сигналов опасности» (антимикробных пептидов), провоспалительных цитокинов (в том числе TNF-a) и поддержанию патологического процесса [16, 86]. IL-22 и IL-17 вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки клеток кожи, что приводит к развитию гиперплазии эпидермиса, агранулеза и гиперпаракератоза [36, 50]. Другой основной функцией IL-17 является привлечение субпопуляций лейкоцитов в псориатические поражения. IL-17 вместе с IL-22 стимулируют кератиноциты экспрессировать антимикробные пептиды и хемокины, что приводит к рекрутированию в кожу нейтрофилов и макрофагов. К тому же IL-17, действуя в синергизме с TNF-a, усиливает индуцированную IL-17 транскрипцию нескольких провоспалительных генов (TNF-α, IL-1β, IL-36γ, IL-6 и IL-8), которые также рекрутируют нейтрофилы и другие иммунные клетки в кожу; способствуют пролиферации и дифференцировке клеток Th17 в коже и дренирующих лимфатических узлах; а также препятствуют процессам терминальной дифференцировки и ороговения эпидермиса [58, 68]. Интересно, что преобладающими клетками в коже, продуцирующими один из основных патогенных при псориазе цитокинов – IL-17, являются нейтрофилы и тучные клетки, плотность которых в псориатических поражениях намного больше, чем IL-17+ Т-клеток [91]. Факт того, что IL-17 секретируется не только Т-хелперами 17 типа, но также цитотоксическими Т-клетками и некоторыми клетками врожденной иммунной системы, включая нейтрофильные гранулоциты, еще раз

подчеркивает тесную связь врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе [124]. В свою очередь, TNF-α, секретирующийся кератиноцитами, также участвует в активации Т-клеток, индуцирует экспрессию С-реактивного белка, IL-1, IL-6, IL-8 и различных хемокинов, он также способствует высвобождению IL-23 дендритными клетками и, как было отмечено ранее, усиливает действие IL-17 [96, 130]. Таким образом, формируется петля положительной обратной связи, которую во многих случаях очень трудно «разорвать» с помощью методов «классической терапии».

Следует отметить, что в области пораженной кожи у детей с псориазом наблюдается более высокий уровень Т-клеток, продуцирующих IL-22, и относительно меньшее количество Т-клеток, продуцирующих IL-17, по сравнению со взрослыми, страдающими псориазом [33, 78]. Также у детей с псориазом значительно повышены уровни экспрессии TNF-a и меньше уровни IL-17 по сравнению со взрослыми пациентами с псориазом, независимо от продолжительности заболевания [77]. Кроме того, продемонстрировано, что увеличение количества Th17- и регуляторных Т-клеток в периферической крови положительно коррелирует с тяжестью заболевания у детей [144]. Подобные иммунофенотипические данные при псориазе у детей крайне важны, поскольку могут дать ответ на вопрос, почему псориаз взрослых по своим клиническим проявлениям отличается от детского, а также являются полезнымив определениинаиболее эффективной таргетной терапии у данной возрастной группы пациентов.

Отдельного внимания заслуживает проблема формирования так называемого «молекулярного рубца». Широко известно, что на фоне успешно проведенной терапии псориатические высыпания полностью регрессируют, не оставляя после себя каких-либо видимых следов, однако, через некоторое время после прекращения лечения высыпания появляются снова на тех же участках кожи, порой имея тенденцию к распространению по

всему кожному покрову. Интересно, что у некоторых пациентов высыпания появляются только на определенных, предрасположенных участках, такие поражения, как правило, носят ограниченный характер [22]. Подобная тенденция рецидива псориатических высыпаний на прежних местах правомерна для большинства случаев типичного течения вульгарного псориаза. В попытках объяснить данный феномен появился ряд исследований, изучающих возможные изменения на клеточном и молекулярном уровнях в ранее пораженной псориазом коже, которые могли бы способствовать повторному возникновению псориаза. Появился термин «молекулярный рубец», который используется для обозначения генов остаточной болезни, в том числе с сохранившейся патологической экспрессией провоспалительных цитокинов. В рамках данного термина считается, что эти гены подавлены менее чем на 75% на фоне проводимого лечения по сравнению с исходным уровнем. В настоящее время в области бывших высыпаний выявлено примерно 250 генных продуктов, которые не до конца нормализуются после лечения и представляют собой снову данного феномена. Эти транскрипты могут быть сгруппированы в гены, связанные как с воспалительным процессом, так и со структурными элементами кожи [129]. При этом различные исследования показали, что молекулярные отпечатки псориаза не исчезают полностью даже на фоне проведения эффективного таргетного лечения в виде биологической терапии ингибиторами IL-17 и IL-12/23, однако, именно эти методы воздействия оказывают наибольшее влияние, позволяя добиться стабильной иммунологической среды и нормализации работы большинства затронутых генов и продуктов их патологической экспрессии в случае раннего назначения ГИБТ [22, 29].

Более того, предполагается, что ключом к разгадке данного явления могут служить остаточные уровни провоспалительных цитокинов и сохраняющиеся в коже резидентные Т-клетки памяти (TRM) [29, 52, 101].

Последние формируются из наивных Т-клеток в результате адаптивного иммунного ответа и хранят информацию о представленном ранее антигене (молекулах собственной генетической информации, полученных из поврежденных в результате травмы или воспалительного процесса кератиноцитов), обеспечивая в последующем «первую линию» иммунного ответа [138]. Интересным фактом является то, что кожа человека содержит примерно 20 миллиардов Т-клеток – это вдвое больше, чем в системном кровотоке, при этом более половины этих клеток демонстрируют фенотип TRM, которые длительное время находятся в барьерных (периферических) тканях: кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, репродуктивная система [32]. Было доказано, что IL-17A-, IL-22- и IFN-γ-продуцирующие TRM не только являются основным фактором пожизненной персистенции псориаза, но и принимают непосредственное участие в развитии обострения заболевания при их активации из «спящего» режима клетками врожденного иммунитета (например, клетками Лангерганса, продуцирующими IL-23) или остаточными уровнями провоспалительных цитокинов в коже [13, 22, 138].

Лечение биологическими препаратами, нацеленными на IL-17A, приводит к уменьшению количества IL-17A-продуцирующих TRM в коже с псориатическими высыпаниями, но мало влияет на другие Т-клетки памяти, в том числе на IL-17A-продуцирующие TRM в здоровой коже [51]. В случае же лечения ингибиторами TNF-a IL-17A- и IL-22-продуцирующие TRM остаются в псориатических высыпаниях в течение шести лет после начала терапии [30].

Эти наблюдения могут объяснить вышеупомянутую возможность распространения псориаза по всему кожному покрову и недостаточную эффективность биологической терапии в нормализации состояния кожи и ликвидации «молекулярного рубца».

1.3. Роль комобидных патологий при псориазе в детском возрасте

Все чаще в детской дерматологической практике наблюдаются клинические ситуации, когда течение псориаза осложняется присоединением различных коморбидных патологий, ведущих к увеличению степени тяжести и бремени заболевания, а также к еще большему снижению качества жизни [134]. Так на фоне вульгарного псориаза по сравнению со здоровой популяцией имеется в 4 раза больший риск развития ожирения, в 3 раза выше риск установления диагноза метаболического синдрома и сахарного диабета, в 2,5 раза выше риск появления болезни Крона [60]. Приблизительно в 30% случаев отмечается развитие псориатического артрита, в 60% – пациенты страдают от различных психических расстройств: по сравнению с общей популяцией у больных псориазом в 9 раз выше развитие тревожности и в 6 раз выше риск установления диагноза «депрессия», что особенно актуально для больных подросткового возраста, страдающих в некоторых случаях больше от стигматизации и социальной дезадаптации, чем от проявлений основного заболевания [60, 74]. Развитие коморбидных заболеваний напрямую связано с наличием хронического системного воспаления и общих с псориазом патогенетических путей, при этом основными цитокинами все также выступают IL-17 и IL-23, образующие «IL-23/Th-17 сигнальную ось», IL-22 и TNF-a [20].

Интересно, что в отличие от взрослых, у детей псориатический артрит обычно проявляется на 2-3 года раньше кожных проявлений псориаза [109]. Что в ряде случаев (особенно при отсутствии отягощенного семейного анамнеза и каких-либо клинических проявлений псориаза) затрудняет своевременную диагностику данного подтипа заболевания, это, в свою очередь, приводит к отсроченному лечению и может привести к инвалидизации ребенка. Определено 2 возрастных пика начала псориатического артрита – в раннем детском возрасте (2-3 года жизни) и в раннем подростковом периоде (к 12 годам): в первом случае пациенты чаще

являются представителями женского пола, имеют дактилит и полиартрит, с помощью лабораторной диагностики можно выявить повышение типичных воспалительных биомаркеров и положительный результат на антитела к ядерным антигенам, тогда как для второго пика заболевания более характерно наличие энтезита, персистирующий олигоартрит и поражение аксиальных суставов [126, 127]. Вместе с суставным синдромом в 40% случаях отмечается поражение ногтевых пластин, характерные для псориаза [126]. В лечении псориатического артрита на начальных стадиях (дактилит) в основном используются синтетические базизисные противовоспалительные и болезнь-модифицирующие препараты (чаще всего метотрексат, циклоспорин и сульфасалазин), но в случаях наличия признаков активного энтезита рекомендовано незамедлительное назначение ГИБП, особенно при неэффективности ранее проводимой противовоспалительной терапии: наиболее предпочтительными биологическими агентами выступают ингибиторы TNF-a или ингибиторы IL-17 [85].

Развитие у больных с псориазом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) больше представлено болезнью Крона, чем неспецифическим язвенным колитом [88]. В большинстве случаев тяжесть псориаза на фоне ВЗК варьирует от легкого до среднетяжелого течения, однако встречаются и случаи распространенных, плохо поддающихся лечению псориатических высыпаний [46, 92]. Интересно, что у пациентов с ВЗК чаще всего отмечается наличие отягощенного по псориазу семейного анамнеза [65]. В основе ВЗК лежит нарушение функциональной целостности и повышению проницаемости кишечного барьера, что может провоцироваться действием провоспалительных цитокинов, синтезирующихся и поступающих в ситсемный кровоток на фоне псориаза [56, 97]. Нарушение проницаемости и функции клеток кишечного барьера способствует проникновению через кишечную стенку антигенов, их взаимодействию с имунными клетками и рецепторами на их поверхности,

что приводит к дополнительной активации иммунной системы, развитию и длительному сохранению локального воспалительного процесса [67]. В лечении ВЗК, в том числе болезни Крона, успешно используется метотрексат, сульфасалазин и биологические препараты, особенно показаны ингибиторы TNF-a (адалимумаб и инфликсимаб, но не этанерцепт), демонстрирующие высокую эффективность [17, 103]. Ингибиторы IL-17 оказались неэффективными и даже способны усугубить течение ВЗК, что требует их аккуратного применения с проведением скрининга пациента на ВЗК перед инициацией данной группы ГИБП [71]. Тем не менее, стоит помнить о «парадоксальных» реакциях, возникающих на фоне терапии ингибиторами TNF-a, что заключается в развитии ВЗК или псориаза de novo при использовании данной группой ГИБП в лечении одной из указанных патологий в результате сложных механизмов дисбаланса цитокинов с повышенной экспрессией интерферона I типа и активацией дендритных клеток, играющих немаловажную роль в развитии обеих патологий [107]. Частота «парадоксальных» реакций варьирует от 2 до 10% случаев назначения ингибиторов TNF-a, приблизительно в 20% наблюдений таким пациентам требуется отмена спровоцировавшего данный феномен ГИБП, что приводит к проблеме выбора следующей линии биологической терапии [89]. Расширение официальных показаний для устекинумаба (ингибитор IL-12/23) предоставило возможность применения данного ГИБП при ВЗК, что отчасти позволило решить данную проблему, однако вопросы по долгосрочной эффективности и ожидаемой продолжительности получения препарата до сих пор активно изучаются [118, 140].

Дислипидемия, ожирение, развитие неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-ого типа и метаболического синдрома также являются немаловажными коморбидными патологиями, ухудшающими течение псориаза и прогноз для жизни пациента [62]. Известно, что у детей, страдающих ожирением, чаще наблюдается

тяжелое, распространенное течение заболевания, которое связано с более высокой экспрессией провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-22 и IL-23) по сравнению с пациентами, у которых ростовесовые показатели находятся в пределах нормы [42]. Хроническое состояние воспаления, по всей видимости, является центральным механизмом, лежащим в основе патофизиологии инсулинорезистентности, висцерального ожирения, гипертензии и дислипидемии в детском возрасте [42]. Данное состояние у детей может привести к высокому риску развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта и других патологий сердечно-сосудистой системы, сокращающих продолжительность жизни, уже во взрослом возрасте, такой феномен получил название «псориатический марш» [23]. Поэтому, начиная с детского возраста пациенты, страдающие псориазом, должны подвергаться скринингу в отношении наличия у них признаков метаболического синдрома и сердечно-сосудистых патологий, а также при необходимости модифицировать образ жизни с целью профилактики и снижения факторов риска развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [117]. Кроме того, крайне важным является своевременное назначение эффективного лечения псориаза, как основной причины хронического системного воспаления: с данной целью используются ГИБП, позволяющие снизить риск развития коморбидных патологий, уменьшить инсулинорезистентность и, в части случаев, нормализовать липидный профиль, а вместе с этим уменьшить риск отдаленных последствий – сердечно-сосудистых событий во взрослом возрасте [25, 28, 142].

Становится очевидным, что ввиду значительного влияния коморбидных патологий на состояние общего здоровья, ухудшения отдаленных прогнозов и качества жизни их скрининг должен проводиться с момента установления диагноза «псориаз». Определенно, подобные проявления болезни приводят к росту случаев тяжелых, инвалидизирующих форм основного заболевания, зачастую плохо поддающихся лечению

стандартными методами терапиии требующих назначение более современного лечения, в роли которого выступают ГИБП [119].

1.4. Преимущества и риски назначения генно-инженерной биологической терапии псориаза у детей

Учитывая вышеуказанные аспекты патогенетических процессов, лежащих в основе псориаза у детей, основными мишенями для воздействия ГИБП в настоящее время являются следующие провоспалительные цитокины: TNF-a, IL12/23 и IL-17 [131]. В Российской Федерации (РФ) на момент написания данной работы официально разрешены и наиболее доступны для лечения пациентов детского возраста, страдающих псориазом, следующие биологические агенты: этанерцепт (разрешен с 6 лет) и адалимумаб (разрешен с 4 лет), являющиея представителями группы ингибиторов TNF-a, устекинумаб (разрешен с 6 лет) – ингибитор IL12/23 и секукинумаб (разрешен с 6-летнего возраста) – ингибитор IL-17A.

Для каждого из этих препаратов были проведены рандомизированные клинические исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность их применения в лечении псориаза у детей [110, 113, 116]. С появлением данных ГИБП в детской дерматологической практике появилась возможность добиться выраженного клинического улучшения более чем у половины пациентов, страдающих псориазом среднетяжелого и тяжелого течения (в том числе при эритродермической форме заболевания), которые ранее не отвечали на стандартные методы терапии в виде наружного лечения в комбинации с фототерапией UVB 311 нм и/или системными небиологическими препаратами (метотрексат, циклоспорин, ацитретин). Кроме того, было доказано, что ГИБП являются более эффективным и безопасным решением в лечении псориаза детского возраста по сравнению с классическими иммуносупрессантами: метотрексатом и циклоспорином [53]. Назначение ГИБТ позволило достичь значительного снижения

распространенности и тяжести псориаза, вплоть до полного очищения кожного покрова от патологических высыпаний с длительным поддержанием терапевтического ответа, сопровождающегося значительным повышением качества жизни, что особенно важно для пациентов детского и подросткового возраста [37, 75, 82]. Помимо этого, в отличие от традиционной системной терапии биологические препараты способны модифицировать течение болезни и снизить риск развития коморбидных патологий в долгосрочной перспективе [5, 55, 141].

Так, этанерцепт демонстрировал хорошую долгосрочную эффективность у детей: в течение 5 лет использования наблюдались стойкие значения показателя индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI): PASI 75 сохранялсяу 60-70% пациентов, а PASI 90 у 30-40% [112]. Согласно исследованиям по безопасности и эффективности адалимумаба у детей от 4 до 18 лет с тяжелым течением вульгарного псориаза достижение к 16 неделе лечения PASI 75 наблюдалось у 57,9% пациентов, PASI 90 отмечалось у 29% пациентов, а 18% достигли полного очищения кожи (PASI 100) [114]. В ходе проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III «CADMUS», которое оценивало безопасность и эффективность стандартной дозировки устекинумаба у подростков возрастом от 12 до 17 лет со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, было установлено, что к 12 неделе терапии пациенты достигали показателя PASI 75 в 80,6% случаев, а PASI 90 получилось добиться у 61,1% исследуемых, при этом максимальная эффективность устекинумаба сохранялась вплоть до 52 недели наблюдения [82]. Результаты недавнего открытого многоцентрового исследования III фазы устекинумаба в лечении детей, страдающих среднетяжелым и тяжелым псориазом в возрасте от 6 до 11 лет – CADMUS Junior продемоснтрировали, что к 12-й неделе лечения достижение показателя PASI 75 отмечалось у 84,1% пациентов, а PASI 90 – у

63,6 %, что было статистически значимо выше в сравнении с данными указанного выше исследования эффективности устекинумаба за этот же период наблюдения у подростков в возрасте 12-17 лет (CADMUS). Данное утверждение также было справедливо в отношении наблюдений, полученных к 52 неделе терапии: у пациентов 6-11 лет показатель PASI 75 был достигнут в 87,8% случаев, а PASI 90 — в 70,7% [116]. Проведение открытого, рандомизированного, многоцентрового исследования 3 фазы по оценке эффективности и безопасности секукинумаба у детей от 6 до 18 лет, страдающих бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, позволило определить, что к 16 неделе терапии низкими дозами секукинумаба 93% пациентов могут добиться показателя индекса PASI 75, а получение высоких доз демонстрирует достижение показателя PASI 75 у 91% пациентов. Тогда как показатель индекса PASI 90 наблюдался у 83% и 79%, а индекс PASI 100 – у 62% и 55% соответственно (при массе тела <25 кг – низкая и высокая дозы составляли 75 мг; от ≥25 до <50 кг – низкая доза равнялась 75 мг, а высокая – 150 мг; при ≥50 кг – низкая доза была равна 150 мг, а высокая – 300 мг) [95].

Несмотря на высокую эффективность биологической терапии, существуют и множественные риски развития нежелательных явлений (НЯ), особенно при назначении ингибиторов цитокинов, которые необходимы для нормального функционирования иммунной системы, в частности, участвуют в обеспечении противоопухолевой и противоинфекционной защите организма [75]. Так, применение ингибиторов TNF-α ассоциировано с высокой частотой развития инфекций верхних дыхательных путей и реактивацией латентного туберкулеза, вместе с этим также была предположена связь с увеличением случаев развития злокачественных новообразований на фоне терапии данной группой ГИБП [87, 98, 99]. Однако, риски развития малигнизации, как правило, незначительны, а

причинно-следственная связь с применяемым ГИБП во многих случаях расценивалась как «сомнительная» или вовсе не была установлена [40, 102].

Чаще всего в клинической практике при применении ГИБП встречается развитие инфекционных осложнений или реакции в месте инъекции, например, во время применения этанерцепта у детей возрастом от 4 до 17 лет в течение 5 лет НЯ были зарегистрированы у 89% пациентов, при этом первое место занимали инфекции верхних дыхательных путей (37,6% наблюдений), второе место среди всех НЯ было за развитием ринофарингита (26%), а третье место пришлось на появление головной боли (21,5%). Из серьезных НЯ только одно (целлюлит) было признано связанным с лечением этанерцептом, тогда как случаев развития оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований за этот срок наблюдения у детей зарегистрировано не было [112]. Применение адалимумаба также чаще всего сопровождается развитием НЯ в виде патологий инфекционной природы – приблизительно в 45% случаев, среди которых не было зарегистрировано тяжелых/серьезных инфекций. 11% пациентов на фоне лечения адалимумабом отмечали развитие реакций в месте введения препарата (эритема, боль, воспаление, уплотнение, зуд и отек), однако, развития серьезных НЯ по типу оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований также не было зарегистрировано [114]. В противоположность этому анализ многоцентрового продольного регистра пациентов с псориазом «PSOLAR» продемонстрировал, что имеется более высокий риск развития серьезных инфекций: 1,97 на 100 пациенто-лет для адалимумаба, чем при назначении метотрексата (1,28), а также других ГИБП, таких как устекинумаб (0,83) и этанерцепт (1,47) [72, 122]. В ходе применения устекинумаба к 60 неделе лечения инфекционные осложнения встречались приблизительно в 70% случаев, а развитие 1 или более серьезных НЯ отмечалось в среднем в 7% наблюдений, при этом 2% из них приходилось на развитие тяжелых инфекционных осложнений. В

большинстве случаев устанавливался назофарингит (34,5%), инфекции верхних дыхательных путей (12,7%) и фарингит (8,2%). Из проведенных 508 подкожных введений устекинумаба только одно сопровождалось развитием реакции в месте инъекции. Ни у одного пациента за данный продолжительный период наблюдения (60 недель) не было выявлено случаев развития злокачественных новообразований [76, 82]. Секукинумаб в течение 24 недель его непрерывного использования демонстрировал развитие инфекционных патологий приблизительно в 39% случаев, наиболее частыми из которых были назофарингиты (12%) и инфекции верхних дыхательных путей (4%), сопровождающиеся в 4% наблюдений нейтропенией. Летальных случаев или отмены ГИБП в результате возникновения серьезных НЯ зафиксировано не было [95]. Также была установлена сильная положительная связь применения секукинумаба с частыми рецидивами простого герпеса и возникновением кандидозной инфекции слизистой рта [35, 47].

Стоит отметить, что назначение каждого из перечисленных выше биологических препаратов имеет ряд особенностей и зависит от множества факторов, начиная от возрастных ограничений и заканчивая влиянием на имеющиеся у ребенка коморбидные и сопутствующие заболевания. Одним из известных примеров является возможное усугубление течения ранее не установленных воспалительных заболеваний кишечника на фоне терапии ГИБП из группы ингибиторов IL-17 [71]. Другим нежелательным назначением ГИБП является применение этанерцепта у лиц с установленным диагнозом «увеит» [123]. Определенная настороженность должна сохраняться при назначени иингибиторов TNF-a на фоне имеющейся у пациента сердечной недостаточности и заболеваний печени, также данная группа ГИБП противопоказана при демиелинизирующих патологиях [15, 21, 45]. Наличие неактивной стадии вирусного гепатита В или латентной туберкулезной инфекции также исключает применение ингибиторовTNF-a,

более предпочтительными биологическими агентами в такой ситуации выступают ингибиторы IL-17 и IL-12/23 [26, 27].

В целом рассматриваемые ГИБП демонстрируют хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности в детской дерматологической практике, а также дают основание утверждать, что польза их применения значительно превышает возможные риски. Однако, вместе с этим сохраняется необходимость в комплексном скрининге состояния здоровья пациента перед проведением инициации биологических агентов и последующем постоянном мониторинге с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности биологической терапии в каждом конкретном случае с проведением при необходимости своевременной замены ГИБП [3].

1.5. Важность и перспективы изучения показателя выживаемости генно-инженерной биологической терапии у детей

Учитывая раннюю манифестацию заболевания, высокий риск развития коморбидных состояний за счет хронического системного воспаления и необходимость обеспечения длительного, а главное, эффективного лечения с благоприятным профилем безопасности, перед клиницистом встает ряд важных вопросов, касающихся определения тактики ведения пациентов детского возраста и наиболее предпочтительного метода лечения, включая выбор конкретного биологического препарата в качестве первой линии терапии, в зависимости от имеющихся индивидуальных особенностей и клинических данных.

Несмотря на растущую проблему выбора и замены ГИБП у детей в настоящее время существует лишь ограниченное число исследований, сравнивающих эффективность, профиль безопасности и продолжительность ожидаемого лечения различными ГИБП в педиатрической популяции, а также отсутствуют какие-либо стандартизированные алгоритмы, что затрудняет принятие решений о том, какой биологический агент

использовать в той или иной клинической ситуации. Поэтому выбор наиболее предпочтительного биологического препарата в качестве первой линии терапии для детей до сих пор является сложной задачей, поскольку должен основываться на множестве индивидуальных факторов пациента, анализ и учет которых позволит обеспечить высокую продолжительность получения терапии с сохранением ее долгосрочной эффективности и низким риском развития НЯ [59]. Кроме того, даже при высокой эффективности ГИБП, приблизительно одна треть пациентов не реагирует на биологическую терапию или теряет первоначальную чувствительность к препаратам в течение времени по причине выработки нейтрализующих антител, ингибирующих эффекты биологического препарата, тем самым приводя к подавлению терапевтического действия и снижению эффективности («эффект ускользания») или развитию НЯ, что в конечном итоге требует проведения замены биологического агента, выбор которого в качестве следующей линии терапии также представляет собой трудную задачу [3, 39].

Ответить на эти масштабные и разносторонние вопросы возможно путем изучения показателя выживаемости биологической терапии у детей, использующегося для прогнозирования продолжительности получения пациентом эффективного лечения биологическими препаратами. Выживаемость представляет собой комплексный показатель эффективности и безопасности ГИБТ в условиях широкой клинической практики, чаще всего ее принимают за временной отрезок с начальной точкой в виде инициации биологического препарата и конечной – его отмены, наступившей в результате различных причин: отсутствия эффекта на индукционный курс терапии (первичная неэффективность), уменьшения эффективности препарата в течение времени (вторичная неэффективность), при индивидуальной непереносимости компонентов лекарственного средства и развитии серьезных нежелательных явлений [6, 108]. Очевидно, что показатель выживаемости тесно связан с изучением долгосрочной

эффективности и безопасности биологических агентов, несмотря на это работы подобного характера носят единичный и ограниченный характер, особенно для пациентов детского возраста, и имеют достаточно противоречивые выводы, касательно факторов, влияющих на указанные показатели ГИБТ, при сравнении между собой. При наличии множества масштабных клинических исследований по изучению эффективности ГИБП, лишь малая часть из них содержит в себе сведения о влиянии на данные аспекты биологической терапии различных факторов у детей, таких как отягощенный семейный анамнез, наличие коморбидных патологий, отсроченное назначение терапии. Отрицательное влияние повышенной массы тела на тяжесть течения заболевания и эффективность ГИБТ является известным фактом, который, тем не менее в детской популяции в аспекте его влияния на выживаемость терапии до конца не изучен: не установлены ростовесовые категории и не определены статистически значимые отклонения ИМТ, являющиеся факторами риска наступления неэффективности биологической терапии [48, 110, 139]. Неоднозначно также влияние коморбидных патологий. Так, Jacobi A. и соавт. указывают на статистически значимое отрицательное влияние коморбидных состояний на показатель выживаемости ГИБТ, в том числе метаболического синдрома, по сравнению с пациентами, страдающими псориазом без коморбидных состояний. Тогда как при наличии сопутствующего псориатического артрита у пациентов, получающих адалимумаб или секукинумаб в качестве биологического лечения, показатель выживаемости терапии был выше [70]. В противоположность этому Antoniou C. И соавт. Наблюдали снижение как выживаемости, так и терапевтического ответа на такие ГИБП, как устекинумаб и этанерцепт у пациентов с сопутствующим псориатическим артритом [18]. Не менее интересны наблюдения, касающиеся влияния сопутствующей небиологической терапии на показатели эффективности и выживаемости ГИБТ. Согласно одним данным, имеется положительный эффект на указанные показатели при назначении комбинированной терапии:

применение биологического агента совместно с метотрексатом [63, 137]. В тоже время имеются обратные сведения, демонстрирующие, что совместное использование ГИБП и «классических» иммунодепрессантов (циклоспорин, метотрексат) статистически значимо повышает риск наступления неэффективности проводимой биологической терапии [139]. Другие работы указывают на возможное влияние клинической формы псориаза на выживаемость ГИБТ, так, по результатам Kishimoto M. и соавт., генерализованный пустулезный псориаз является одним из важнейших предикторов ранней отмены биологического лечения [79]. Существуют и другие исследования, направленные на выявление возможных предикторов выживаемости биологической терапии у взрослых, роль которых весьма противоречива. К таким предикторам относят половую принадлежность (имеется предположение, что женский пол ассоциирован с ухудшением показателя выживаемости ГИБТ), стаж болезни до инициации ГИБТ, наличие сахарного диабета, количество сопутствующих заболеваний, высокий индекс PASI в момент инициации ГИБП, что нуждается в дополнительных исследованиях и последующем подтверждении данных положений в детской популяции [143, 146].

Одним из первых и показательных исследований, изучающих продолжительность получения пациентами детского возраста с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения ГИБП была работа Phan C. и соавт., которые проанализировали истории болезни 134 детей [115]. В рамках данной работы было установлено, что наиболее высокий показатель выживаемости у детей был характерен для терапии ГИБП устекинумаб по сравнению с этанерцептом или адалимумабом. Также показатель выживаемости был статистически значимо выше в группе бионаивных пациентов по сравнению с теми, кто раньше уже получал терапию биологическими агентами, в последнем случае показатели выживаемости ГИБТ устекинумабом также превосходили ингибиторы TNF-a. Вместе с этим

были определены основные причины отмены ГИБП у детей: первостепенное значение занимала потеря эффективности препарата со временем, которая составила 19,2% в общей выборке и чаще всего наблюдалась в группе применения этанерцепта (34,9% случаев), следующей по значимости причиной выступала первичная неэффективность препарата – 8,9% [115]. Соответствующие наблюдения были описаны и для взрослой популяции пациентов с псориазом на основании данных многочисленных регистров, ниболее известные из которых – DERMBIO, PSOLAR и BADBIR [72, 139, 143]. Что постепенно подводит к основной проблеме изучения показателя выживаемости терапии у детей, заключающейся в отсутствии на территории РФ специализированных регистров пациентов с псориазом детского возраста, получающих биологическую терапию в течение длительного времени. Ситуация по данному вопросу в мировой практике также неутешительна, в основном для проведения подобных работ используются внутренние регистры научно-исследовательских центров, реже в некоторых европейских странах опираются на данные имеющихся национальных регистров больных псориазом, одним из таких известных регистров является голландская программа по непрерывной оценке течения и лечения больных с псориазом детского возраста – «Child-CAPTURE registry» [43]. Одна из работ, проведенная в рамках написания данной диссертации на базе НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, также подтвердила на выборке из 105 пациентов детского возраста (от 4 до 17 лет) ранее описанные результаты Phan C. и соавт.: лучшие показатели выживаемости были достигнуты у бионаивных пациентов, получавших устекинумаб по сравнению с ингибиторами TNF-a. В дополнение к этому были установлены такие значимыми факторы риска наступления неэффективности биологической терапии, как высокий ИМТ на момент инициации ГИБП, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких линий биологической терапии [4].

Подводя итог, можно с уверенностью сказать, что проблема назначения оптимального препарата первой и последующих линий терапии для достижения высокой эффективности в долгосрочной перспективе является актуальной и требует индивидуального подхода к каждому пациенту, что представляется возможным благодаря изучению показателя выживаемости и выявлению всевозможных предикторов неэффективности биологической терапии у пациентов детского возраста, позволяющих провести правильное планирование терапии и спрогнозировать отдаленные исходы лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (заведующая кафедрой, д.м.н., профессор Круглова Л.С.), ведение пациентов и сбор необходимых данных осуществлялись на базе НИИ детской дерматологии (руководитель, д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор, д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Исследования одобрено ЛЭК (№04-2/2020 от 03.11.2020) и утверждено Ученым советом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации (протокол №6 от 17.12.2020, приказ утверждения темы диссертации №159/1 от 30.11.2020).

2.1. Критерии отбора данных и пациентов в исследование

В исследование включали пациентов, страдающих вульгарным псориазом (бляшечная форма, код по МКБ 10 – L40.0), возрастом от 4 до 18 лет, вне зависимости от половой принадлежности. Ретроспективная часть исследования заключалась в выкопировке необходимой информации о госпитализированных ранее в НИИ детской дерматологии пациентов из имеющихся в исследовательском центре баз данных, которые включали в себя виртуальные и физические накопители (документация в виде выписок, журналов учета, историй болезни, также использовалась электронная система персональных данных пациентов). Поиск и извлечение требующихся для исследования материалов выполнялся за период времени, достаточный для целей проводимого исследования: анализируемая информация была датирована временным периодом с марта 2015 года по март 2023 года.

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

1. использование в терапии псориаза следующих ГИБП: этанерцепт (Эта), адалимумаб (Ада), устекинумаб (Усте), секукинумаб (Секу);
2. минимальное количество повторных визитов/госпитализаций в течение 1 года должно было быть ≥2;
3. наличие достаточной информации о пациенте изимеющейся медицинской документации для полноты отслеживания возможных исходов терапии и состояния общего здоровья;
4. наличие задокументированных значений индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index, индекс площади и тяжести псориатических поражений) на момент инициации терапии и в динамике или подробного описания локального статуса пациента с его фотодокументацией, по которой было бы возможно произвести расчет индекса PASI.

Ретроспективные данные пациента не использовались для формирования исследуемой выборки и последующего статистического анализа в случае наличия/обнаружения в медицинской документации одного из нижеперечисленных критериев:

1. установленный диагноз генерализованного пустулезного псориаза тип Цумбуша (изолированная форма), не являющегося осложнением бляшечной формы вульгарного псориаза (исключение составляют случаи ятрогенного характера и развитие локализованных пустулезных высыпаний на фоне течения бляшечной формы вульгарного псориаза);
2. несоблюдение пациентом предписанного лечащим врачом режима введения препарата, указание на большие временные промежутки между плановыми инъекциями ГИБП, превышающие допустимые временные интервалы, указанные в инструкции попримененению соответствующего биологического агента;

Включение в исследование пациентов с их последующим непосредственным проспективным наблюдением производилось с учетом следующих критериев:

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

Критерии невключения пациентов в проспективную часть исследования были представлены такими пунктами, как:

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

Также были установлены критерии исключения пациента из проспективной части исследования с последующим удалением данных из статистического анализа:

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

Перед включением в проспективную часть исследования пациенту и его законному представителю подробно были разъяснены возможные риски (исходя из информации, указанной в инструкции к назначаемому препарату), а также были обговорены основные положения протокола проводимого исследования. После ответа на все интересующие вопросы происходило подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также на разрешение сбора и использование обезличенных персональных данных для проведения статистического анализа с последующей публикацией полученных результатов в научно-исследовательской работе.

2.2. Детальное описание этапов работы

Исследование проводилось в несколько взаимосвязанных этапов.

На первом этапе был проведен анализ всей имеющейся медицинской документации, в том числе электронных амбулаторных карт пациентов, отсортированных по диагнозу «псориаз». Последующий просмотр и фильтрация данных по необходимым параметрам позволили сформировать пул историй болезни, подходящих по всем заданным критериям исследования. С помощью выкопировки и переноса необходимой для статистического анализа ретроспективной информации была сформирована первичная база анонимизированных данных, которая впоследствии была

объединена с данными, полученными в ходе проспективной части исследования.

Второй этап исследования заключался в проспективном ведении пациентов с диагнозом вульгарный псориаз, подходящих под установленные критерии включения. После подписания добровольного информированного согласия проводились скрининговые процедуры (физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования) с целью исключения абсолютных противопоказаний, а также индивидуального подбора наиболее соответствующего нуждам и особенностям пациента биологического агента. Собранные в ходе данного этапа сведения также подвергались деперсонализации и заносились в общую базу данных.

В рамках третьего этапа производилось упорядочивание всей имеющейся информации в единой электронной базе данных, оформленной в табличном виде. Также был проведен первичный анализ данных, описывалась клинико-статистическая характеристика общей выборки и отдельных, сформированных на основании получаемой биологической терапии групп, которые затем подвергались сравнительному анализу с целью их проверки на однородность. Так, в зависимости от указанного признака было выделено 4 исследуемые группы:

1. Группа №1 получала ГИБП этанерцепт (ингибитор TNF-α);
2. Группа №2 применяла ГИБП адалимумаб (ингибитор TNF-α);
3. Группа №3 использовала ГИБП устекинумаб (ингибитор IL-12/23);
4. Группа №4 использовала ГИБП секукинумаб (ингибитор IL-17A).

Четвертый этап описываемого исследования включал в себя корреляционный анализ зависимости тяжести псориаза от основных параметров пациентов и сравнительную оценку эффективности назначенной биологической терапии с указанием процентных долей пациентов, достигших определенного уровня показателя индекса PASI к

соответствующей временной точке лечения, устанавливаемого на основании его процентного снижения от первоначальных значений. Также был рассчитан показатель относительного риска для определения вероятности достижения пациентом показателя индекса PASI в зависимости от получаемого биологического агента.

Пятый этап состоял из статистического анализа и сравнительной оценки показателя выживаемости биологической терапии основных сформированных групп, а также дополнительно выделенных по интересующим признакам и критериям выборок пациентов. С помощью составления таблиц «дожития» анализировалась кумулятивная выживаемость лекарственных препаратов в разные временные периоды. Кроме того, в рамках данного этапа проводилось определение значимых факторов риска, влияющих на продолжительность получаемой пациентами биологической терапии.

Последний, шестой этап был представлен анализом профиля безопасности применяемых в рамках исследования биологических препаратов. Описаны зарегистрированные серьезные нежелательные явления, повлекшие за собой отмену биологической терапии. Также были указаны основные нежелательные явления, которые были обнаружены за 3-летний период наблюдения и не требовали отмены терапии. Наряду с этим, проводилось указание наиболее значимых пар «лекарственный препарат – нежелательное явление» с выявлением потенциальных статистических сигналов о безопасности.

2.3. Характеристика клинических методов обследования

У всех пациентов, являющихся кандидатами на участие в проспективной части исследования, на этапе скрининга проводился сбор следующих анамнестических данных: возраст дебюта и стаж заболевания, факт наличия отягощенной семейной истории по псориазу, предшествующая

терапия и ее продолжительность, установленные сопутствующие и коморбидные заболевания, течение заболевания и количество эпизодов обострения за последний год, получаемая на постоянной основе лекарственная терапия в настоящее время, в том числе по сопутствующим патологиям, не связанным с псориазом. После чего производился сбор жалоб, беспокоящих пациента за последние 3 месяца, особое внимание уделялось выявлению эпизодов необъяснимого повышения температуры, прогрессирующего ухудшения остроты зрения за короткий промежуток времени, суставных симптомов (скованность суставов после пробуждения или длительного состояния покоя, проходящая через некоторое время после активной деятельности; боль в суставах во время и/или после физической активности; припухлость суставов, отечность пальцев; болезненные ощущения в пяточной области при ходьбе или подъеме по лестнице), «тревожных» симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (интенсивная постоянная или периодическая боль в области живота, длительное нарушения стула, наличие крови в кале, снижение массы тела).

Все пациенты были проконсультированы у врача-офтальмолога с целью исключения увеита инфекционной и неинфекционной этиологии при помощи офтальмологических методов обследования с применением современного специализированного оборудования. Для исключения патологии со стороны мочевыделительной и сердечно-сосудистой системы пациенты проходили осмотр у врача-педиатра, в ходе которого производилась оценка результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, измерялось артериальное давление, температура тела, проводилась аускультация легких и сердца, измерение роста и массы тела. Для оценки ИМТ у детей использовались специальные процентильные таблицы, а также специализированные калькуляторы, учитывающие такие динамические показатели, как возраст и пол. В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей был использован метод

определения величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, нормальная масса тела устанавливалась в случае показателя SDS ИМТ, значения которого варьировали от +1 до -1; избыточная масса тела (предожирение) диагностировалась при показателе SDS ИМТ равном от +1 до +2, а ожирение было диагностировано, когда показатель SDS ИМТ принимал значения от +2 и более. При этом выделяли следующие степени ожирения:

- SDS ИМТ 2,0-2,5 – I степень;
- SDS ИМТ 2,6-3,0 – II степень;
- SDS ИМТ 3,1-3,9 – III степень;
- SDS ИМТ ≥4,0 – IV степень (морбидное ожирение).

В случае установления диагноза «ожирение» пациент также получал консультацию врача-эндокринолога. Метаболический синдром диагностировался у детей от 10 до 18 лет, согласно критериям IDF 2007 года (International Diabetes Federation, Международная диабетическая федерация), при наличии абдоминального ожирения (показатель окружности талии более 90 перцентили) в сочетании с двумя или более признаками, к которым относили:

- уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности <1,03 ммоль/л;
- повышение артериального давления ≥130/85 мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа и/или другие нарушения углеводного/липидного обмена [1].

При выявлении признаков суставного синдрома и подозрении на псориатический артрит проводилась консультация врача-ревматолога для окончательной верификации диагноза после лабораторного и

инструментального дообследования. При этом диагноз устанавливался на основании критериев CASPAR (CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006 года), согласно которым у пациентов должны были быть выявлены признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий (табл. 1) [132].

Таблица 1

Критерии классификации CASPAR для псориатического артрита

Категория	**Баллы**
1. Псориаз	
Псориаз в момент осмотра	2
Псориаз в анамнезе	1
Семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей	
Точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор	1
4. Дактилит	
Припухлость всего пальца в момент осмотра	1
Дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний на рентгенограммах кистей и стоп	1

Подобная тактика была справедлива и в отношении пациентов с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (подозрение на воспалительные заболевания кишечника) – после дообследования проводилась консультация врача-гастроэнтеролога, диагноз «болезнь Крона» и «неспецифический язвенный колит» устанавливались на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных для заболевания эндоскопических и гистологических изменений.

Дерматологический осмотр включал в себя оценку состояния кожного покрова, включая придатки кожи (ногти, волосы), и видимых слизистых оболочек. В ходе осмотра на основании типичной клинической картины, анамнестических данных, жалоб, наличия диагностических феноменов

(псориатическая триада), а также результатов патоморфологического исследования (при наличии) подтверждался диагноз «вульгарный псориаз, бляшечная форма». Тяжесть течения псориаза оценивалась в соответствии со сведениями о количестве эпизодов обострения в год и результатами расчета индекса площади и тяжести псориатических поражений – PASI, который также использовался для отслеживания динамики заболевания и оценки эффективности биологической терапии. Расчет индекса PASI осуществлялся с помощью следующей формулы:

$$PASI = 0{,}1*(Э_{голова} + И_{голова} + Ш_{голова})*А_{голова} + 0{,}3*(Э_{туловище} + И_{туловище} + Ш_{туловище})*А_{туловище} + 0{,}2*(Э_{верхние\ конечности} + И_{верхние\ конечности} + Ш_{верхние\ конечности})*А_{верхние\ конечности} + 0{,}4*(Э_{нижние\ конечности} + И_{нижние\ конечности} + Ш_{нижние\ конечности})*А_{нижние\ конечности},$$

где «Э» обозначало числовое значение выраженности эритемы, «И» – инфильтрации, «Ш» – шелушения, а «А» – площади поражения кожи определенной анатомической области [49]. Степень выраженности клинических проявлений псориаза в виде эритемы, шелушения и инфильтрации оценивалась от 0 до 4, где 0 принимался за отсутствие определяемого признака, 1 – незначительно выраженный признак, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный, а 4 – очень выраженный.

Площадь поражения оценивалась по шкале от 0 до 6, отдельно для каждой из четырех основных областей, таких как голова (волосистая часть головы, лицо и шея), туловище (грудь, спина, подмышечные и паховые складки), верхние (кисти, предплечья, плечи) и нижние (ягодицы, бедра, голени и стопы) конечности: 0 обозначал отсутствие поражения кожи в рассматриваемой анатомической области, 1 – поражение кожи площадью от 1 до 9%, 2 – от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%; 4 – от 50 до 69%, 5 – от 70 до 89% и 6 – от 90 до 100%. При этом процентное определение площади пораженного кожного покрова для распространенных высыпаний осуществлялось с помощью правила «девяток» у детей старше 15 лет, для

детей младшего возраста использовалась таблица Лунда-Браудера и/или правило «ладони», которое также применялось в случае наличия ограниченных очагов заболевания. Правило «ладони» позволяет использовать в качестве единицы измерения ладонь пациента, площадь которой соответствует приблизительно 1% поверхности кожного покрова. Применение правила «девяток» заключалось в разделении всей поверхности тела пациента на отдельные области, площадь каждой из которых приравнивалась к 9% площади кожного покрова или числу процентов, кратному девяти, таким образом, голова и шея, одна верхняя конечность, бедро, голень вместе со стопой приравнивались к 9% поверхности тела; передняя, задняя поверхность туловища, одна нижняя конечность к 18%; а промежность и наружные половые органы к 1% [57]. Метод Лунда-Браудера с распределением по возрастным группам позволял более точно установить площадь пораженного кожного покрова, учитывая изменения пропорций тела по мере взросления ребенка (голова, бедра, голени), в данном случае использовалась специальная таблица 2 [94].

Таблица 2

Таблица Лунда-Браудера для детей до 15 лет в зависимости от возраста

Часть тела, %	**Возраст ребенка, лет**				
	0	**1**	**5**	**10**	**15**
A – задняя/передняя часть головы	9,5	8,5	6,5	5,5	4,5
B – задняя/передняя часть бедра	2,75	3,25	4	4,5	4,5
C – задняя/передняя часть голени	2,5	2,5	2,75	3	3,25

Тогда как другие части тела имели постоянное значение площади кожного покрова для задней и передней поверхностей: шея – 1%, туловище – 13%, плечо – 2%, предплечье – 1,5%, кисть – 1,5%, стопа – 1,75%. Исключение составляли ягодицы, каждая из которых по отдельности (левая и правая) приравнивалась к 2,5% и промежность с наружными половыми органами – 1%.

Описываемые выше параметры выраженности клинических проявлений псориаза и значения площади вовлеченного в патологический процесс кожного покрова определялись визуально и пальпаторно у каждого пациента одним врачом-исследователем для исключения возможных расхождений данных в ходе субъективной оценки каждого из признаков разными специалистами. Значения индекса PASI могли варьировать в диапазоне от 0 (отсутствие проявлений заболевания) до 72 (максимальная степень тяжести) баллов, при этом PASI<5 баллов соответствует легкому течению псориаза; PASI≥5, но ≤10 – средней степени тяжести; а PASI>10 – тяжелому течению [19, 104].

После дообследования происходил индивидуальный подбор наиболее соответствующего нуждам и особенностям пациента биологического агента. Режим инициации и поддерживающей терапии с назначением необходимой дозировки препаратов проводились в соответствии с инструкцией к используемому лекарственному средству и действующими клиническими рекомендациями, при этом все назначения, как правило, были одинаковыми внутри одной исследуемой группы, исключение составляли пациенты, дозировка которых должна была быть увеличина, согласно инструкции, по причине избыточной массы тела или изменена в соответствии с коморбидными заболеваниями (псориатический артрит, ВЗК).

Клиническая эффективность проводимого лечения в динамике оценивалась с помощью вычисления процентного снижения индекса PASI от его первоначального значения по следующей формуле:

$$[(PASI_{\text{до лечения}} - PASI_{\text{после лечения}})/PASI_{\text{до лечения}}]*100\%.$$

При достижении пациентом уменьшения первоначального значения индекса PASI на 50% (PASI 50) и более (PASI 75, PASI 90, PASI 100) через 12 недель лечения назначенная терапия считалась эффективной (данный критерий ответа соответствует современной клинической практике) [100,

128]. Показатель выживаемости биологической терапии (продолжительность получения пациентом биологической терапии с сохранением ее эффективности и переносимости) измерялся в месяцах и определялся как промежуток времени от инициации биологической терапии (первое введение препарата) до ее прекращения по той или иной причине: первичная неэффективность, развитие эффекта «ускользания» или наступление серьезного нежелательного явления (тяжелые патологии инфекционной природы, парадоксальные реакции, значимые отклонения лабораторных показателей и данных инструментальных методов обследования) – первичная конечная точка исследования. Эффект «ускользания» терапевтического ответа, или вторичная неэффективность биологического агента, устанавливался вследствие снижения ответа на проводимое лечение, что проявлялось в виде развития обострения заболевания с прогрессирующим ухудшением его течения на фоне биологической терапии. В этих случаях возникала необходимость замены ГИБП на другой биологический агент этого же или другого класса. Обострением псориаза, как проявление наступления вторичной неэффективности биологического агента, считался момент изменения индекса PASI, значения которого увеличились до ≥50% от его исходного значения, зафиксированного в момент инициации терапии, после ранее установленного улучшения [61, 105]. Кроме того, развитие рецидива дополнительно определялось путем оценки выраженности проявлений основных клинических признаков кожного патологического процесса спомощью специальной шкалы PGA (Physician Global Assessment, общая оценка состояния пациента врачом). При этом рецидив заболевания устанавливался в том случае, когда значение индекса PGA составляло≥3 баллов. Данный метод представлял собой общую оценку всех имеющихся высыпаний по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 соответствовал чистой коже (высыпания отсутствуют, может наблюдаться поствоспалительная гиперпигментация), 1 – почти чистой коже (выраженность проявлений между 0 и 2 баллами), 2 – легкой степени (незначительная эритема, инфильтрация и

шелушение), 3 – умеренной степени (умеренная выраженность эритемы, инфильтрации и шелушения), 4 – тяжелым проявлениям заболевания (выраженная эритема, инфильтрация и шелушение), а 5 – очень тяжелым проявлениям заболевания (очень выраженная эритема, инфильтрация и шелушение) [83].

В случае недостижения пациентом показателя индекса PASI 50 в течение 12 недель лечения применяемая терапия считалась неэффективной, устанавливался факт «первичной неэффективности биологической терапии», а пациент признавался «первичным неответчиком», что также влекло за собой, как правило, смену биологического агента на препарат того же или другого класса. Однако, при пограничном значении показателя индекса PASI 40-49 к 12 неделе лечения в некоторых случаях получения пациентом ГИБТ препаратами группы ингибиторы TNF-α (этанерцепт, адалимумаб) рассматривалось назначение в дополнение к ранее получаемому биологическому агенту однократного курса узкополосной средневолновой терапии UVB 311 нм (детям с 7 лет, в режиме 5 процедур в неделю, суммарное количество процедур – 15 за 3 недели) или препарата из группы «классических» иммуносупрессантов – метотрексата, назначаемого на весь период получения ГИБТ в виде подкожных инъекций в режиме 1 раз в неделю, дозировкой 10мг/м^2 площади поверхности тела. В последнем случае продолжительность терапии в месяцах считалась от момента инициации ГИБП без его комбинации с метотрексатом до отмены биологического агента, используемого совместно с метотрексатом. Назначение и выполнение процедур узкополосной средневолновой терапии UVB 311 нм проводилось согласно клиническим рекомендациям по лечению псориаза: дозу облучения подбирали в зависимости от типа кожи пациента, начиная с 0,1–0,3 Дж/см2, при отсутствии эритемы после процедуры разовую дозу повышали каждый раз на 0,05–0,2 Дж/см2, а при появлении эритемы возвращались к предыдущей и оставляли ее.

В итоге для отслеживания эффективности биологической терапии в динамике было выделенно несколько временных точек проведения измерений индекса PASI:

- момент инициации терапии;
- 12 неделя лечения (краткосрочная эффективность);
- 16 неделя лечения;
- 28 неделя лечения;
- 52 неделя терапии (долгосрочная эффективность) – вторичная конечная точка исследования.

Для адекватного отслеживания эффективности проводимого лечения и исходов терапии пациенты приглашались на повторный прием или плановую госпитализацию каждые 3-6 месяцев в зависимости от индивидуальных особенностей и выраженности клинических улучшений. Помимо этого, пациент или его законный представитель должны были незамедлительно связаться с исследователем при самостоятельном обнаружении ухудшения кожного патологического процесса.

Ретроспективная часть исследования основывалась на тех же временных и конечных точках, показателях и сведениях, что и проспективная часть. Вся необходимая информация извлекалась из имеющейся медицинской документации.

Оценка профиля безопасности биологической терапии проводилась на основании выявления и регистрации нежелательных явлений (НЯ), которые, по мнению исследователя, могли быть или были связаны с использованием определенного биологического препарата, что устанавливалось согласно имеющемуся перечню побочных действий/реакций, указанных в инструкции. Регистрация НЯ проводилась на протяжении всего проспективного исследования (с момента инициации биологической терапии), в случае возникновения каких-либо жалоб пациенты также должны были

незамедлительно связаться с исследователем. В ходе ретроспективной части исследования также фиксировались все серьезные НЯ, отраженные в имеющейся медицинской документации.

Стоит отметить, что каждое назначение биологического препарата, в том числе смена одного биологического агента на другой у одного и того же пациента (несколько линий терапии), расценивалось как новый случай, который соотвествующим образом заносился в базу данных исследования. Случаи терапии ГИБП, исходы которых были неизвестны заносились в базу данных, согласно количеству месяцев, рассчитанных от даты инициации биологического агента до даты последней имеющейся датированной медицинской документации, указывающей на результат терапии у данного пациента за определенный промежуток времени (модель переноса последнего наблюдения). В иных ситуациях данные считались цензурированными, в том числе при продолжении получения пациентом биологической терапии, когда исход в виде отмены терапии не наступил (в исследовании использовалось только правостороннее цензурирование). Для каждого случая получения биологической терапии для пациента устанавливался статус «бионаивности» или, напротив, статус «ранее получавшего биологическую терапию». Выжидание периода «вымывания» (равного времени 4 периодов полувыведения) используемого ранее биологического агента перед назначением следующей линии биологической терапии не проводилось в случаях установления факта первичной и/или вторичной неэффективности терапии по причине отсутствия необходимости в подобной тактике, тогда как в случае отмены ГИБП в результате развития НЯ данная «выжидательная» тактика с соблюдением периода «вымывания» соблюдалась в превалирующем большинстве случаев (за исключением некоторых парадоксальных реакций, требующих незамедлительной смены биологического препарата).

2.4. Лабораторные методы обследования пациентов

Всем пациентам, желающим участвовать в проспективной части исследования, до назначения биологической терапии проводилось дообследование, состоящее из комплекса лабораторных анализов, включающих в себя общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевина, креатинин, общий белок, общий холестерин, триглицериды, глюкоза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, ревматоидный фактор, С-реактивный белок).

Данный перечень лабораторных исследований мог быть при необходимости дополнен после консультации соответствующих специалистов или при инициации определенных биологических препаратов, например, анализ кала на определение уровня кальпротектина – диагностика воспалительных заболеваний кишечника и перед инициацией ингибитора IL-17. При подозрении на метаболический синдром – проводилось расширенное исследование липидного профиля пациента. В случае клинически значимых отклонений лабораторных показателей и признаках наличия воспалительного процесса по данным вышеуказанных исследований пациент не включался в исследование до нормализации показателей, установленных в ходе динамического наблюдения за пациентом с исключением причин, которые могли бы быть противопоказаниями к назначению ГИБТ.

Для мониторинга НЯ с целью определения профиля безопасности проводимой биологической терапии и оценки общего состояния здоровья перечисленные лабораторные исследования периодически проводились (каждые 4 недели) по месту жительства пациента, при очередном плановом поступлении в стационар, а также внепланово при возникновении жалоб или подозрении на развитие у пациента НЯ.

Также назначались анализы для исключения наличия следующих инфекционных патологий: сифилис, ВИЧ, гепатит В и С (наличие поверхностного антигена вируса гепатита В – HBsAg, антител к вирусу гепатита С). Для исключения активной или латентной туберкулезной инфекции всем пациентам проводилась постановка туберкулиновой пробы Манту и кожной пробы «Диаскинтест» одновременно в разные предплечья с последующей оценкой через 72 часа. При наличии распространенных псориатических высыпаний (эритродермическая форма вульгарного псориаза) или наличия в анамнезе указаний на развитие аллергической реакции на пробу Манту дополнительно проводился забор венозной крови для выполнения квантиферонового теста. Указанные тесты повторялись каждые 6 месяцев наблюдения с момента инициации на фоне получения пациентом ГИБТ.

Анализируемые ретроспективные данные также включали в себя поиск сведений, включающих в себя весь перечисленный выше спектр лабораторных исследований с последующей оценкой их результатов в динамике. Вся необходимая информация извлекалась из имеющейся медицинской документации.

2.5. Инструментальные методы обследования пациентов

Пациенты, подходящие под критерии включения, проходили также комплекс инструментальных методов обследования, которые включали в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографическое исследование, эхокардиографию, а также компьютерную томографиию органов грудной клетки. Последняя проводилась каждые 6 месяцев с момента инициации биологической терапии для исключения наличия очагов туберкулезной инфекции и/или островоспалительных изменений легочной ткани.

При необходимости данный комплекс мог быть дополнен необходимыми исследованиями после консультации соответствующих специалистов, например, эндоскопическим исследованием с взятием биопсии слизистой при подозрении на воспалительные заболевания кишечника или проведения целенаправленного ультразвукового исследованияпечени для исключения жирового гепатоза (неалкогольной жировой болезни печени) в рамках установления диагноза метаболического синдрома.

В случае возникновения жалоб или подозрения на развитие НЯ, ухудшение течения сопутствующего заболевания или коморбидного состояния вышеупомянутые инструментальные исследования при необходимости проводились повторно.

2.6. Формирование базы данных и методы статистической обработки

Необходимая информация, полученная путем последовательного отбора и выкопировки сведений из электронных историй болезни, персональных карт динамического наблюдения за пациентами и другой медицинской документации, собиралась и хранилась по отдельности в зависимости от типа данных (полученные ретроспективно или проспективно) в первичных хранилищах информации, представленных электронными таблицами программы Microsoft Excel, входящей в состав стандартного офисного пакета Microsoft Office (Microsoft, США). Затем все собранные сведения были перенесены в программу SPSS Statistics v.23 (IBM, США), в которой после выполнения процессов сортировки, нумерации и группирования имеющейся информации была сформирована единая база данных, включающая в себя как ретроспективные, так и проспективыне наблюдения. Также с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics v.23 (IBM, США) производилась систематизация, обработка и статистический анализ данных с визуализацией результатов с помощью построениянаглядных схем и графиков.

Для проверки формы распределения количественных показателей общей выборки (гипотезы нормальности) применялся тест Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, в ходе которого было установлено, что все представленные в единой базе данных переменные не соответствовали закону нормального распределения, в связи с чем для статистического анализа были использованы непараметрические критерии. Описание количественных показателей осуществлялось с помощью приведения значений медианы и интерквартильного размаха [нижнего и верхнего квартилей: 25-й; 75-й процентили]. Описание качественных признаков было представлено в виде числового значения абсолютного количествас указанием процента от общего числа.

Сравнение количественных признаков двух независимых групп осуществлялось с применением U-критерия Манна-Уитни: полученные значения U-критерия сравнивали с критическими при заданном уровне значимости, если значение критерия равнялось или было меньше критического, то в таком случае признавалась статистическая значимость различий. Сравнение количественных признаков между несколькими независимыми выборками (тремя и более) проводилось путем вычисления H-критерия Краскела-Уоллиса после ранжирования всех имеющихся элементов анализируемых совокупностей: если полученное значение критерия превышало критическое значение χ^2, то нулевая гипотеза опровергалась, а различия показателей принимались за статистически значимые. Также при выявлении статистически значимых различий между несколькими сравниваемыми независимыми выборками дополнительно производилось их попарное тестирование посредством апостериорного критерия Данна (post-hoc тест множественного сравнения Данна) с применением поправки Бонферрони для получения скорректированного значения p-критерия.

Определение статистически значимых различий между количественными признаками в трех и более зависимых выборках (оценка

показателя в динамике на нескольких этапах, на фоне проводимого лечения) осуществлялось путем расчета критерия Фридмана: при условии, если полученное критическое значение превышало фактическое, то принималась нулевая гипотеза, в противном случае подтверждалось наличие статистически значимых различий между сравниваемыми совокупностями. В случае выявлении статистически значимых различий ($p<0,05$) между сравниваемыми показателями зависимых выборок дополнительно проводилось их парное сравнение с применением апостериорного теста Данна с поправкой Бонферрони для получения скорректированного значения p-критерия при множественных сравнениях. Сравнение номинальных данных (качественных признаков) выполнялось методом построения таблиц сопряженности с последующим их анализом с помощью критерия χ^2 Пирсона. При построении таблиц сопряженности 2x2 расчет критерия χ^2 производился с поправкой Йейтса.

Изучение тесноты/силы взаимосвязи между изучаемыми явлениями осуществлялось путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Интерпретация результатов с определением силы корреляционной связи в зависимости от полученных значений коэффициента Спирмена проводилась с использованием специальной шкалы Чеддока, которая применима как к положительным, так и к отрицательным значениям коэффициента (табл. 3).

Таблица 3

Шкала Чеддока для качественной оценки показателя тесноты связи

Диапазон значений ρ	Качественная характеристика силы связи
<0,1	Отсутствует
0,10 – 0,29	Слабая
0,30 – 0,49	Умеренная
0,50 – 0,69	Заметная
0,70 – 0,89	Высокая
0,90 – 0,99	Очень высокая

Примечание: ρ- коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Определение вероятности наступления определенного исхода в группах сравнения выполнялось посредством вычисления показателя относительного риска (RR, RelativeRisk) с его 95% ДИ, при этом значение RR=1 демонстрировало отсутствие влияния исследуемого фактора на вероятность наступления интересующего исхода, значение RR>1 свидетельствовало о том, что воздействие исследуемого фактора повышает частоту возникновения исхода, а при RR<1 признавалось, что вероятность наступления исхода в случае воздействия изучаемого фактора уменьшается.

Для расчета показателя выживаемости ГИБТ (продолжительности получения пациентом биологической терапии от момента инициации до ее отмены) использовался анализ выживаемости Каплана–Мейера с формированием таблиц «дожития» и графическим отображением результатов посредством построения кривых выживаемости с последующей оценкой значимости обнаруженных различий при помощи логарифмического рангового теста (логрангового критерия Мантела-Кокса). С помощью таблиц «дожития» была представлена кумулятивная вероятность не наступления изучаемого события – отмены биологического агента, которая рассчитывалась путем произведения выживаемости в конкретный момент времени на выживаемость в предыдущий момент времени. Кривая выживаемости Каплана–Мейера отражала долю пациентов, у которых изучаемый исход не произошел к определенному моменту времени, выраженному в месяцах. Цензурированные случаи были графически представлены на построенной кривой выживаемости с помощью вертикальных штрихов. Показатель выживаемости ГИБТ указывался при помощи значений медианы и среднего ожидаемого времени получения биологического препарата с указанием стандартной ошибки (SE, StandartError) и 95% ДИ. Медианой выживаемости считалось время, за которое кумулятивная выживаемость достигает 50%.

Прогнозирование риска наступления события в зависимости от влияния независимых переменных – факторов, влияющих на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии, именующихся «предикторами» – проводилось методом однофакторной (оценка прогностической значимости отдельных предположительных предикторов), а затем многофакторной (оценка прогностической значимости совокупности значимых предикторов) регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков) с построением скорректированных кривых выживаемости в зависимости от полученных значений отношения рисков (HR, HazardRatio) с 95% ДИ, где HR=1 демонстрировало отсутствие влияния интересующего фактора на рост риска изучаемого события (исхода – наступления отмены биологической терапии), <1 – риск снижался (увеличение показателя выживаемости, защитный фактор), >1 – риск увеличивался. Для наглядности и визуального сравнения полученных данных графики скорректированных кривых выживаемости ГИБТ приводились вместе с ранее полученными кривыми выживаемости методом Каплана Мейера. Также производился расчет вероятности наступления события по следующей формуле:

$$p=\mathrm{HR}/(1+\mathrm{HR}).$$

Оценка профиля безопасности биологической терапии включала в себя составление таблиц с указанием всех значимых пар «лекарственное средство – нежелательное явление» («ЛС–НЯ»), на основании которых проводился расчет коэффициента отношения шансов репортирования (ROR, Reporting Odds Ratio) и его 95% ДИ:

$$ROR = \frac{a/c}{b/d},$$

$$95\%\ CI = e^{\ln(ROR)\pm 1{,}96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}},$$

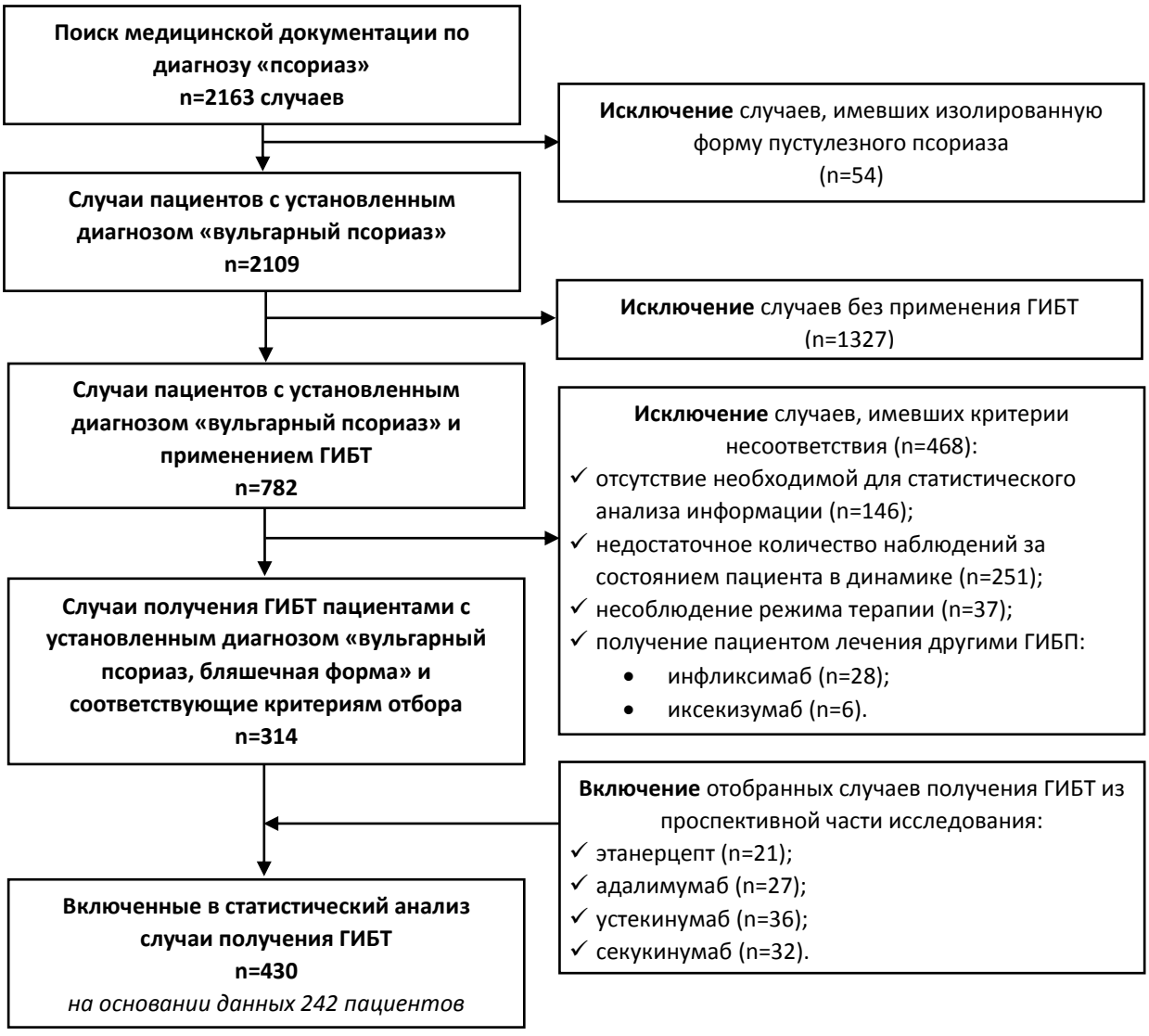
где переменные a, b, c и d определялись в таблице сопряженности 2×2 следующим образом: a – число случаев возникновения интересуемого НЯ, которые произошли после использования интересуемого подозреваемого ЛС; b – число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования интересуемого подозреваемого ЛС; c – число случаев возникновения интересуемого НЯ, которые произошли после использования всех других ЛС; d – число случаев возникновения других НЯ, которые произошли после использования всех других ЛС. Статистически значимые потенциальные сигналы о безопасности устанавливали в случае абсолютного среднего значения ROR>2, а также на основании значения нижней границы 95% ДИ показателя ROR>1 при условии, что числозафиксированных случаев НЯ было ≥3 [136].

Результаты проводимого статистического анализа считались значимыми при значениях $p<0,05$, при этом в работе указаны фактические величины статистической значимости для каждого из использованных критериев (где это представляется возможным) с точностью до третьего знака после запятой за исключением случаев, когда p-значение было <0,001. Результаты представлены в виде таблиц, которые сопровождаются наглядными графиками и диаграммами. Подобный подход к описательной статистике соответствует основным современным нормам и принципам оценки, обобщения и представления полученных научных данных в медико-биологических исследованиях. Из чего можно заключить, что выводы и положения, представленные в настоящей работе и выносимые на защиту, получены с помощью современного программного обеспечения и основываются на разносторонних и адекватных математико-статистических методах [2, 12, 14].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ВЫБОРКИ И ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП

3.1. Процесс формирования общей выборки пациентов

Было проведено ретроспективно-проспективное обсервационное (когортное) исследование. Всего в исследование за период с марта 2015 года по март 2023 года было отобрано 430 случаев получения ГИБТ у 242 пациентов, страдающих вульгарным псориазом (шифр МКБ-10 L40.0), из них 314 случаев было установлено в ходе ретроспективной части исследования, а 116 – в ходе проспективного наблюдения (рис. 1).



Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

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

Число кандидатов на участие в проспективной части исследования равнялось 87, из которых 4 не были одобрены протоколом, поскольку имели следующие критерии невключения: у одного пациента было выявлено наличие хронического вирусного гепатита В, неактивная форма (пациент получал ГИБТ не в рамках исследования); еще у одного было выявлено сопутствующее дерматологическое заболевание, которое могло исказить результаты исследования и принять более тяжелое течение на фоне ГИБТ – локализованная склеродермия; двое последних кандидатов выразили беспокойство по поводу невозможности соблюдать заданные исследованием временные рамки и трудности с обеспечением биологического препарата по месту жительства. Из 83 оставшихся кандидатов данные 79 (116 случаев получения ГИБТ) полностью соответствовали всем заданным критериям и были внесены в базу данных, результаты 4 исключенных пациентов не были использованы при проведении статистического анализа и не могли повлиять на окончательные результаты исследования. Причинами исключения во всех случаях было нарушение протокола исследования: несоблюдение назначенного режима лечения.

3.2. Клинико-статистическая характеристика общей выборки

Общая выборка состояла из 430 случаев, полученных на основании наблюдения и медицинской документации 242 человек. Каждый случай представлял собой назначение и получение в течение определенного времени одного конкретного, одобренного в рамках протокола исследования биологического агента. Исходя из этого, а также необходимости группировки и проведения статистического анализа интересующих случаев по заданным целям исследования критериям, описываемая далее клинико-статистическая характеристика будет проводится по отношению к случаям получения ГИБТ, а не отдельным пациентам, многие из которых получали несколько линий биологической терапии.

Общая выборка включала в себя пациентов, страдающих вульгарным псориазом, в возрасте от 5 до 18 лет, при этом 244 случая получения пациентами ГИБТ было представлено лицами мужского пола, а 186 – женского (рис. 2).

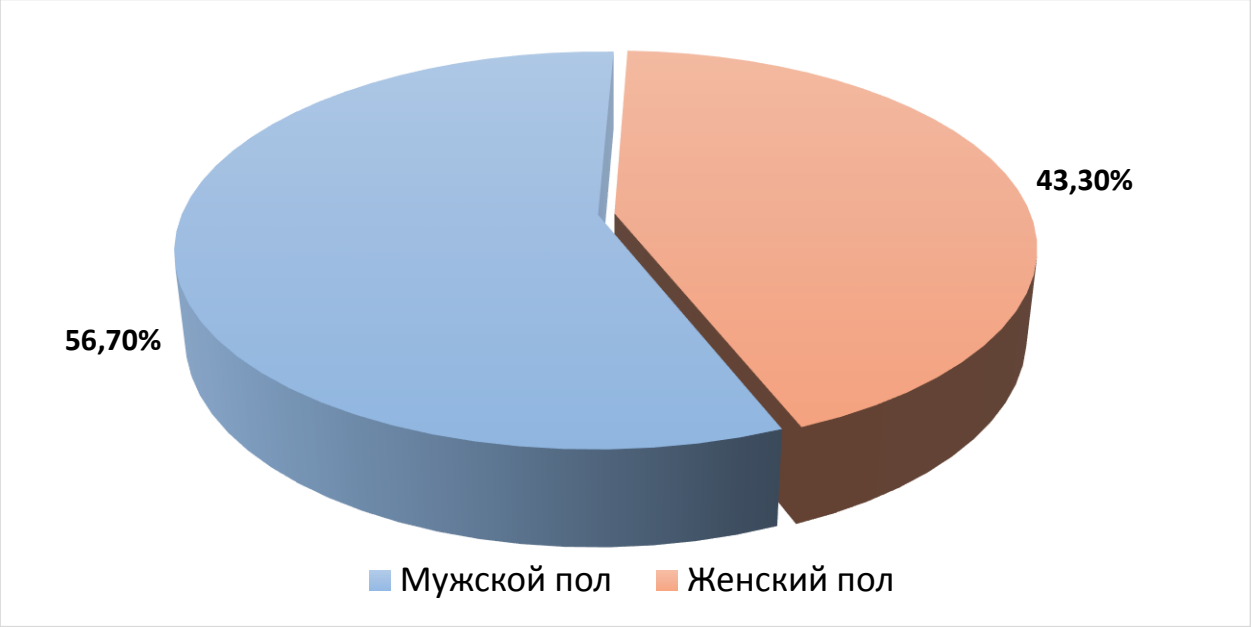


Рис. 2. Круговая диаграмма распределения случаев получения ГИБТ из общей выборки по половой принадлежности

Медиана и межквартильных размах возраста инициации ГИБТ в общей выборке составили 14,0 [12,0; 15,0] лет. Статистически значимой разницы в значениях возраста инициации ГИБТ, связанных с половой принадлежностью, выявлено не было (U=21068,5; p=0,200). В обоих случаях наблюдений (для лиц мужского и женского пола) медиана и интерквартильный интервал возраста инициации составили 14,0 [12,0; 15,0] лет с разбоpосом значений от 5 до 17 лет.

Семейный анамнез был отягощен по псориазу в 232 (54%) исследуемых случаев получения пациентами ГИБТ, не отягощенный анамнез был установлен для 198 (46%) оставшихся случаев. При этом у лиц мужского пола отягощенный семейный анамнез был выявлен в 134 (54,9%) случаях, у лиц женского пола – в 98 (52,7%) случаях; не отягощенный анамнез наблюдался в 110 (45,1%) и 88 (47,3%) случаях соответственно.

Статистически значимых отличий в частоте наличия отягощенного семейного анамнеза между пациентами мужского и женского пола выявлено не было (χ^2=0,131; p=0,717).

Медиана возраста манифестации заболевания в общей выборке случаев составила 8,0 [6,0; 11,0] лет, при этом диапазон значений варьировал от 2 до 16 лет. В зависимости от пола медиана и интерквартильный размах возраста манифестации заболевания составили для мужчин 8,0 [5,0; 11,0] лет с охватом значений от 3 до 16 лет и 8,0 [6,0; 11,0] для женщин с разбросом от 2 до 15 лет, статистически значимых отличий выявлено не было (U=20926,0; p=0,165). Кроме того, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция высокой силы между возрастом манифестации и фактом наличия отягощенного семейного анамнеза (ρ= –0,776; p<0,001). Что свидетельствует о более раннем начале вульгарного псориаза у пациентов, имеющих отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию (рис. 3).

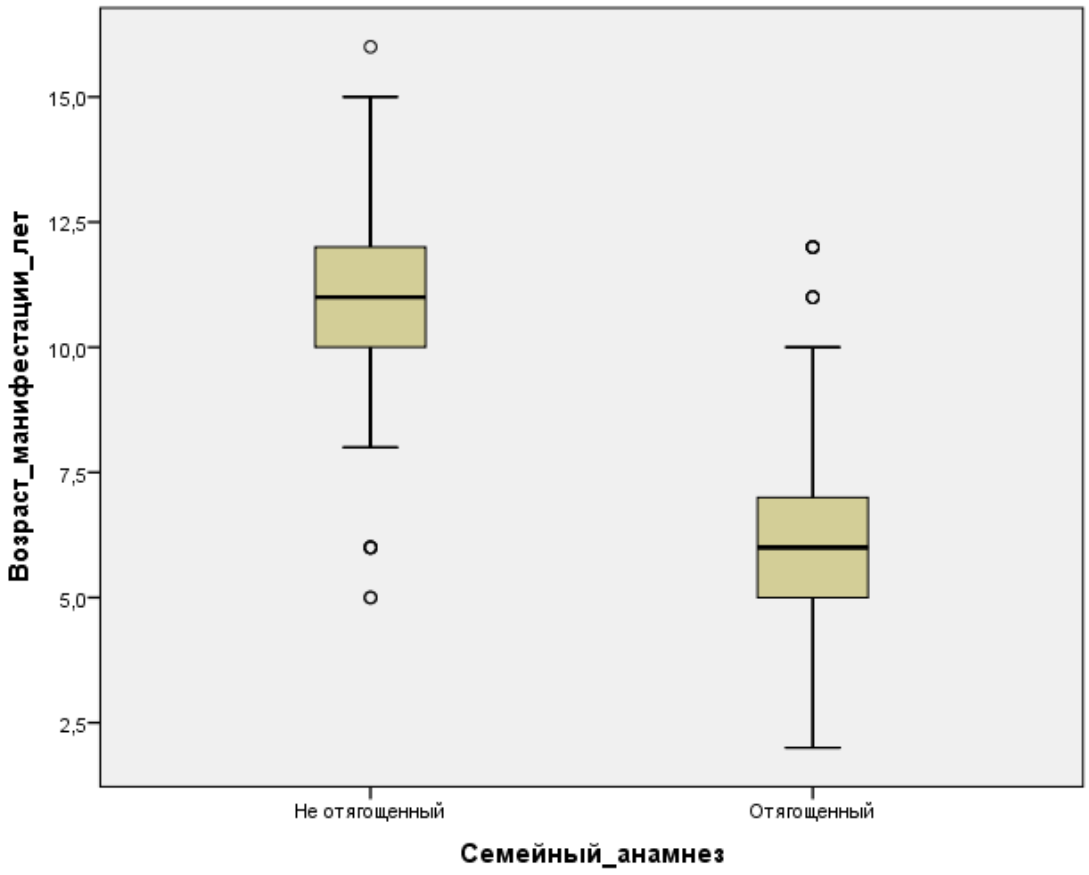


Рис. 3. Распределение возраста манифестации заболевания в зависимости от наличия отягощенного анамнеза в общей выборке

Значение медианы возраста манифестации в случае наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза по вульгарному псориазу составило 6,0 [5,0; 7,0] лет с охватом значений от 2 до 12 лет, тогда как медиана и меквартильный интервал в случае отсутствия отягощенного анамнеза равнялись 11,0 [10,0; 12,0] лет с диапазоном от 5 до 16 лет, что статистически значимо отличается от первоначально указанных значений при отягощенном семейном анамнезе ($U=2431,5$; $p<0,001$). Вместе с этим была выявлена заметная отрицательная корреляционная связь между возрастом манифестации и стажем болезни до назначения ГИБТ ($\rho= –0,648$; $p<0,001$).

Значения стажа заболевания до инициации пациенту биологической терапии в общей выборке случаев составили 4,0 [2,0; 7,0] лет с разбросом от минимального значения, равного 1 году, до максимального – 12 лет. В зависимости от половой принадлежности медиана и межквартильный интервал для мужского пола составили 5,0 [2,0; 7,0] лет, а для женского – 4,0 [2,0; 7,0] лет, причем статистически значимых различий между последними не было выявлено: $U=22337,5$; $p=0,780$. Также стоит отметить, что в общей выборке случаев назначения ГИБТ пациентам статистически значимо более продолжительный стаж заболевания до инициации ГИБТ наблюдался в случае наличия отягощенного семейного анамнеза ($U=8386,0$; $p<0,001$), при котором значения медианы и интерквартильного размаха составляли 7,0 [4,0; 9,0] лет, тогда как при отсутствии отягощенного анамнеза – 3,0 [2,0; 4,0] года, в обоих случаях диапазон значений стажа заболевания до момента инициации пациенту биологической терапии варьировал от 1 года до 12 лет.

Возраст инициации биологической терапии также статистически значимо отличался между выборками случаев, сформированных по признаку наличия или отсутствия у пациентов отягощенного семейного анамнеза при расчете статистических критериев ($U=15145,0$; $p<0,001$). Из чего можно предположить, что в исследуемой общей выборке пациенты, имеющие отягощенный семейный анамнез и более раннее начало заболевания, имели

более продолжительный промежуток времени (показатель стажа болезни) до инициации биологической терапии, а значит в превалирующем большинстве случаев такие пациенты получали необходимую им системную биологическую терапию отсроченно. Это предположение подтверждается при сравнительном анализе сформированных из общей выборки групп случаев по признаку «своевременной инициации ГИБТ», где за «раннее назначение биологической терапии» был установлен промежуток времени от установления пациенту диагноза «вульгарный псориаз» до непосредственного момента инициации биологической терапии равный не более 2 годам, а «отсроченная инициация ГИБТ» признавалась для случаев, когда биологическая терапия была назначена в промежуток времени, составляющий больше 2 лет от момента установления пациенту диагноза. Таким образом группа «отсроченной» биологической терапии состояла из 183 (68,8%) случаев с установленным фактом наличия отягощенного семейного анамнеза и 83 (31,2%) случаев без отягощенного семейного анамнеза, тогда как для группы с «своевременным/ранним» назначением биологической терапии данные показатели составили 49 (29,9%) и 115 (70,1%) случаев соответственно, при этом сравнительный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых различий между указанными сформированными группами: χ^2=60,296; p<0,001 (рис. 4).

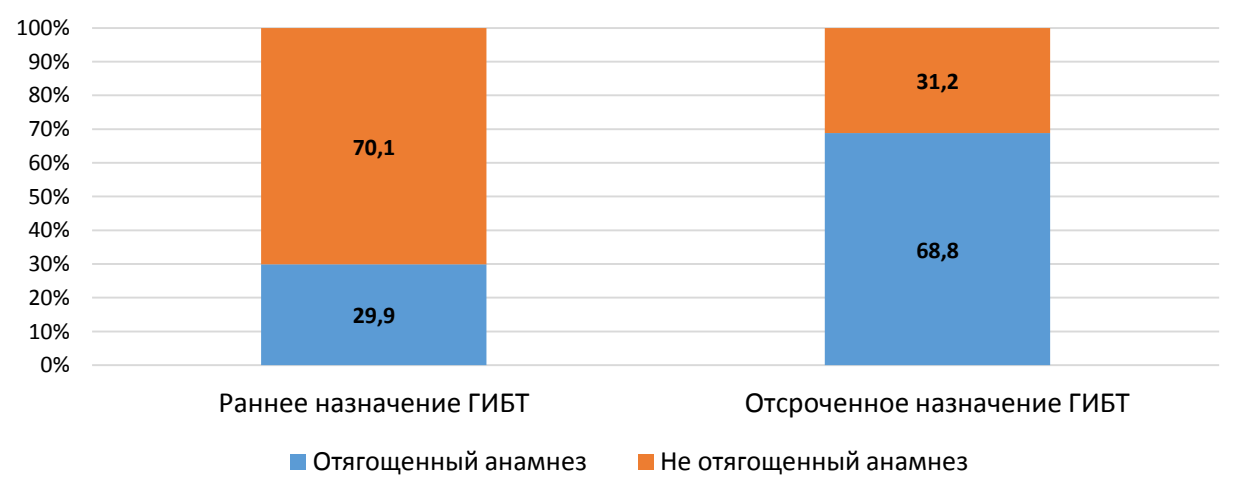


Рис. 4. Процентное соотношение долей случаев отягощенного анамнеза в группах, сформированных по своевременности инициации ГИБТ

Статистически значимой разницы между мужским и женским полом в сформированных по признаку «своевременной инициации ГИБТ» группах случаев выявлено не было: χ^2=0,007; p=0,929. В группе раннего назначения биологической терапии число случаев с пациентами мужского пола составило 94 (57,3%), женского – 70 (42,7%), в группе отсроченного назначения биологической терапии число случаев равнялось 150 (56,4%) и 116 (43,6%) соответственно.

Коморбидные патологии наблюдались в 193 (44,9%) случаях из общей выборки, самой распространенной был псориатический артрит (ПсА), который наблюдался в 114 (26,5%) случаях, второе место по частоте занял метаболический синдром (МС), встречающийся в 38 (8,8%) случаях, третье – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – 29 (6,7%) случаев. Кроме того, в 12 (2,8%) случаев было установлено одновременное наличие у пациента нескольких коморбидных патологий: псориатического артрита и метаболического синдрома. В ходе сравнительного анализа было установлено, что выборки случаев статистически значимо отличались друг от друга по распределению коморбидных состояний между мужским и женским полом, однако значение p-критерия при общей оценке было пограничным: χ^2=7,842; p=0,049. Распределение коморбидных патологий в зависимости от половой принадлежности представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение коморбидностей в зависимости от половой принадлежности в общей выборке случаев назначения ГИБТ

Пол / Коморбидность	Мужской (n=244)	Женский (n=186)	Критерии
Псориатический артрит	68 (27,9%)	46 (24,7%)	χ^2=0,384; p=0,535
Метаболический синдром	31 (12,7%)	7 (3,8%)	χ^2=9,393; p=0,002
ВЗК	15 (6,1%)	14 (7,5%)	χ^2=0,137; p=0,710
ПсА + МС	8 (3,3%)	4 (2,2%)	χ^2=0,166; p=0,683

Детальный сравнительный анализ сформированных по половой принадлежности групп случаев назначения ГИБТ продемонстрировал наличие статистически значимых отличий только по отношению к распределению между ними метаболического синдрома, частота которого была выше у лиц мужского пола.

Анализ (отклонений) SDS индекса массы тела в общей выборке определил 312 (72,6%) случаев с нормальной массой тела, 48 (11,2%) случаев с установленной избыточной массой тела, 17 (4,0%) случаев с диагностированным ожирением I степени, 39 (9,1%) случаев с ожирением II степени и 14 (3,3%) случаев с ожирением III степени, случаи с морбидным ожирением (IVстепень) в общей выборке отсутствовали. С помощью сравнительного анализа групп случаев, распределенных по половой принадлежности пациентов, было установлено наличие статистически значимой разницы распределения категорий отклонения SDS ИМТ: χ^2=8,355; p=0,039. Распределение случаев, имеющих значимые отклонения SDS ИМТ в зависимости от половой принадлежности представлены в таблице 5 с приведением уровня статистической значимости между группами.

Таблица 5

Распределение категорий отклонения SDS ИМТ от нормы в зависимости от половой принадлежности в общей выборке случаев назначения ГИБТ

Пол / Категория	Мужской (n=244)	Женский (n=186)	Критерии
Избыточная масса тела	24 (9,8%)	24 (12,9%)	χ^2=0,715; p=0,397
I степень ожирения	14 (5,7%)	3 (1,6%)	χ^2=3,705; p=0,054
II степень ожирения	27 (11,1%)	12 (6,5%)	χ^2=2,193; p=0,138
III степень ожирения	11 (4,5%)	3 (1,6%)	χ^2=1,964; p=0,161

Значения индекса PASI в момент инициации биологической терапии в общей выборке случаев составили 13,7 [11,8; 16,4] баллов, охват значений индекса PASI составил от 6,2 до 26,1 баллов, указывая на превалирующее

число случаев с тяжелым течением вульгарного псориаза. Статистически значимых различий между случаями назначения ГИБТ у пациентов мужского и женского пола выявлено не было: U=21350,0; p=0,293. Медиана и межквартильный интервал индекса PASI в момент инициации ГИБТ в группе случаев пациентов мужского пола составляли 13,8 [11,8; 16,4] баллов с разбросом значений от 6,2 до 26,1 баллов, а в группе случаев пациентов женского пола – 13,6 [11,7; 16,1] баллов с разбросом значений от 6,4 до 25,3.

Проведенный корреляционный анализ значений индекса PASI, зафиксированных в момент назначения биологической терапии, с имеющимися параметрами пациентов продемонстрировал наличие статистически значимых взаимосвязей различной силы и направленности, указанных в таблице 6.

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей значений индекса PASI с параметрами пациентов из общей выборки случаев

Параметр	**Индекс PASI (ρ)**	**p-критерий**
Половая принадлежность	–0,013	0,844
Семейный анамнез	0,641	<0,001
Возраст манифестации заболевания	–0,647	<0,001
Стаж заболевания до инициации ГИБТ	0,573	<0,001
Наличие коморбидных патологий	0,319	<0,001
Категория SDS ИМТ	0,593	<0,001

Так, статистически значимая отрицательная взаимосвязь заметной силы была установлена в отношении изменения значений индекса PASI и возраста манифестации заболевания, кроме того, были обнаружены статистически значимые положительные, заметной силы корреляционные зависимости индекса PASI от наличия отягощенного семейного анамнеза, длительности стажа заболевания до инициации ГИБТ и категории SDS ИМТ. Наличие коморбидных патологий продемонстрировало положительное влияние

умеренной силы на значения индекса PASI, тогда как относительно половой принадлежности пациента какого-либо статистически значимого влияния выявлено не было, корреляционная взаимосвязь отсутствовала. Из чего можно сделать вывод, что индекс PASI принимал более высокие значения, а значит наблюдалось более тяжелое течение заболевания, в случаях, когда пациент имел отягощенный семейный анамнез с ранним возрастом манифестации болезни, продолжительным стажем псориаза без инициации системной биологической терапии, высокими значениями ИМТ, а также при наличии коморбидных патологий. Данные выводы подтверждались при более подробном анализе общей выборки случаев, представленном далее.

Распределение значений индекса PASI в зависимости от отягощенного семейного анамнеза было представлено на рисунке 5.

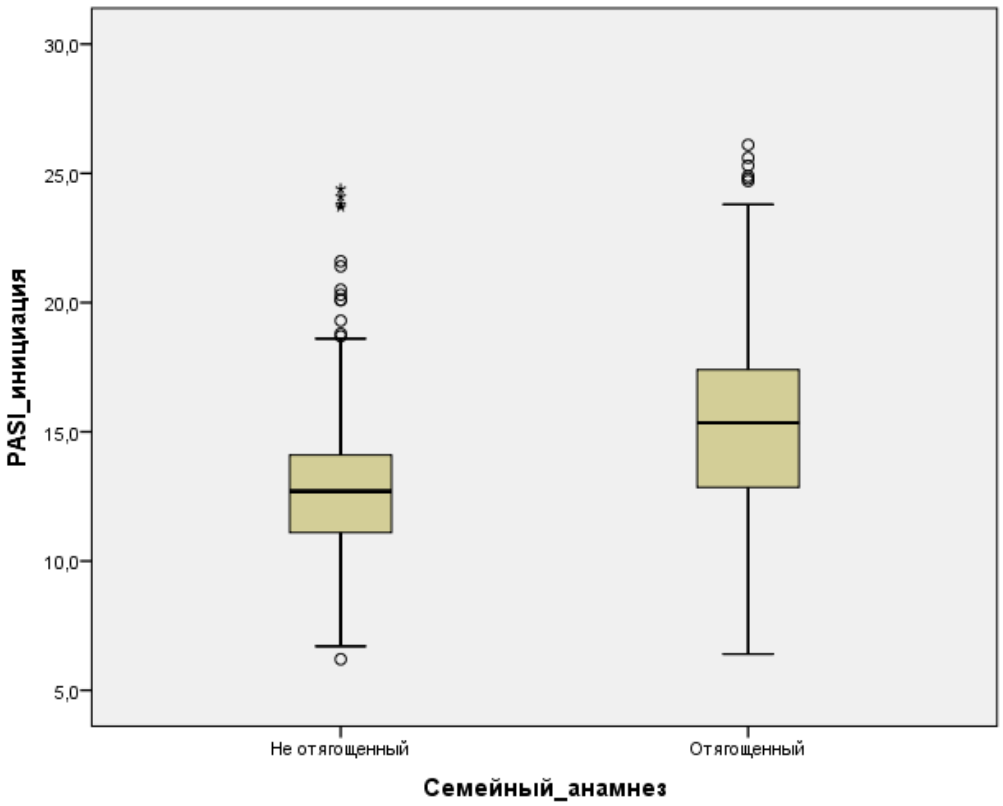


Рис. 5. Боксовые диаграммы индекса PASI при инициации биологической терапии с учетом семейного анамнеза в общей выборке

Медиана и межквартильный интервал индекса PASI в момент назначения ГИБТ у пациентов с не отягощенным семейным анамнезом составляли 12,7 [11,1; 14,1] баллов, охват значений варьировал от 6,2 до 24,4

баллов, тогда как в случае пациентов, имевших отягощенный семейный анамнез, значения медианы и интерквартильного интервала равнялись 15,3 [12,8; 17,4] баллов, диапазон значений начинался с 6,4 баллов и достигал 26,1 баллов. При сравнении индекса PASI выделенных групп случаев, сформированных по наличию/отсутствию отягощенного семейного анамнеза, были обнаружены статистически значимые более высокие значения индекса PASI у пациентов, имеющих отягощенный семейный анамнез по псориазу, по сравнению с теми, у кого не прослеживалась семейная история заболевания в ближайших поколениях: U=13210,0; p<0,001.

Особый интерес представлял сравнительный анализ значений индекса PASI, полученных на момент инициации биологической терапии, между случаями из общей выборки, сгруппированными на основании наличия у пациентов определенных коморбидных патологий (рис. 6).

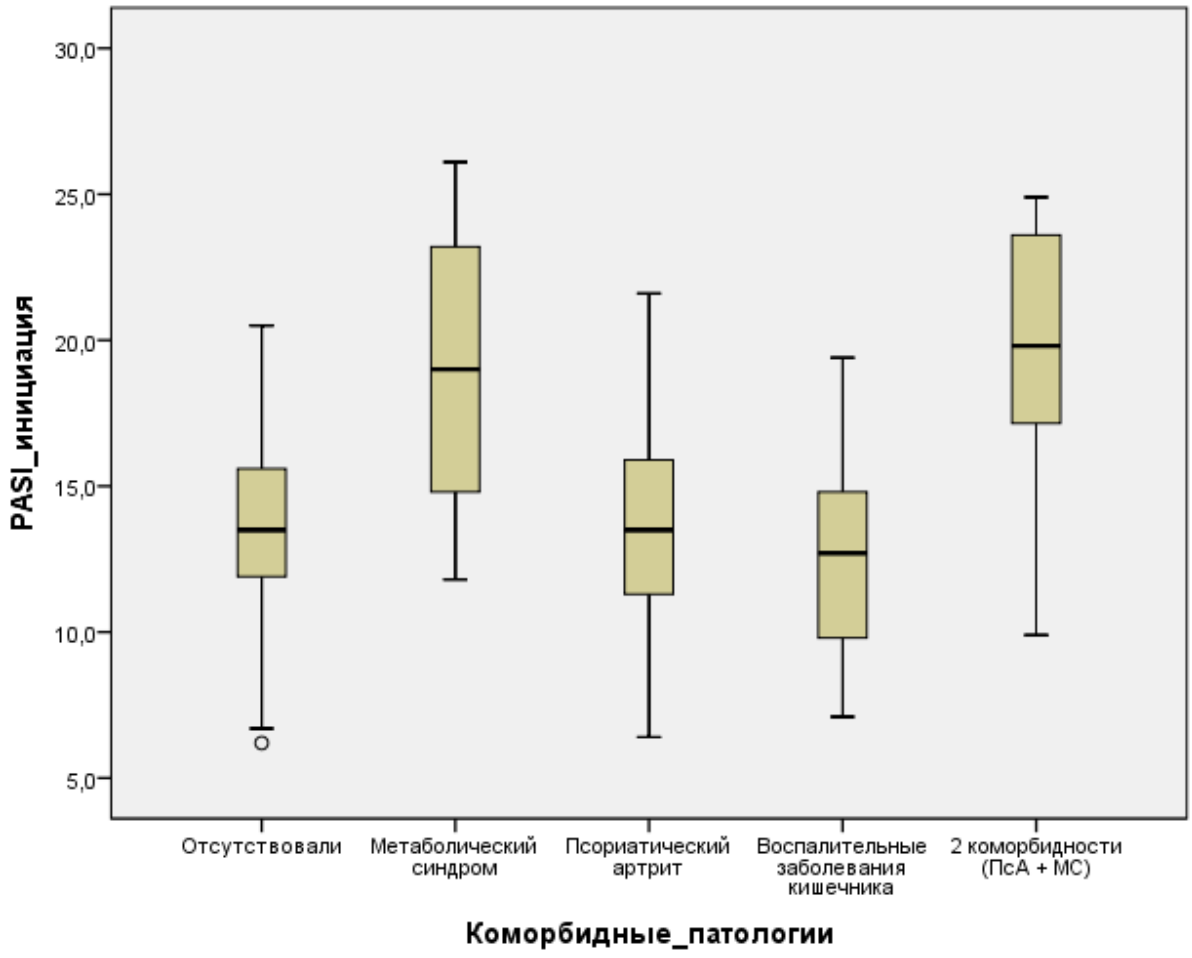


Рис. 6. Распределение значений индекса PASI при назначении ГИБТ в зависимости от наличия коморбидных патологий

Медиана и интерквартильный размах индекса PASI на момент инициации пациенту ГИБТ принимали различные значения в зависимости от конкретной, выделенной по наличию той или иной коморбидной патологии группы. Так, в случае отсутствия коморбидностей медиана и интерквартильный размах принимали значения 13,5 [11,9; 15,6] баллов (охват значений от 6,2 до 20,5 баллов), при наличии метаболического синдрома – 19,0 [14,8; 23,2] баллов (с диапазоном от 11,8 до 26,1 баллов), при установленном диагнозе «псориатический артрит» – 13,5 [11,3; 15,9] баллов (с интервалом от 6,4 до 21,6 баллов), в случае наличия воспалительных заболеваний кишечника – 12,7 [9,8; 14,8] баллов (с охватом значений от 7,1 до 19,4), а при наличии мультиморбидности в виде сочетания ПсА и МС значения равнялись 19,8 [17,1; 23,6] баллов (с минимальным значением 9,9 и максимальным – 24,9 баллов). В ходе проверки равенства медиан значений индекса PASI на момент инициации ГИБТ между вышеуказанными выборками было обнаружено, что они статистически значимо отличаются друг от друга: χ^2=69,594; p<0,001. В связи с чем было выполнено попарное сравнение выборок для определения конкретных, отличающихся между собой групп случаев (табл. 7).

Таблица 7

Парное сравнение значений индекса PASI на момент инициации ГИБТ в зависимости от наличия коморбидностей*

Выборка	МС	ПсА	ВЗК	ПсА+МС
Отсутствие	<0,001	1,000	1,000	<0,001
МС	----------	<0,001	<0,001	1,000
ПсА		----------	1,000	<0,001
ВЗК			----------	<0,001
ПсА+МС				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Таким образом статистически значимые различия индекса PASI, отмеченного на момент назначения биологических агентов, были

установлены между случаями пациентов, у которых был выявлен метаболический синдром, в том числе сочетание метаболического синдрома с псориатическим артритом, и случаями пациентов, у которых присутствовал псориатический артрит либо воспалительные заболевания кишечника, либо коморбидные патологии отсутствовали вовсе. При этом последние по значению индекса PASI между собой статистически значимо не отличались.

Немаловажное значение представлял собой сравнительный анализ значений индекса PASI, установленных на момент инициации ГИБТ, между выборками случаев, сформированных в зависимости от категорий SDS ИМТ, визуальное распределение исследуемого параметра PASI было представлено на рисунке 7.

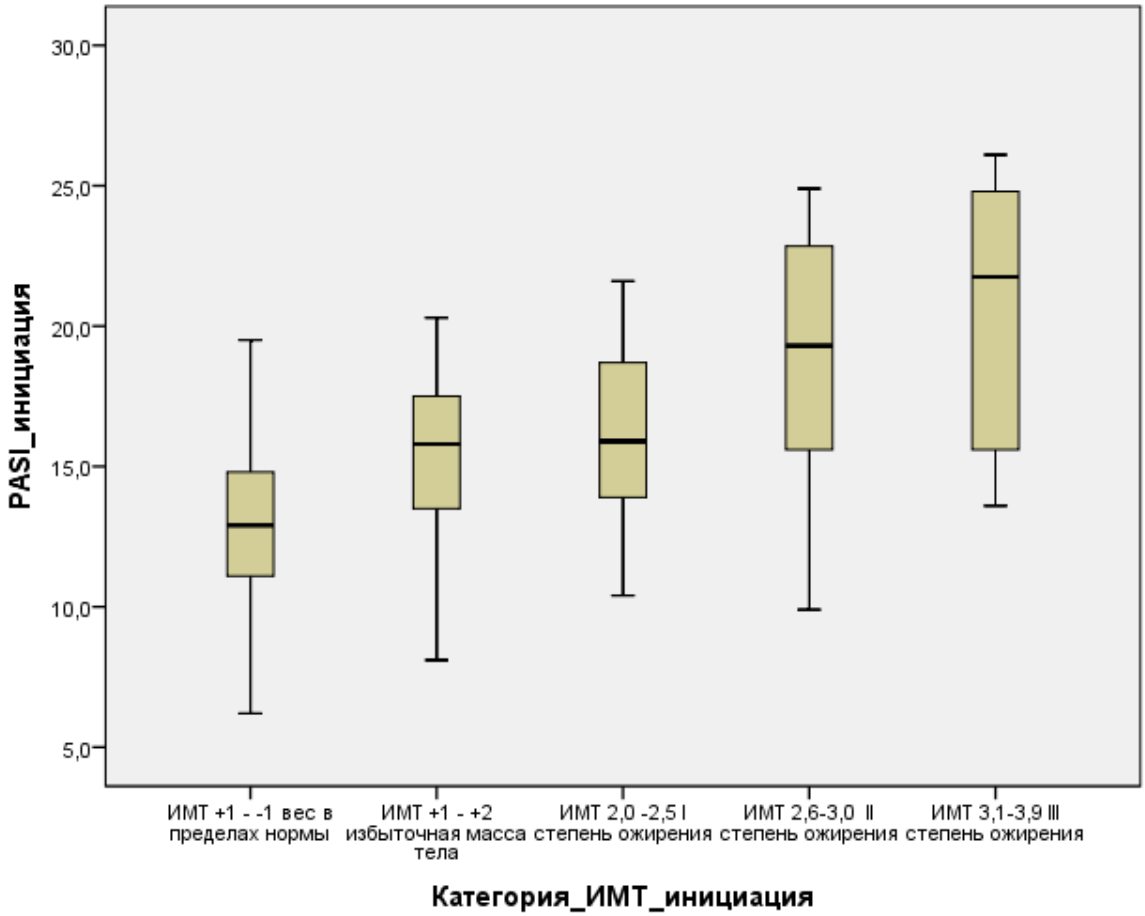


Рис. 7. Распределение значений индекса PASI при назначении ГИБТ в зависимости от категории SDS ИМТ в общей выборке случаев

Так, медиана индекса PASI с межквартильным размахом в выборке случаев пациентов, имеющих соответствующий их ростовесовым

показателям ИМТ, составила 12,9 [11,1; 14,8] баллов (с интервалом значений от 6,2 до 19,5 баллов), при установлении категории «избыточная масса тела» – 15,8 [13,5; 17,5] баллов (с охватом от 8,1 до 20,3 баллов), при установленном диагнозе «ожирение I степени» – 15,9 [13,9; 18,7] баллов (с разбросом значений от 10,4 до 21,6), в случае диагностированного ожирения II степени – 19,3 [15,6; 22,8] баллов (с интервалом от 9,9 до 24,9), а при категории отклонения SDS ИМТ «III степень ожирения» – 21,7 [15,6; 24,8] балл (охват значений от минимального 13,6 до максимального в 26,1).

В ходе теста Краскела-Уоллиса нулевая гипотеза о том, что распределение значений индекса PASI на момент инициации ГИБТ одинаково во всех выделенных по SDS ИМТ группах случаев, была опровергнута: значения индекса PASI статистически значимо отличались между исследуемыми выборками (χ^2=105,988; p<0,001). Последующее детальное сравнение выборок установило следующие значимо отличающиеся между собой пары (табл. 8).

Таблица 8

Парное сравнение значений индекса PASI на момент инициации ГИБТ в зависимости от категорий SDS ИМТ*

Выборка	Избыточная масса тела	I ст ожирения	II ст ожирения	III ст ожирения
Норма	<0,001	0,009	<0,001	<0,001
Избыточная масса тела	----------	1,000	0,004	0,018
I ст ожирения		----------	0,644	0,765
II ст ожирения			----------	1,000
III ст ожирения				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Сравнение значений индекса PASI выборки случаев пациентов с нормальной массой тела с остальными выборками, имеющими отклонения от нормальных показателей SDS ИМТ, во всех случаях продемонстрировало статистически значимые различия. Также статистически значимые отличия значений показателя индекса PASI, установленного на момент инициации

ГИБТ, были обнаружены при сравнении случаев пациентов с избыточной массой тела и случаев, в которых у пациентов было диагностировано ожирение I или II степени. При сравнении оставшихся выборок случаев между собой статистически значимых различий в значениях исследуемого индекса PASI не наблюдалось.

Кроме того, следует отметить, что значения индекса PASI, определяемые при назначении ГИБТ, статистически значимо отличались при сравнении выборок случаев, распределенных в зависимости от своевременной инициации биологической терапии: $U=14694,5$; $p<0,001$. При этом медиана изучаемого индекса PASI в выборке случаев, пациентам которой была проведена «ранняя» инициация ГИБТ (<2 лет с момента установления диагноза основного заболевания), равнялась 12,8 [11,4; 14,5] баллам (охват значений достигал от 6,2 до 24,1 баллов) и была статистически значимо ниже медианы индекса PASI выборки случаев, в которой пациентам проводилась «отсроченная» (>2 лет с момента установления диагноза «вульгарный псориаз») инициация биологической терапии – 14,3 [12,4; 17,2] баллов с разбросом значений от 6,7 до 26,1.

3.3. Описание и клинико-статистическая характеристика проводимой терапии в общей выборке случаев

Все имеющиеся случаи получения ГИБТ из общей выборки дополнительно подразделялись на подгруппы в зависимости от ранее получаемой «стандартной» системной (небиологической) терапии, которая предшествовала назначению биологического агента, с указанием продолжительности ее получения: >6 месяцев (длительная терапия) или <6 месяцев (кратковременная терапия). На основании данного признака было выделено 9 подгрупп случаев, 292 (66,7%) из которых ранее не получали какого-либо системного небиологического лечения, 26 (6,0%) случаев составили пациенты, которым был назначен метотрексат длительностью до 6

месяцев лечения, 42 (9,8%) случая были связаны с получением пациентами системной терапии препаратом метотрексат длительностью более 6 месяцев. В 11 (2,6%) случаях наблюдалась кратковременная терапия циклоспорином, а в 27 (6,3%) – длительная. Лечение ацитретином в течение более 6 месяцев отмечалось в 13 (3,0%) случаях, 9 (2,1%) случаев получения пациентами ацитретина были со сроком терапии до 6 месяцев. Предшествующее лечение сульфасалазином отмечалось в 15 случаях, из которых 3 (0,7%) были продолжительностью до 6 месяцев, а 12 (2,8%) случаев характеризовались продолжительностью терапии более 6 месяцев, при этом все случаи получения пациентами сульфасалазина были связаны с наличием воспалительных заболеваний кишечника. Также стоит отметить, что значительное число случаев (49; 11,4% от общей выборки случаев; 34,2% от всех случаев получения пациентом предшествующей системной терапии) получения пациентами предшествующей терапии такими небиологическими препаратами, как метотрексат и циклоспорин, было связано с наличием установленного диагноза «псориатический артрит».

Интересно, что при сравнении значений индекса PASI, вычисленных на момент инициации ГИБТ, между выделенными по признаку наличия предшествующей небиологической терапии группами не было установлено статистически значимых отличий: χ^2=8,965; p=0,345. В группе случаев с отсутствием предшествующего системного лечения медиана описываемого индекса PASI составила 13,8 [11,8; 16,7] баллов; в группе, пациенты которой получали метотрексат менее 6 месяцев – 13,3 [12,2; 14,4], более 6 месяцев – 13,8 [12,2; 15,7] баллов; при получении циклоспорина длительностью до 6 месяцев – 13,3 [12,4; 15,9] баллов, более 6 месяцев – 14,9 [11,9; 16,6]; при назначении ацитретина на время до 6 месяцев – 12,9 [11,1; 13,6], более 6 месяцев – 11,9 [10,9; 12,6] баллов; в случае применения сульфасалазина кратковременно, в течение 6 месяцев – 14,5 [14,1; 15,4], на более длительный срок – 12,8 [12,3; 14,7] баллов (рис. 8).

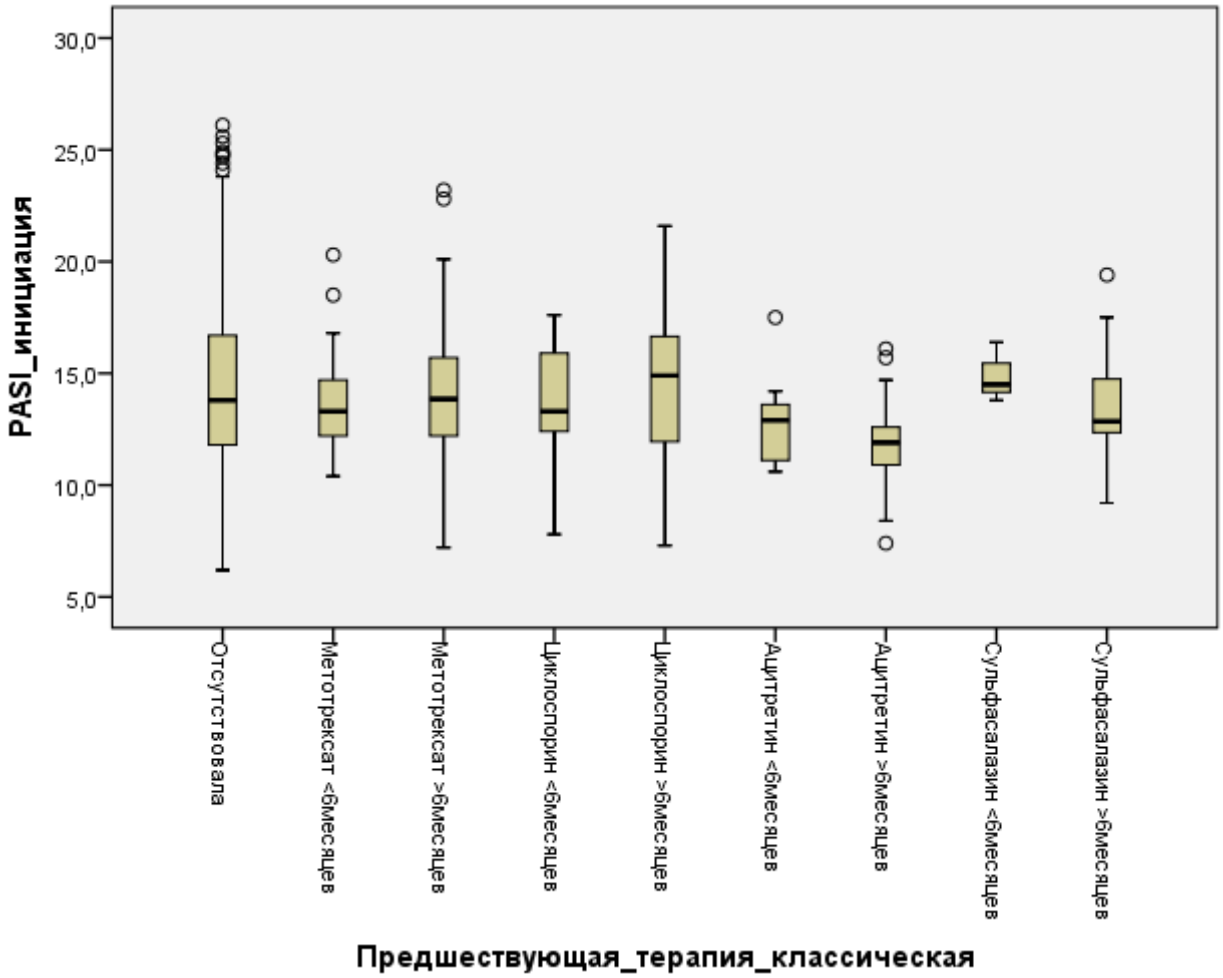


Рис. 8. Распределение значений индекса PASI, зафиксированного на момент назначения ГИБТ, в зависимости от ранее получаемой системной небиологической терапии в общей выборке случаев

Случаи с бионаивными пациентами составляли 54,7% (235) от общей выборки, тогда как доля случаев с пациентами, которые ранее уже получали биологическую терапию, равнялась 45,3% (195). При этом медиана индекса PASI в момент инициации первой линии (бионаивным пациентам) составляла 14,8 [12,8; 17,3] баллов с охватом значений от 10,3 до 26,1 баллов и была статистически значимо больше, чем значение медианы индекса PASI в момент инициации следующей линии терапии у тех, кто до этого уже получал когда-либо биологические препараты – 12,7 [9,6; 14,5] баллов с охватом значений от 6,2 до 23,7 баллов ($U=12340,5$; $p<0,001$).

Всего в исследовании было установлено 4 линии биологической терапии, переключение на вторую линию наблюдалось в 134 (31,2%)

случаях, на третью линию – в 54 (12,6%), случаи переключения на четвертую линию терапии носили единичный характер и составили всего 7 (1,6%) наблюдений. В некоторых случаях в сочетании с биологическим агентом назначалась сопутствующая «стандартная» системная терапия, так, назначение метотрексата наблюдалось в 56 (13,0%) случаях, сульфасалазина – в 17 (4,0%), циклоспорина – в 9 (2,1%), а ацитретина – в 8 (1,9%). Также имелись единичные случаи назначения метотрексата (6 случаев, 1,4%) или однократного курса фототерапии UVB 311нм №15 в режиме 5р/неделю (13 наблюдений, 3,0%) при пограничном показателе индекса PASI к 12 неделе терапии (PASI 40-49) – данная тактика проводилась только в отношении ингибиторов TNF-a (адалимумаба и этанерцепта).

235 случаев получения пациентами ГИБТ не достигли первичной конечной точки исследования (момента отмены биологической терапии) или она не была известна, поэтому эти наблюдения считались «цензурированными». Основной причиной отмены биологических препаратов в общей выборке случаев послужила потеря их эффективности с течением времени (развитие вторичной неэффективности), что наблюдалось в 149 (34,7%) случаях получения пациентами ГИБТ. Следующей по частоте причиной отмены послужила регистрация первичной неэффективности биологической терапии, установленной в 26 (6,0%) случаях. Третье по значимости место среди причин отмены биологической терапии заняло «развитие НЯ», встречающееся в 20 (4,7%) случаях.

3.4. Клинико-статистическая характеристика и сравнительный анализ случаев, сгруппированных по получаемой биологической терапии

В зависимости от получаемого в каждом конкретном случае биологического препарата было выделено 4 основные группы лечения: 111 (25,8%) случаев были связаны с назначением этанерцепта, 122 (28,4%) – адалимумаба, 116 (27,0%) – устекинумаба, меньше всего случаев получения пациентами ГИБТ наблюдалось при назначении секукинумаба – 81 (18,8%).

Распределение случаев в зависимости от линий терапии для каждого из изучаемых в рамках исследования биологических агентов представлено в таблице 9, при общей сравнительной оценке были выявлены статистически значимые различия между группами терапии (χ^2=77,466; p<0,001).

Таблица 9

Случаи назначения биологических препаратов с учетом линий терапии

ГИБП / Линия	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	p-критерий
Первая	95 (85,6%)	69 (56,6%)	42 (36,2%)	29 (35,8%)	<0,001
Вторая	16 (14,4%)	40 (32,8%)	49 (42,2%)	29 (35,8%)	<0,001
Третья	0	10 (8,2%)	23 (19,8%)	21 (25,9%)	0,002
Четвертая	0	3 (2,5%)	2 (1,7%)	2 (2,5%)	0,910

Таким образом, чаще всего в качестве препарата первой линии биологической терапии выступал этанерцепт, данное наблюдение можно связать с тем, что из всех вышеуказанных препаратов он одним из первых появился в дерматологической практике и раньше всех остальных использовался в лечении псориаза у детей, прямо противоположная ситуация обстояла с секукинумабом, который стал официально разрешен для применения в детской дерматологической практике с недавнего времени. Вторым по частоте назначаемости в качестве биологического препарата первой линии терапии был адалимумаб, который появился в дерматологической практике после этанерцепта. Наиболее частым биологическим препаратом, использующимся в качестве второй линии терапии, был устекинумаб, за ним по уменьшению частоты назачения следовали секукинумаб, адалимумаб и этанерцепт, у которого наблюдалось меньше всего случаев использования в качестве препарата второй линии терапии. Для третьей линии терапии преимущественно использовались такие биологические агенты, как секукинумаб и устекинумаб, поскольку они

длительно рассматривались как препараты последних линий терапии, назначающиеся после ингибиторов TNF-a, а также переключались между собой при неэффективности одного из них (рис. 9).

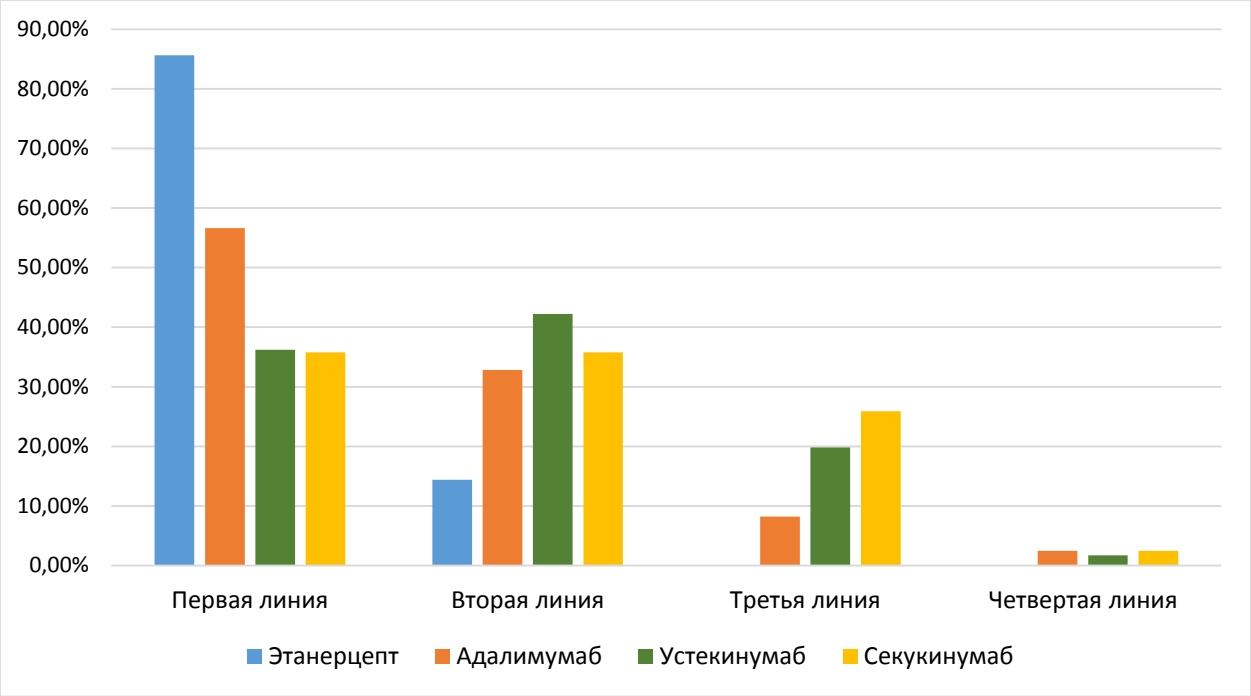


Рис. 9. Гистограмма, отражающая частоту случаев получения биологических препаратов в зависимости от линии терапии

Для лучшего представления об используемых в предшествующую линию терапии биологических агентах у пациентов, которым проводилась новая инициация ГИБП (выступавших в качестве препаратов второй, третьей или четвертой линии терапии), осуществлялась регистрация ранее назначаемых биологических препаратов с их детальным описанием для каждого отдельного случая и приведением общей частоты использования.

В целом чаще всего происходила смена этанерцепта на адалимумаб или устекинумаб, гораздо реже на секукинумаб. Адалимумаб чаще переключали на устекинумаб или секукинумаб, которые также сменяли друг друга в случае неэффективности одного из них. Инфликсимаб, используемый при ВЗК переключали с приблизительно одинаковой частотой на адалимумаб или устекинумаб – биологические агенты, разрешенные при данной коморбидности (табл.10).

Таблица 10

Предшествующее применение биологических агентов в зависимости от назначаемого ГИБП в качестве следующей линии терапии

Предшествующий ГИБП	Этанерцепт (n=16)	Адалимумаб (n=53)	Устекинумаб (n=74)	Секукинумаб (n=52)	p
Этанерцепт	----------	30 (58,7%)	21 (28,5%)	8(15,4%)	<0,001
Адалимумаб	13 (81,2%)	----------	19 (25,7%)	11 (21,1%)	<0,001
Устекинумаб	2(12,5%)	4 (7,5%)	----------	12 (23,1%)	0,078
Секукинумаб	1(6,3%)	6 (11,3%)	4 (5,4%)	----------	0,455
Инфликсимаб	-	3(5,6%)	5(6,7%)	-	0,801
TNF-a→Секу	-	-	8(10,8%)	----------	-
TNF-a →Усте	-	6(11,3%)	----------	9(17,3%)	0,380
Эта→Ада	----------	----------	17(22,9%)	12(23,1%)	0,989
TNF-a→Секу→Усте	-	3(5,6%)	----------	----------	-

Основные клинико-статистические характеристики, наряду со сравнительным анализом, выделенных в зависимости от используемого биологического агента групп случаев представлены в таблице 11.

Таблица 11

Клинико-статистическая характеристика основных параметров исследуемых групп случаев назначения биологической терапии

Параметр	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	Критерии
Пол (мужской), абс. (%)	64 (57,7)	67 (54,9)	67 (57,8)	46 (56,8)	χ^2=0,252; p=0,968
Отягощенный анамнез, абс. (%)	53 (47,7)	64 (52,5)	65 (56,0)	50 (61,7)	χ^2=4,003; p=0,261
Ранняя инициация ГИБТ, абс. (%)	53 (47,7)	50 (41,0)	38 (32,8)	23 (28,4)	χ^2=9,445; p=0,023
Биологическая наивность, абс. (%)	95 (85,6)	69 (56,6)	42 (36,2)	29 (35,8)	χ^2=70,571; p<0,001
Возраст инициации, лет, Me [Q1; Q3]	13,0 [11,0; 15,0]	14,0 [12,0; 15,0]	14,0 [12,0; 15,0]	14,0 [13,0; 16,0]	χ^2=11,387; p=0,010
Возраст манифестации, лет, Me [Q1; Q3]	9,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 11,0]	8,0 [5,0; 11,0]	7,0 [5,0; 10,0]	χ^2=5,497; p=0,139
Стаж заболевания, лет, Me [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 7,0]	5,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	χ^2=40,948; p<0,001
Индекс PASI (инициация), баллов, Me [Q1; Q3]	14,3 [12,2; 16,9]	13,1 [11,1; 15,9]	13,9 [12,4; 16,1]	13,3 [11,7; 14,9]	χ^2=6,652; p=0,084

Группы случаев, сформированные по получаемому биологическому препарату, были однородны по половому признаку и частоте наличия у пациентов отягощенного семейного анамнеза. Тогда как статистически значимые отличия наблюдались в отношении своевременной инициации ГИБТ, так, больше всего наблюдений с ранним назначением биологических препаратов (<2 лет с момента установления диагноза «вульгарный псориаз» до назначения первого биологического агента) наблюдалось в группе случаев, получавших этанерцепт и адалимумаб. Кроме того, статистически значимо больше наблюдений получения ГИБТ бионаивными пациентами приходилось на группу случаев, в которой был назначен этанерцепт. Сравнительный анализ значений медианы и межквартильного интервала возраста инициации биологической терапии также продемонстрировал наличие статистически значимых отличий между изучаемыми группами случаев. Последующий попарный сравнительный анализ указанных значений возраста инициации ГИБТ между группами биологической терапии выявил следующие уровни статистической значимости (табл. 12).

Таблица 12

Парное сравнение значений возраста инициации ГИБТ в зависимости от получаемого биологического агента*

Группа	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	1,000	0,247	0,008
Адалимумаб		----------	1,000	0,115
Устекинумаб			----------	1,000
Секукинумаб				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Таким образом, была обнаружена единственная пара статистически значимо отличающихся между собой групп терапии по значению возраста инициации ГИБТ: этанерцепт и секукинумаб. Статистически значимых

отличий в значениях индекса PASI, рассчитанного на момент инициации, между группами биологической терапии выявлено не было.

Поскольку процесс назначения одного из четырех одобренных протоколом исследования биологических препаратов сильно зависел от факта наличия у пациента тех или иных коморбидных состояний, необходимым элементом описательной статистики на данном этапе исследования было приведение данных о частоте встречаемости коморбидных патологий в зависимости от принадлежности пациента к определенной группе, сформированной на основании сортировки случаев применения в терапии определенного биологического агента (табл. 13).

Таблица 13

Распределение коморбидностей в зависимости от случаев получения пациентами определенной биологической терапии

Коморбидная патология	**Этанерцепт (n=31)**	**Адалимумаб (n=57)**	**Устекинумаб (n=48)**	**Секукинумаб (n=57)**	**Критерии**
Метаболический синдром, абс. (%)	7 (22,6)	6 (10,5)	15 (31,2)	10 (17,5)	χ^2=7,413; p=0,059
Псориатический артрит, абс. (%)	21 (67,7)	31 (54,4)	19 (39,6)	43 (75,5)	χ^2=15,336; p=0,001
Воспалительные заболевания кишечника, абс. (%)	-	17 (29,8)	12 (25,0)	-	χ^2=0,110; p=0,740
ПсА + МС, абс. (%)	3 (9,7)	3 (5,3)	2 (4,2)	4 (7,0)	χ^2=1,134; p=0,768

Частота распределения коморбидностей при общем сравнительном анализе с помощью таблиц сопряженности значительно отличалась между группами случаев, распределенных по получаемой пациентами биологической терапии: χ^2=32,849; p<0,001. Наиболее частым биологическим агентом, который назначался в случае наличия у пациента метаболического синдрома был устекинумаб, следующим по количеству случаев назначения был секукинумаб. В случае псориатического артрита могли быть использованы все четыре биологических агента, но наибольшее предпочтение отдавалось секукинумабу и адалимумабу, последним по

частоте назначения при псориатическом артрите был устекинумаб. При воспалительных заболеваниях кишечника большее предпочтение отдавалось адалимумабу и устекинумабу, которые также сменяли друг друга при неэффективности одного из них. В ситуациях, когда пациенту устанавливался диагноз, включающий в себя наличие двух коморбидных патологий (псориатического артрита в сочетании с метаболическим синдромом), какого-то «наиболее предпочтительного» биологического агента для назначения не было. Также для каждой группы ГИБТ анализировалось распределение случаев в зависимости от SDS ИМТ пациента (табл. 14).

Таблица 14

Распределение случаев ГИБТ в зависимости от категорий SDS ИМТ пациентов с учетом получаемого биологического агента

Категория SDS ИМТ	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	Критерии
Масса тела в пределах нормы (SDSИМТ +1 - -1), абс. (%)	88 (79,3)	97 (79,5)	74 (63,8)	53 (65,4)	χ^2=12,019; p=0,007
Избыточная масса тела (SDSИМТ +1 - +2), абс. (%)	11 (9,9)	10 (8,2)	18 (15,5)	9 (11,1)	χ^2=3,476; p=0,323
Ожирение I степени (SDSИМТ +2,0 - +2,5), абс. (%)	2 (1,8)	5 (4,1)	5 (4,3)	5 (6,2)	χ^2=2,449; p=0,484
Ожирение II степени (SDSИМТ +2,6 - +3,0), абс. (%)	8 (7,2)	7 (5,7)	13 (11,2)	11 (13,6)	χ^2=4,749; p=0,191
Ожирение III степени (SDSИМТ +3,1 - +3,9), абс. (%)	2 (1,8)	3 (2,5)	6 (5,2)	3 (3,7)	χ^2=2,395; p=0,494

После проведения общего сравнительного анализа с помощью таблиц сопряженности было установлено, что частота распределения случаев в зависимости от категории SDS ИМТ между группами получения ГИБТ статистически значимо не различалась: χ^2=15,375; p=0,221.

Оценка случаев ранее получаемой небиологической терапии в зависимости от получаемого пациентом в последующем биологического

агента позволила установить отсутствие статистически значимой разницы между четырьмя изучаемыми группами биологической терапии (табл. 15).

Таблица 15

Распределение случаев в зависимости от ранее получаемой небиологической терапии с учетом получаемого биологического агента

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

В ходе сравнительного анализа частоты наблюдений с назначением различной сопутствующей небиологической терапии в комбинации с биологическим препаратом между группами случаев, распределенными в зависимости от получаемой ГИБТ были получены следующие уровни статистической значимости (табл. 16).

Таблица 16

Распределение случаев в зависимости от типа сопутствующей небиологической терапии с учетом получаемого биологического агента

Сопутствующая небиологическая терапия	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	Критерии
Отсутствовала, абс. (%)	75 (67,6)	71 (58,2)	101 (87,1)	74 (91,4)	χ^2=41,799; p<0,001
Метотрексат, абс. (%)	17 (15,3)	26 (21,3)	8 (6,9)	5 (6,2)	χ^2=15,113; p=0,001
Циклоспорин, абс. (%)	4 (3,6)	3 (2,5)	-	2 (2,5)	χ^2=0,335; p=0,845
Ацитретин, абс. (%)	3 (2,7)	5 (4,1)	-	-	χ^2=0,050; p=0,822
Сульфасалазин, абс. (%)	-	10 (8,2)	7 (6,0)	-	χ^2=0,156; p=0,692
Курс ФТЛ после 12 нед, абс. (%)	9 (8,1)	4 (3,3)	-	-	χ^2=1,738; p=0,187
Метотрексат после 12 нед, абс. (%)	3 (2,7)	3 (2,5)	-	-	χ^2=0,088; p=0,766

Статистически значимые отличия были получены относительно частоты случаев назначения в качестве сопутствующей небиологической терапии препарата метотрексат, который в большинстве наблюдений сопровождал биологическую терапию препаратами адалимумаб и этанерцепт. Стоит также отметить, что метотрексат и циклоспорин в превалирующем большинстве случаев назначались при наличии у пациента псориатического артрита – 25 (44,6%) и 8 (88,9% от числа всех случаев с назначением описываемого препарата небиологической терапии) случаев соответственно. Сульфасалазин в 100% (17) случаях его назначения добавлялся к биологической терапии при наличии у пациента патологии из группы воспалительных заболеваний кишечника.

Причины отмены ГИБТ в зависимости от получаемого биологического препарата представлены в таблице 17.

Таблица 17

Частота случаев отмены ГИБП по соответствующим причинам в зависимости от получаемого биологического агента

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

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами ГИБТ как по отдельным рассматриваемым причинам отмены, так и в общем (χ^2=8,059; p=0,233), стоит отметить, что более высокая частота случаев отмены ГИБТ по всем трем причинам была характерна для биологических агентов из группы ингибиторов TNF-a (адалимумаб и этанерцепт) по сравнению с ингибиторами IL-12/23 (устекинумаб) и IL-17 (секукинумаб). Терапия биологическими агентами не была отменена (пациенты не достигли первичной конечной точки исследования, цензурированные данные) в 232 (53,9%) случаях из 430, при этом из этих 232 случаев 39 (35,1%) наблюдались в группе терапии этанерцептом, 59 (48,4%) – адалимумабом, 81 (69,8%) – устекинумабом и 53 (65,4%) – секукинумабом.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

4.1. Сравнительная оценка эффективности проводимой биологической терапии в заданные временные точки исследования

Результаты сравнительного анализа собранных за 52 недели наблюдения значений индекса PASI, зафиксированных в установленных исследованием основных временных точках, между группами проводимой биологической терапии были резюмированы в таблице 18.

Таблица 18

Сравнительный анализ значений индекса PASI в основных временных точках исследования в зависимости от получаемой ГИБТ

Индекс PASI, баллов, Me [Q1; Q3]	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Критерии
Инициация ГИБТ	13,5 [11,9; 16,0]	12,8 [10,7; 15,3]	13,8 [12,4; 15,9]	13,3 [11,7; 14,9]	χ^2=6,652; p=0,084
12 неделя лечения	3,7 [2,5; 5,8]	2,8 [1,8; 4,0]	2,1 [0,9; 2,9]	1,1 [0,3; 2,5]	χ^2=99,339; p<0,001
16 неделя лечения	2,7 [1,6; 4,5]	2,0 [0,9; 2,8]	1,1 [0,3; 2,2]	0,6 [0; 1,2]	χ^2=104,466; p<0,001
28 неделя лечения	1,3 [0,6; 3,2]	0,8 [0,1; 2,1]	0,3 [0; 0,8]	0 [0; 0,2]	χ^2=102,052; p<0,001
52 неделя лечения	0,5 [0; 2,3]	0,2 [0; 1,0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	χ^2=76,122; p<0,001

Исходя из полученных данных, можно с уверенностью утверждать, что в начальной точке исследования (момент инициации ГИБТ) группы случаев биологической терапии были однородны, статистически значимые различия между ними отсутствовали. Дополнительно следует обозначить диапазон значений индекса PASI на момент инициации для каждой из групп случаев получения ГИБТ, так, для случаев, в которых пациенты получали этанерцепт, значения варьировали от минимальных 6,7 до максимальных 24,1 баллов; адалимумаб – от 7,1 до 24,8; устекинумаб – от 6,2 до 25,6; секукинумаб – от 6,4 до 26,1 баллов. Распределение значений индекса PASI на 12 неделе лечения наглядно представлено на рисунке 10.

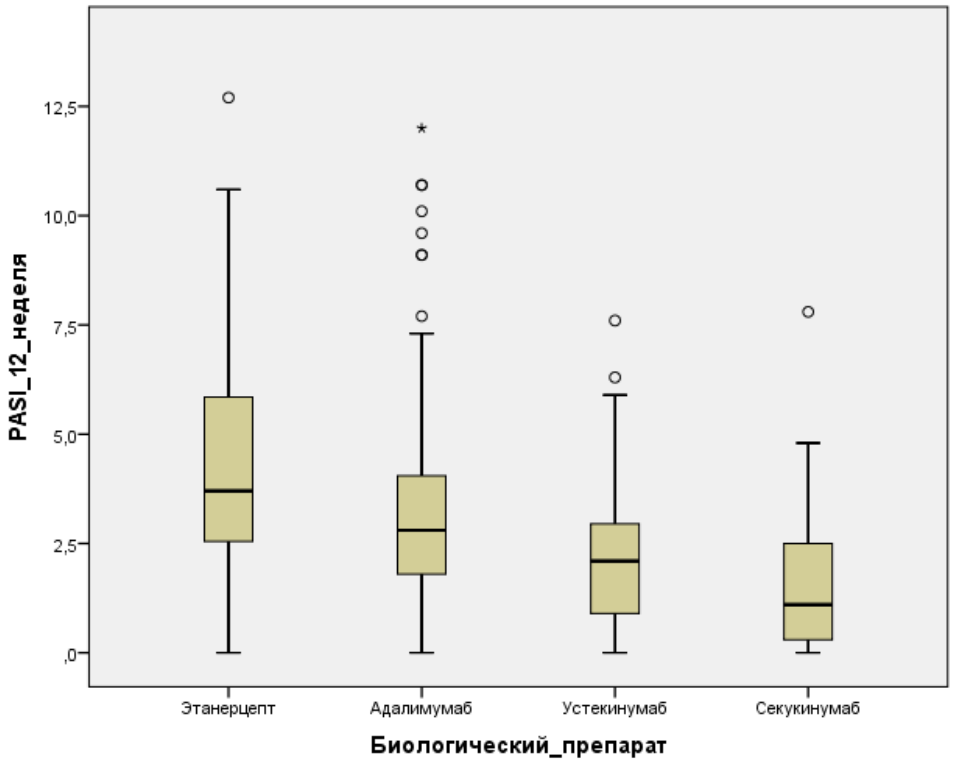


Рис. 10. Распределение значений индекса PASI к 12 неделе лечения в зависимости от назначенного биологического агента

Диапазон значений индекса PASI на 12 неделе лечения биологическими препаратами зависел от используемого агента и составлял в группе случаев, получавших этанерцепт от 0 до 12,7 баллов, в случаях получения препарата адалимумаб – от 0 до 12,0 баллов, при приеме устекинумаба – от 0 до 7,6 баллов, а при назначении секукинумаба – от 0 до 7,8 баллов. Учитывая наличие статистически значимой разницы между значениями PASI на 12 неделе лечения, изучаемые группы биологической терапии были подвергнуты попарному сравнению (табл. 19).

Таблица 19

Парное сравнение значений индекса PASI на 12 неделе терапии в зависимости от получаемого биологического агента*

ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	0,018	<0,001	<0,001
Адалимумаб		----------	<0,001	<0,001
Устекинумаб			----------	0,046
Секукинумаб				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Парный сравнительный анализ продемонстрировал наличие статистически значимой разницы между значениями индекса PASI, установленными на 12 неделе терапии, во всех случаях попарного сравнения групп биологической терапии, при этом наиболее низкие значения медианы показателя PASI были характерны для случаев, получавших в лечении препарат секукинумаб.

Различия параметра PASI на 16 неделе наблюдения между группами биологической терапии были признаны статистически значимыми, при этом охват значений в группе случаев терапии этанерцептом имел рамки от 0 до 9,7 баллов; адалимумаба – от 0 до 9,5 баллов; устекинумаба – от 0 до 5,9; а при назначении секукинумаба – от 0 до 6,2. В целом к 16 неделе лечения сохранялась тенденция к уменьшению тяжести течения псориаза на фоне получения всех биологических препаратов, однако, статистически значимо более низкие показатели PASI наблюдались в группе случаев получения пациентами секукинумаба (табл. 20).

Таблица 20

Парное сравнение значений индекса PASI на 16 неделе терапии в зависимости от получаемого биологического агента*

ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	0,090	<0,001	<0,001
Адалимумаб		----------	<0,001	<0,001
Устекинумаб			----------	0,021
Секукинумаб				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Благодаря дополнительному сравнительному анализу, было установлено наличие статистически значимой разницы между значениями PASI, определенных на 16 неделе лечения, во всех парных групповых сравнениях, за исключением сравнения между собой выборок наблюдений, характеризующихся получением в качестве биологической терапии препаратов этанерцепт или адалимумаб – в этом случае статистически значимые отличия отсутствовали.

Постепенное уменьшение значений индекса PASI с течением времени на фоне получения пациентами биологической терапии сохранялось к 28 неделе наблюдения. Диапазон значений индекса PASI отличался в зависимости от получаемого биологического агента, так, в группе случаев пациентов, получавших этанерцепт, значения варьировали от минимальных 0 баллов до максимальных 9,8; в случае приема адалимумаба – от 0 до 8,4; тогда как при получении пациентами препаратов устекинумаб и секукинумаб охват значений составлял от 0 до 3,4 баллов в обоих выборках ГИБТ. Медианы индекса PASI в последнем случае статистически значимо не отличались друг от друга, что было подтверждено при попарном сравнении изучаемых групп (табл. 21).

Таблица 21

Парное сравнение значений индекса PASI на 28 неделе терапии в зависимости от получаемого биологического агента*

ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	0,053	<0,001	<0,001
Адалимумаб		----------	<0,001	<0,001
Устекинумаб			----------	0,267
Секукинумаб				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Кроме того, на 28 неделе наблюдения не было обнаружено статистически значимых отличий индекса PASI при сравнении между собой таких групп случаев, которые получали в качестве биологической терапии препараты этанерцепт и адалимумаб. Во всех остальных парах сравнений были установлены статистически значимые различия изучаемого параметра.

Наиболее выраженное улучшение тяжести течения вульгарного псориаза в большинстве случаев было достигнуто к 52 неделе лечения биологическими препаратами и сопровождалось выраженным снижением значений индекса PASI, визуальное распределение которого было продемонстрировано на рисунке 11.

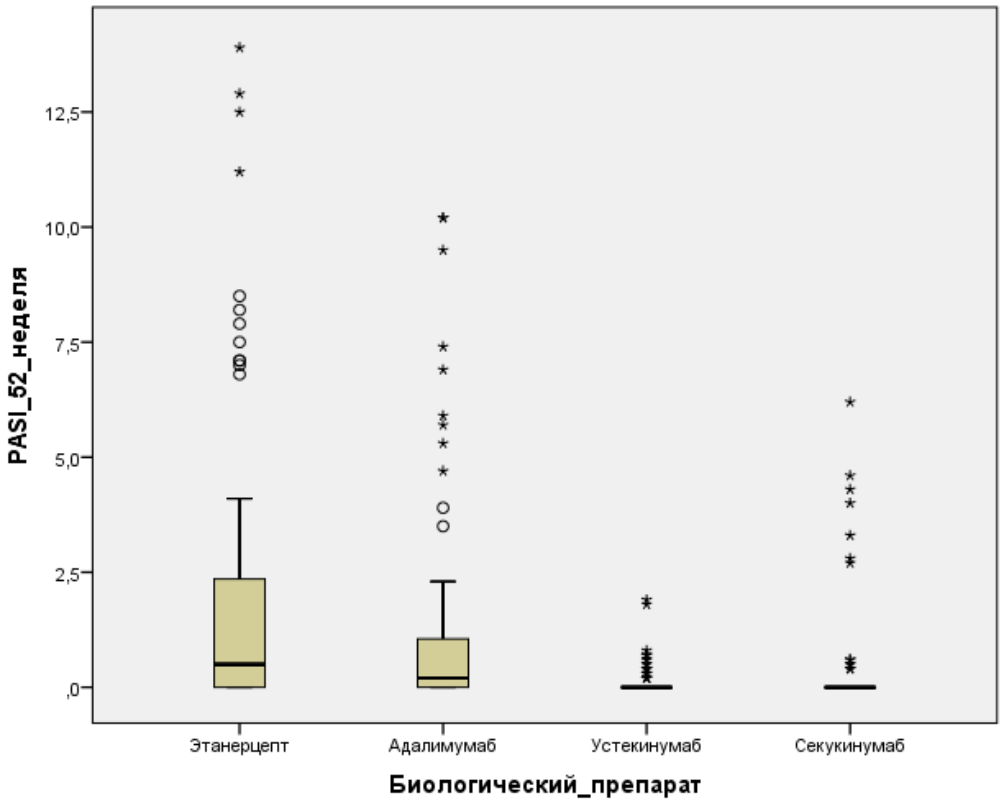


Рис. 11. Распределение значений индекса PASI на 52 неделе лечения в зависимости от назначенного биологического агента

Общий сравнительный анализ подтвердил, что выборки биологической терапии статистически значимо отличались друг от друга значениями индекса PASI, установленными на 52 неделе наблюдения. Диапазон значений индекса PASI при этом для случаев терапии этанерцептом составлял от 0 до 13,9 баллов, адалимумабом – от 0 до 10,2 баллов, устекинумабом – от 0 до 1,9 баллов, а в случае получения секукинумаба – от 0 до 6,2 баллов. В связи с чем был проведен попарный сравнительный анализ (табл. 22).

Таблица 22

Парное сравнение значений индекса PASI на 52 неделе терапии в зависимости от получаемого биологического агента*

ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	0,114	<0,001	<0,001
Адалимумаб		----------	<0,001	<0,001
Устекинумаб			----------	1,000
Секукинумаб				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Равно как и на 28 неделе наблюдения, к 52 неделе терапии сохранялось отсутствие статистически значимой раницы значений индекса PASI между такими выборками случаев, как группы получения устекинумаба и секукинумаба, так и группы терапии этанерцептом и адалимумабом. В остальных случаях парного сравнения наблюдались статистически значимые отличия значений исследуемого индекса PASI.

4.2. Оценка динамики индекса PASI в течение 52 недель наблюдения в зависимости от получаемого биологического препарата

Первоначально проводилась общая сравнительная оценка динамических изменений индекса PASI с учетом получаемого ГИБП, зафиксированных с помощью серии повторных расчетов в определенные временные точки исследования (табл.23).

Таблица 23

Сравнительный анализ значений индекса PASI в динамике с учетом проводимого лечения биологическими агентами

ГИБП	Временная точка исследования, неделя					Критерии
	0	12	16	28	52	
Этанерцепт	13,5 [11,9; 16,0]	3,7 [2,5; 5,8]	2,7 [1,6; 4,5]	1,3 [0,6; 3,2]	0,5 [0; 2,3]	χ^2=296,688; p<0,001
Адалимумаб	12,8 [10,7; 15,3]	2,8 [1,8; 4,0]	2,0 [0,9; 2,8]	0,8 [0,1; 2,1]	0,2 [0; 1,0]	χ^2=389,196; p<0,001
Устекинумаб	13,8 [12,4; 15,9]	2,1 [0,9; 2,9]	1,1 [0,3; 2,2]	0,3 [0; 0,8]	0 [0; 0]	χ^2=423,587; p<0,001
Секукинумаб	13,3 [11,7; 14,9]	1,1 [0,3; 2,5]	0,6 [0; 1,2]	0 [0; 0,2]	0 [0; 0]	χ^2=246,766; p<0,001

Исходя из полученных результатов, можно было сделать вывод о том, что использование каждого из изучаемых в рамках исследования биологических агентов приводит к статистически значимым различиям во времени ответа (между временными точками исследования). Данное

утверждение требовало более детального анализа изменений значения индекса PASI в динамике для каждого из биологических препаратов по отдельности, что было возможно в случае проведении дополнительного попарного сравнения.

Так, парное сравнение значений PASI между различными временными точками исследования для случаев ГИБТ, когда пациенты получали терапию препаратом этанерцепт, приведено в таблице 24.

Таблица 24

Парное сравнение значений индекса PASI в динамике между заданными временными точками для случаев пациентов, получавших этанерцепт*

Временная точка	0 неделя	12 неделя	16 неделя	28 неделя	52 неделя
0 неделя	----------	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12 неделя		----------	<0,001	<0,001	<0,001
16 неделя			----------	0,001	<0,001
28 неделя				----------	1,000
52 неделя					----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

В ходе вышеуказанного попарного сравнительного анализа удалось установить статистически значимые различия значений индекса PASI при сравнении каждой из временных точек друг с другом, за исключением лишь одной пары случаев: сравнение значений индекса PASI на 28 и 52 неделях терапии. Благодаря этим результатам, было обнаружено, что при терапии препаратом этанерцепт максимальный статистически значимый клинический эффект для большинства случаев достигается в течение 28 недель терапии.

Следующий попарный сравнительный анализ значений индекса PASI, определяемых в динамике на фоне ГИБТ, был проведен для случаев пациентов, получавших адалимумаб (табл. 25).

Таблица 25

Парное сравнение значений индекса PASI в динамике между заданными временными точками для случаев пациентов, получавших адалимумаб*

Временная точка	0 неделя	12 неделя	16 неделя	28 неделя	52 неделя
0 неделя	----------	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12 неделя		----------	<0,001	<0,001	<0,001
16 неделя			----------	<0,001	<0,001
28 неделя				----------	0,174
52 неделя					----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Максимальная клиническая эффективность адалимумаба, как и в случаях применения этанерцепта, в превалирующем большинстве наблюдений достигалась за первые 28 недель использования. Данный вывод был сделан на основании отсутствия статистически значимых отличий между значениями индекса PASI пациентов при сравнении таких временных точек исследования, как 28 и 52 неделя терапии. Тогда как в остальных случаях парного сравнительного анализа выборок, распределенных в зависимости от временной точки определения индекса PASI, определялись статистически значимые отличия. Данное утверждение было справедливо и в отношении устекинумаба (табл. 26).

Таблица 26

Парное сравнение значений индекса PASI в динамике между заданными временными точками для случаев пациентов, получавших устекинумаб*

Временная точка	0 неделя	12 неделя	16 неделя	28 неделя	52 неделя
0 неделя	----------	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12 неделя		----------	<0,001	<0,001	<0,001
16 неделя			----------	<0,001	<0,001
28 неделя				----------	0,138
52 неделя					----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Как и в предыдущих наблюдениях, отсутствие статистически значимых различий значений индекса PASI наблюдалось только в случае сравнения 28 и 52 недель наблюдения между собой, в остальных случаях отмечалась статистически значимая разница между сравниваемыми значениями показателя. В отличие от перечисленных выше случаев получения ГИБТ, назначение пациентам биологического препарата секукинумаб сопровождалось статистически значимым максимальным развитием эффекта уже к 16 неделе лечения. Данное наблюдение было статистически подтверждено с помощью проведения попарного сравнительного анализа индекса PASI в различных временных точках исследования, позволяющих оценить динамические изменения исследуемого параметра и эффективность лекарственного средства (табл. 27).

Таблица 27

Парное сравнение значений индекса PASI в динамике между временными точками для пациентов, получавших секукинумаб*

Временная точка	0 неделя	12 неделя	16 неделя	28 неделя	52 неделя
0 неделя	----------	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12 неделя		----------	0,003	<0,001	<0,001
16 неделя			----------	0,113	0,113
28 неделя				----------	1,000
52 неделя					----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

В ходе парного сравнительного анализа индекса распространенности и тяжести псориаза при получении пациентами секукинумаба было установлено отсутствие статистически значимых отличий в случае сравнения значений указанного показателя, полученными на 16, 28 и 52 неделях наблюдения, между собой. Кроме того, для наглядного представления данных, демонстрирующих вышеописанную динамику изменения медианы индекса PASI с течением времени на фоне ГИБТ, была построена диаграмма с областями с накоплением, представленная на рисунке 12.

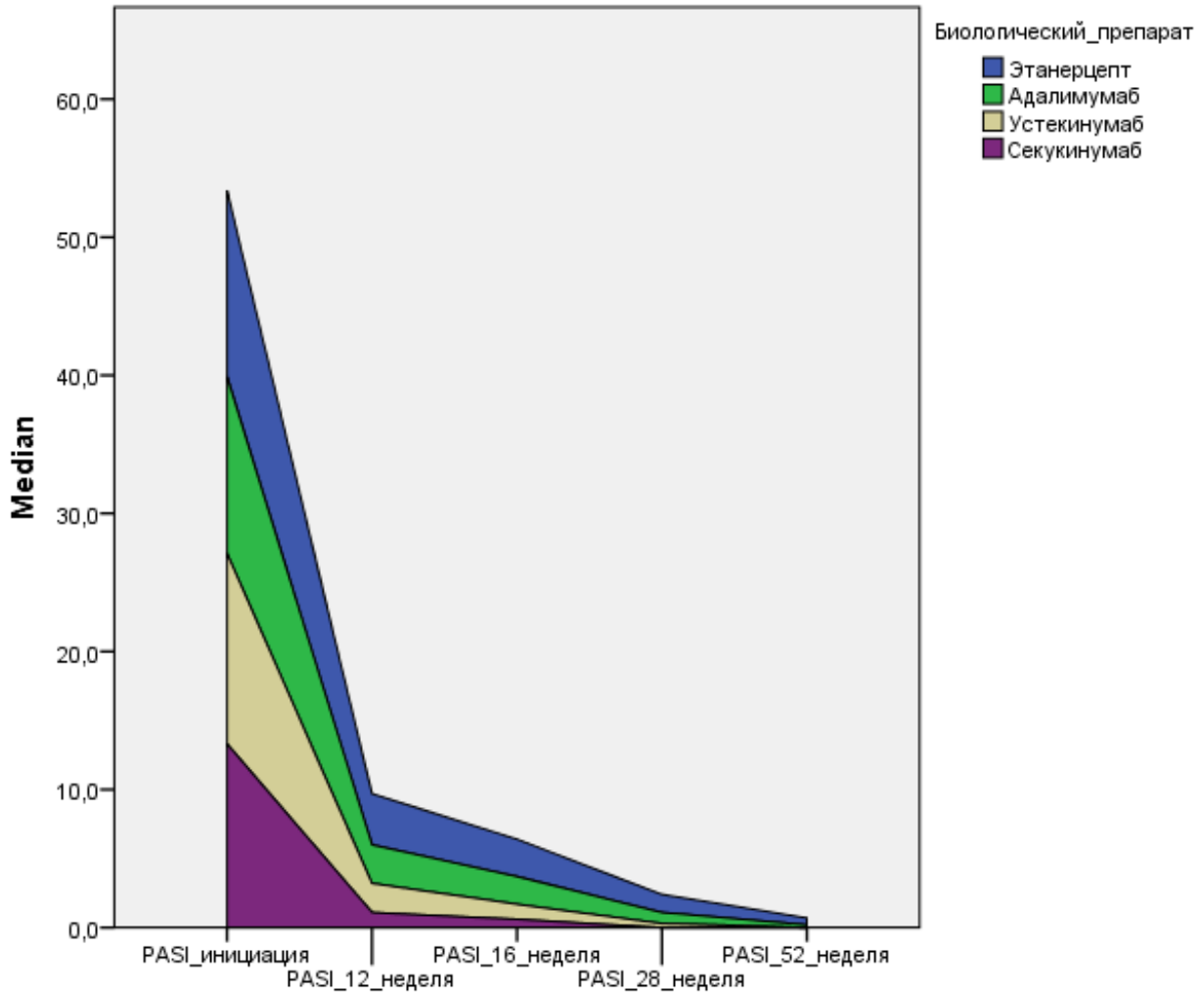


Рис. 12. Диаграмма с областями с накоплением значений индекса PASI в динамике на фоне получения определенного биологического препарата

4.3. Сравнительная оценка долей случаев пациентов, достигших определенного показателя индекса PASI в течение 52 недель наблюдения в зависимости от биологического препарата

Одной из задач исследования было определение числа и процентных долей случаев пациентов, которые достигли показателя индекса PASI 50, 75, 90 и 100 в каждой из временных точек исследования, принимая во внимание получаемую ими ГИБТ. Для удобства отображения данных полученные результаты были представлены в виде таблиц. Так, таблица 28 демонстрирует сравнительную оценку случаев достижения установленного показателя индекса PASI к 12 неделе терапии отдельно для каждой из рассматриваемых категорий улучшения, при этом в ходе общего

сравнительного анализа всех имеющихся данных было доказано, что они статистически значимо отличались друг от друга: χ^2=163,308; p<0,001.

Таблица 28

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

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

Доли случаев для каждой из заданных категорий показателя индекса PASI также статистически значимо различались между группами биологической терапии. При этом больше всего случаев «неответчиков» на биологическую терапию (PASI<50) к 12 неделе лечения было характерно для группы применения этанерцепта, меньше всего случаев зарегистрировано при терапии секукинумабом и устекинумабом. Обратная ситуация наблюдается при анализе случаев достижения пациентами к 12 неделе лечения показателя индекса PASI 100: больше всего случаев установлено при лечении секукинумабом, меньше всего при использовании в терапии этанерцепта и адалимумаба.

Большая часть случаев получения пациентами таких биологических препаратов, как этанерцепт и адалимумаб, была связана с преимущественным достижением к 12 неделе терапии показателя индекса PASI 50-89, в случаях применения устекинумаба – улучшения PASI 75-99, а при использовании секкукинумаба – PASI 75-100 (рис. 13).

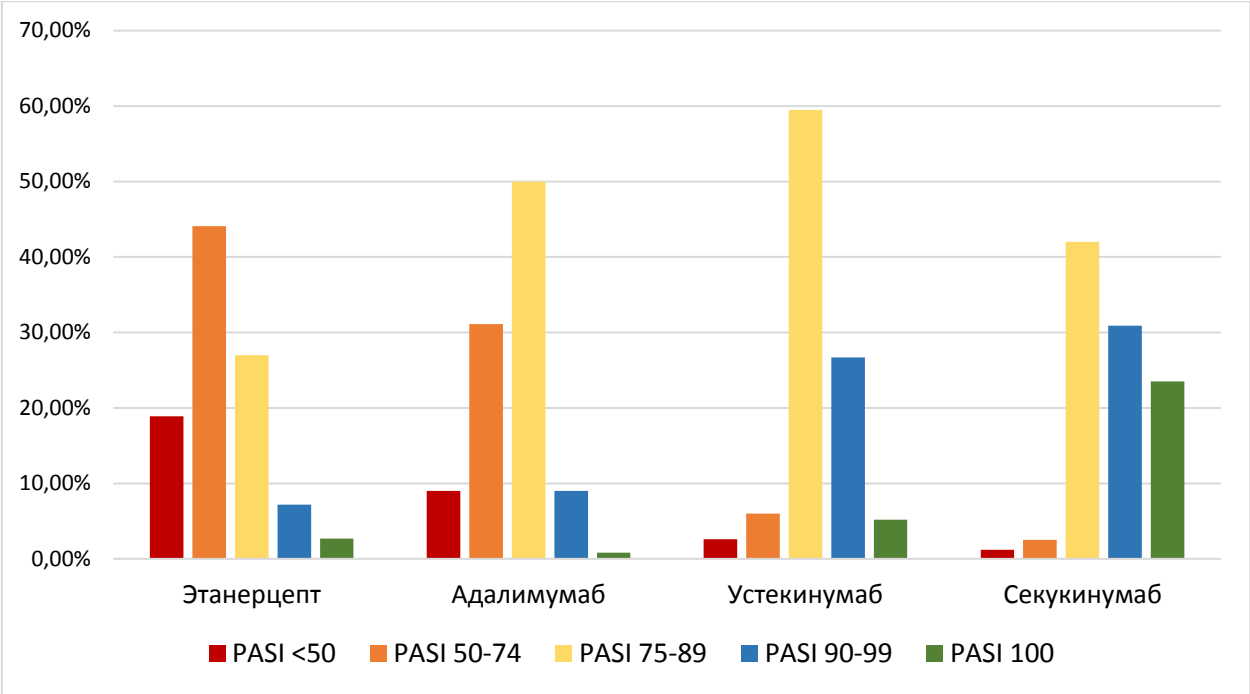


Рис. 13. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения улучшения PASI к 12 неделе на фоне ГИБТ

Второй интересующей временной точкой исследования для анализа эффективности проводимой биологической терапии был период лечения равный 16 неделям. Общий сравнительный анализ всех имеющихся случаев продемонстрировал, что они статистически значимо отличались друг от друга: χ^2=156,272; p<0,001. Последовательно проводимый сравнительный анализ количества случаев, характерных для каждой категории показателя индекса PASI, между группами получаемой биологической терапии указал на наличие статистически значимых отличий в случае таких категорий показателя индекса PASI, как PASI 50-74, 75-89, 90-99 и 100. Тогда как при сравнении пропорций пациентов, не достигших показателя индекса PASI 50– статистически значимой разницы обнаружено не было, количество случаев данной категории уменьшилось по сравнению с предыдущей временной точкой исследования для групп, получавших ГИБТ этанерцептом и адалимумабом, поскольку некоторой части из них была назначена дополнительная сопутствующая терапия с целью улучшения эффективности биологического агента: метотрексат или однократный курс физиотерапевтического лечения (табл. 29).

Таблица 29

Сравнительный анализ случаев достижения показателя индекса PASI к 16 неделе лечения в зависимости от получаемого ГИБП

Индекс PASI, абс. (%)	Этанерцепт (n=111)	Адалимумаб (n=122)	Устекинумаб (n=116)	Секукинумаб (n=81)	Критерии
PASI<50 и случаи отмены терапии	9 (8,2)	7 (5,7)	3 (2,6)	1 (1,2)	χ^2=6,563; p=0,087
PASI 50-74	35 (31,5)	21 (17,2)	1 (0,9)	1 (1,2)	χ^2=58,689; p<0,001
PASI 75-89	49 (44,1)	64 (52,5)	44 (37,9)	13 (16,0)	χ^2=28,325; p<0,001
PASI 90-99	15 (13,5)	27 (22,1)	55 (47,4)	40 (49,4)	χ^2=46,911; p<0,001
PASI 100	3 (2,7)	3 (2,5)	13 (11,2)	26 (32,2)	χ^2=56,010; p<0,001

Визуальное отображение полученных результатов для наглядности было представлено на рисунке 14.

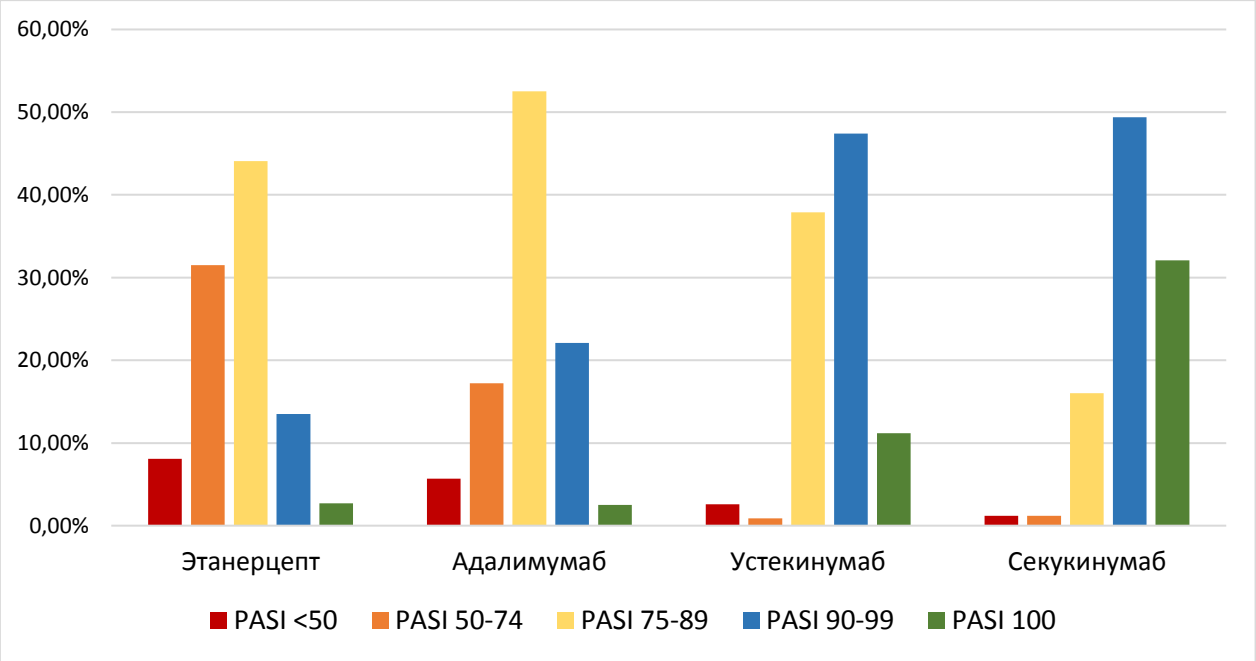


Рис. 14. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения улучшения PASI к 16 неделе ГИБТ

Общий сравнительный анализ количества случаев достижения пациентами определенной категории улучшения PASI на 28 неделе наблюдения продемонстрировал наличие статистически значимой разницы

их распределения между группами получаемой ГИБТ (χ^2=122,945; p<0,001). Таблица 30 иллюстрирует сравнение долей случаев отдельно для каждой категории улучшения PASI между группами, сформированными в зависимости от получаемого пациентами биологического агента.

Таблица 30

Сравнительный анализ случаев достижения показателя индекса PASI к 28 неделе лечения в зависимости от получаемого ГИБП

Индекс PASI, абс. (%)	**Этанерцепт (n=111)**	**Адалимумаб (n=122)**	**Устекинумаб (n=116)**	**Секукинумаб (n=81)**	**Критерии**
PASI<50 и случаи отмены терапии	12 (10,9)	11 (9,0)	4 (3,4)	2 (2,5)	χ^2=8,277; p=0,040
PASI 50-74	10 (9,0)	4 (3,3)	-	-	χ^2=2,440; p=0,118
PASI 75-89	44 (39,6)	41 (33,6)	9 (7,8)	7 (8,6)	χ^2=48,967; p<0,001
PASI 90-99	30 (27,0)	39 (32,0)	49 (42,2)	15 (18,5)	χ^2=13,640; p=0,003
PASI 100	15 (13,5)	27 (22,1)	54 (46,6)	57 (70,4)	χ^2=82,072; p<0,001

Благодаря полученным результатам, стало возможным дополнительно установить факт постепенного уменьшения тяжести течения псориаза на фоне проведения биологической терапии, что выражается в увеличении доли случаев достижения пациентами следующих категорий показателя индекса PASI при получении этанерцепта и адалимумаба: PASI 75-89, PASI 90-99, PASI 100.

Наряду с этим отмечалось увеличение доли случаев пациентов, достигших показателя индекса PASI 90-99 и PASI 100 в группах получения в качестве биологического препарата устекинумаб или секукинумаб, при этом большая доля случаев достижения пациентами PASI 100 к 28 неделе наблюдения сохранялась за секукинумабом, а меньшая доля была характерна для этанерцепта, что наглядно продемонстрировано на рисунке 15.

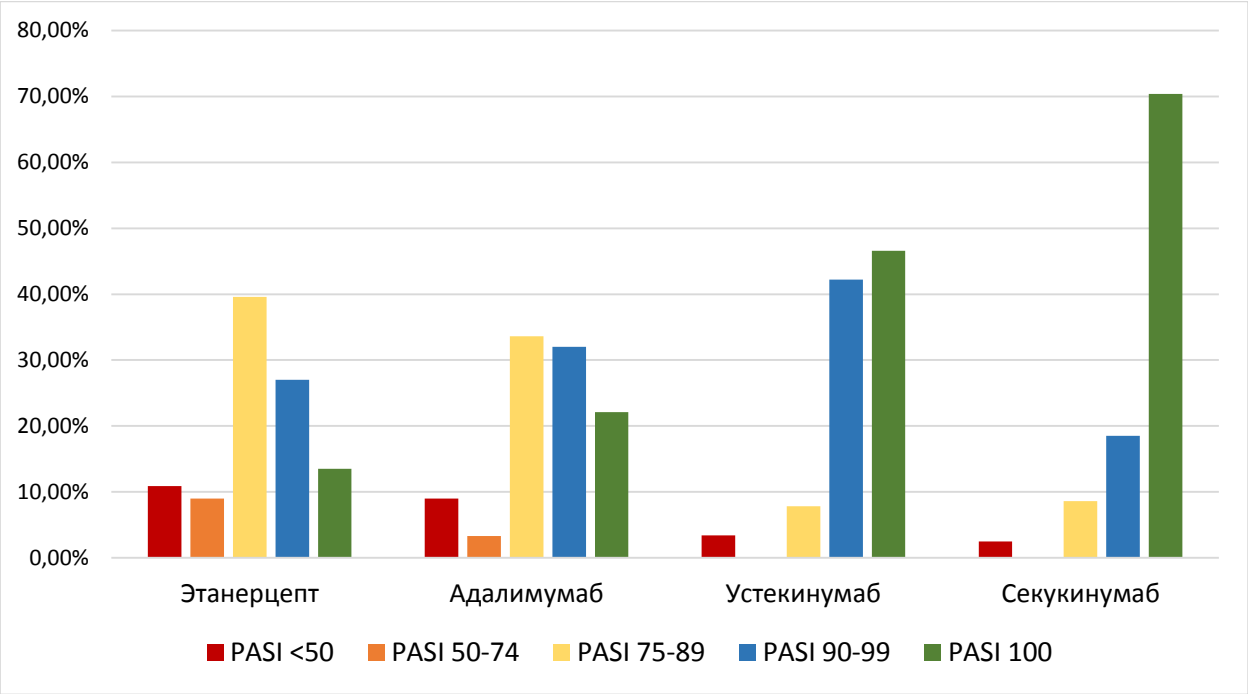


Рис. 15. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения улучшения PASI к 28 неделе ГИБТ

Указанная тенденция к увеличению доли случаев достижения показателя индекса PASI 100 прослеживалась для всех биологических препаратов, хоть и в разной степени выраженности: общая сравнительная оценка позволила установить статистически значимые отличия между группами терапии (χ^2=98,483; p<0,001). Доля случаев достижения улучшения PASI 100 к 52 неделе наблюдения достигала своего максимального значения и была приблизительно одинакова в группах лечения пациентов устекинумабом и секукинмабом, тогда как меньше всего случаев достижения данной категории улучшения PASI сохранялось за группой терапии этанерцептом. Вместе с этим к 52 неделе наблюдался рост случаев отмены терапии и ухудшения тяжести течения заболевания (PASI<50), данная динамика была наиболее характерна для ингибиторов TNF-a, особенно этанерцепта. В связи с указанными изменениями и перераспределением случаев доля пациентов, достигших улучшения PASI 75-89 и PASI 90-99, уменьшилась по сравнению с предыдущей временной точкой исследований – 28 неделей. Подробное распределение случаев с указанием процентной доли и уровнем статистической значимости представлено в таблице 31.

Таблица 31

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

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

Исходя из полученных данных, была построена гистограмма с группировкой случаев достижения категорий улучшения PASI к 52 неделе наблюдения в зависимости от конкретного вида получаемой пациентами биологической терапии (рис. 16).

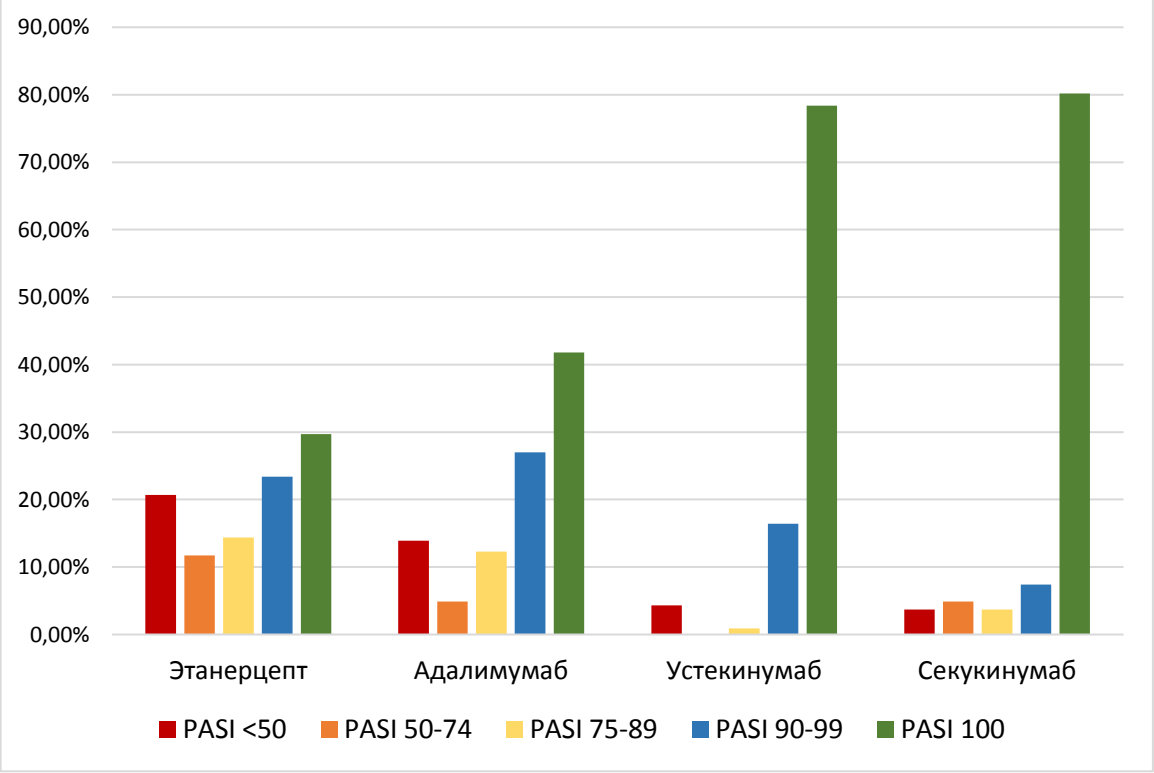


Рис. 16. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения улучшения PASI к 52 неделе ГИБТ

4.4. Выявление корреляционных связей и оценка относительного риска достижения определенного показателя индекса PASI в зависимости от получаемого биологического агента

Дополнительно была изучена сила и направленность корреляционной связи между применяемой терапией и значениями индекса PASI: изначальным уровнем, зафиксированным в момент инициации ГИБТ, и полученным в динамике, в различных установленных исследованием временных точках (табл. 32).

Таблица 32

Результаты определения выраженности связи изменения индекса PASI от используемой биологической терапии в разные временные точки

ГИБП	PASI 12 нед	PASI 16 нед	PASI 28 нед	PASI 52 нед
Этанерцепт	ρ =–0,793; p<0,001	ρ =–0,862; p<0,001	ρ =–0,844; p<0,001	ρ =–0,837; p<0,001
Адалимумаб	ρ =–0,810; p<0,001	ρ =–0,859; p<0,001	ρ =–0,851; p<0,001	ρ =–0,861; p<0,001
Устекинумаб	ρ =–0,852; p<0,001	ρ =–0,866; p<0,001	ρ =–0,872; p<0,001	ρ =–0,895; p<0,001
Секукинумаб	ρ =–0,850; p<0,001	ρ =–0,868; p<0,001	ρ =–0,886; p<0,001	ρ =–0,897; p<0,001

Примечание: ρ- коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p–уровень значимости.

Во всех случаях назначения биологической терапии наблюдалась отрицательная статистически значимая корреляционная связь высокой силы между фактом назначения конкретного биологического агента и значением индекса PASI, при этом наиболее высокие уровни коэффициента ранговой корреляции Спирмена наблюдались в случае назначения устекинумаба и секукинумаба (наиболее выраженное снижение значений индекса PASI).

На основании полученных ранее данных также был рассчитан относительный риск для определения вероятности достижения пациентом определенной категории показателя индекса PASI (75, 90, 100) в зависимости от получаемой ГИБТ к 12 неделе лечения (табл. 33).

Таблица 33

Значения относительного риска (с 95% доверительным интервалом) достижения показателя PASI для каждого из ГИБП к 12 неделе лечения

Показатель индекса PASI 75				
ГИБП	**Этанерцепт**	**Адалимумаб**	**Устекинумаб**	**Секукинумаб**
Этанерцепт*	1,0	1,620** (1,220-2,150)	2,473** (1,927-3,174)	2,607** (2,036-3,336)
Адалимумаб*	0,617** (0,465-0,819)	1,0	1,527** (1,306-1,784)	1,609** (1,383-1,872)
Устекинумаб*	0,404** (0,315-0,518)	0,654** (0,560-0,765)	1,0	1,053 (0,982-1,130)
Секукинумаб*	0,383** (0,299-0,491)	0,621** (0,534-0,723)	0,948 (0,884-1,018)	1,0
Показатель индекса PASI 90				
Этанерцепт*	1,0	0,992 (0,456-2,158)	3,218** (1,730-5,987)	5,481** (3,022-9,942)
Адалимумаб*	1,007 (0,463-2,190)	1,0	3,242** (1,780-5,905)	5,522** (3,113-9,796)
Устекинумаб*	0,310** (0,167-0,578)	0,308** (0,169-0,561)	1,0	1,703** (1,221-2,374)
Секукинумаб*	0,182** (0,100-0,330)	0,181** (0,102-0,321)	0,587** (0,421-0,818)	1,0
Показатель индекса PASI 100				
Этанерцепт*	1,0	0,303 (0,032-2,873)	1,913 (0,490-7,466)	8,679** (2,657-28,344)
Адалимумаб*	3,297 (0,348-31,239)	1,0	6,310 (0,771-51,620)	28,617** (3,907-209,601)
Устекинумаб*	0,522 (0,133-2,038)	0,158 (0,019-1,296)	1,0	4,535** (1,894-10,855)
Секукинумаб*	0,115** (0,035-0,376)	0,034** (0,004-0,255)	0,220** (0,092-0,527)	1,0

Примечание: * - группа случаев, используемая в качестве контрольной; ** - $p<0,05$.

Таким образом было установлено, что в случаях применения пациентами биологического препарата секукинумаб, вероятность достижения ими показателя индекса PASI 75; PASI 90 и PASI 100 к 12 неделе лечения была соответственно в 2,6; 5,4 и 8,6 раз выше (статистически значимо), чем при получении этанерцепта. В случае же назначения устекинумаба наблюдалась статистически значимо более высокая вероятность достижения пациентами показателя индекса PASI 75 и PASI 90

по сравнению с назначением этанерцепта: в 2,4 и 3,2 раза выше соответственно. По сравнению со случаями пациентов, которым был назначен адалимумаб, группы получения таких биологических агентов, как устекинумаб и секукинумаб имели статистически значимую более высокую вероятность достижения пациентами показателя индекса PASI 90 к 12 неделе терапии: в 3,2 и 5,5 раз выше соответственно. Также назначение секукинумаба вместо устекинумаба статистически значимо в 4,5 раза увеличивало вероятность достижения пациентом показателя индекса PASI 100 к 12 неделе терапии.

Относительный риск был также рассчитан с целью установления долгосрочной эффективности изучаемых ГИБП у детей: была определена вероятность достижения индикаторных показателей PASI для каждого из используемых биологических агентов к 52 неделе терапии.

Так, при оценке полученных значений относительного риска на 52 неделе наблюдения статистически значимых различий в эффективности устекинумаба и секукинумаба по отношению достижения пациентами категорий показателя индекса PASI 75, PASI 90 и PASI 100 обнаружено не было – эффективность препаратов к 52 неделе терапии была соизмеримой. Чего нельзя было утверждать при сравнении указанных препаратов с биологическими агентами группы ингибиторов TNF-a.

Наиболее значимые отличия наблюдались при рассмотрении вероятности достижения пациентами показателя индекса PASI 100. Так, вероятность полного очищения кожи к 52 неделе лечения была выше в 2,6 раза при назначении устекинумаба или секукинумаба вместо этанерцепта и в 1,9 раз выше по сравнению с применением в качестве биологического препарата адалимумаба. Стоит также отметить, что этанерцепт по эффективности достижения пациентами каждой из рассматриваемых на данном этапе категорий показателя индекса PASI в целом был приближен к адалимумабу во всех временных точках исследования (табл. 34).

Таблица 34

Значения относительного риска (с 95% доверительным интервалом) достижения показателя PASI для каждого из ГИБП к 52 неделе лечения

Показатель индекса PASI 75				
ГИБП	**Этанерцепт**	**Адалимумаб**	**Устекинумаб**	**Секукинумаб**
Этанерцепт*	1,0	1,201** (1,028-1,401)	1,416** (1,237-1,620)	1,352** (1,169-1,563)
Адалимумаб*	0,832** (0,713-0,971)	1,0	1,179** (1,073-1,295)	1,125** (1,009-1,255)
Устекинумаб*	0,706** (0,617-0,807)	0,848** (0,772-0,931)	1,0	0,954 (0,883-1,031)
Секукинумаб*	0,739** (0,639-0,855)	0,888** (0,796-0,990)	1,047 (0,969-1,131)	1,0
Показатель индекса PASI 90				
Этанерцепт*	1,0	1,295** (1,048-1,600)	1,784** (1,490-2,135)	1,649** (1,359-1,999)
Адалимумаб*	0,772** (0,624-0,953)	1,0	1,377** (1,213-1,563)	1,273** (1,101-1,471)
Устекинумаб*	0,560** (0,468-0,670)	0,726** (0,639-0,824)	1,0	0,924 (0,843-1,013)
Секукинумаб*	0,606** (0,500-0,735)	0,785** (0,679-0,907)	1,081 (0,986-1,186)	1,0
Показатель индекса PASI 100				
Этанерцепт*	1,0	1,406 (0,986-2,004)	2,638** (1,951-3,567)	2,699** (1,988-3,664)
Адалимумаб*	0,711 (0,498-1,013)	1,0	1,876** (1,490-2,362)	1,919** (1,516-2,429)
Устекинумаб*	0,379** (0,280-0,512)	0,532** (0,423-0,670)	1,0	1,022 (0,885-1,181)
Секукинумаб*	0,370** (0,272-0,503)	0,520** (0,411-0,659)	0,977 (0,846-1,129)	1,0

Примечание: * - группа случаев, используемая в качестве контрольной; ** - $p<0,05$.

4.5. Влияние параметров выборки на эффективность получаемой биологической терапии у детей с вульгарным псориазом

Первоначальная оценка возможного влияния на эффективность проводимой биологической терапии была связана с фактом биологической наивности пациента (табл. 35).

Таблица 35

Значения индекса PASI в разные временные точки исследования в зависимости от биологической наивности с учетом получаемой ГИБТ

ГИБП	Временные точки	Индекс PASI, баллов, Me [Q1; Q3]		p-критерий
		Бионаивный	Ранее получал ГИБТ	
Этанерцепт	Инициация	13,7[12,2; 16,1]	10,8[8,5; 14,8]	0,006
	12 неделя	3,6[2,4; 6,1]	3,9[2,6; 5,8]	0,785
	16 неделя	2,7[1,4; 4,6]	3,2[2,0; 4,4]	0,623
	28 неделя	1,2[0,5; 3,2]	2,0[1,3; 3,4]	0,339
	52 неделя	0,4[0; 2,0]	3,3[1,2; 4,1]	<0,001
Адалимумаб	Инициация	13,7[12,6; 16,4]	10,6[8,9; 13,6]	<0,001
	12 неделя	2,7[1,8; 4,6]	2,8 [1,8; 3,4]	0,455
	16 неделя	1,8 [0,6; 3,5]	2,1 [1,3; 2,6]	0,457
	28 неделя	0,5 [0; 2,1]	1,1 [0,5; 2,1]	0,140
	52 неделя	0 [0; 0,8]	0,3 [0; 1,5]	0,049
Устекинумаб	Инициация	15,3[13,8; 16,8]	13,4[10,5; 14,6]	<0,001
	12 неделя	1,3[0,5; 2,5]	2,4[1,5; 3,1]	0,076
	16 неделя	0,5 [0,1; 1,1]	1,4 [0,8; 2,4]	<0,001
	28 неделя	0 [0; 0]	0,5 [0; 1,0]	<0,001
	52 неделя	0 [0; 0]	0 [0; 0,2]	0,003
Секукинумаб	Инициация	14,6[12,9; 17,8]	12,8[10,4; 14,0]	<0,001
	12 неделя	0,3[0; 2,4]	1,6[0,9; 2,4]	0,054
	16 неделя	0 [0; 0,8]	0,7 [0,4; 1,3]	0,001
	28 неделя	0 [0; 0]	0 [0; 0,4]	0,034
	52 неделя	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,106

Сравнительный анализ значений индекса PASI между сгруппированными по факту биологической наивности и получаемому биологическому агенту группами в разные временные точки исследования в целом демонстрировал более низкие значения медианы индекса PASI на

фоне проводимого лечения у бионаивных пациентов, чем у тех, кто ранее получал биологическую терапию.

Однако, статистически значимые отличия этих значений были выявлены только в части сравниваемых случаев: в частности, это прослеживалось при долгосрочной оценке эффективности биологической терапии (52 неделя) и было наиболее характерно для ингибиторов TNF-a. Из чего можно сделать вывод, что у бионаивных пациентов эффективность биологической терапии сохраняется дольше по сравнению с теми, кто ранее уже получал ГИБТ. Заметная же, статистически значимая разница наблюдалась при анализе случаев пациентов, получавших устекинумаб и секукинумаб, при этом более выраженное снижение значений индекса PASI с течением времени демонстрировали пациенты, которые ранее не получали биологическую терапию.

Стоит также отметить, что значение PASI в момент инициации было статистически значимо выше у бионаивных пациентов, чем у тех, кому было рекомендовано переключение биологического препарата в связи с постепенно нарастающим ухудшением течения псориаза и увеличением значений индекса PASI на фоне уже проводимой ГИБТ в рамках развития феномена «ускользания». Кроме того, рассматриваемые биологические препараты, как это было продемонстрировано на предыдущих этапах исследования, различаются по эффективности оказываемого воздействия на кожный патологический процесс.

Другим исследуемым параметром, который мог оказать влияние на эффективность следующей линиипроводимой ГИБТ, была причина отмены ранее получаемого биологического агента. С этой целью проводилось сравнение значений индекса PASI между группами случаев, сортированных на основании указанного параметра, результаты сравнительного анализа были представлены в виде таблицы 36.

Таблица 36

Значения индекса PASI в разные временные точки исследования в зависимости от причины отмены ранее проводимой ГИБТ

PASI, Me [Q1; Q3]	Причины отмены ранее получаемого ГИБП				p
	Отсутствуют	Первичная неэффективность	Вторичная неэффективность	Развитие НЯ	
Инициация	14,2[12,6; 16,6]	16,2[14,6; 18,5]	12,1[9,5; 13,8]	10,1[8,0; 13,8]	<0,001
12 неделя	2,6[0,9; 4,0]	4,1[2,4; 5,8]	2,4[1,3; 3,0]	2,0[0,6; 2,9]	<0,001
16 неделя	1,5[0,4; 2,9]	2,6[1,3; 4,2]	1,4[0,6; 2,4]	1,3[0,2; 2,1]	0,001
28 неделя	0,4[0; 1,8]	1,1[0,4; 3,4]	0,6[0; 1,3]	0,4[0; 1,0]	0,014
52 неделя	0[0; 0,5]	0,3[0; 5,3]	0[0; 0,5]	0[0; 0,5]	0,224

Сравнительный анализ продемонстрировал, что имеются статистически значимые отличия эффективности проводимой ГИБТ в большинстве временных точек исследования. При этом более высокие значения индекса PASI характерны для группы случаев, пациенты которых не ответили на инициацию предшествующей терапии, чем в случаях установления факта вторичной неэффективности терапии, отмены терапии на фоне развития НЯ или ранее отсутствующего биологического лечения. Это хорошо прослеживается при попарном сравнении значений индекса PASI на 16 неделе лечения (табл. 37).

Таблица 37

Парное сравнение значений индекса PASI на 16 неделе между группами, сформированными по причинам отмены ранее проводимой ГИБТ*

Причины отмены	Первичная неэффективность	Вторичная неэффективность	Развитие НЯ
Отсутствуют	0,010	0,757	0,756
Первичная неэффективность	----------	0,001	0,004
Вторичная неэффективность		----------	1,000
Развитие НЯ			----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Все сравниваемые пары случаев, связанные с первичной неэффективность биологического агента, статистически значимо отличаются друг от друга, тогда как остальные группы не продемонстрировали наличие статистически значимых различий между собой. Интересно, что эффективность проводимой ГИБТ была ниже в отношении частоты случаев достижения показателя индекса PASI 90 при наличии у пациента отягощенного семейного анамнеза. Так, к 12 неделе терапии указанного уровня показателя PASI достигло 19% случаев получения этанерцепта с не отягощенным семейным анамнезом против 0% случаев, имевших отягощенный семейный анамнез, при использовании адалимумаба доля случаев составляла 20,7% против 0% соответственно, устекинумаба – 58,9% против 10,8%, а секукинумаба – 77,5% против 40% (рис. 17).

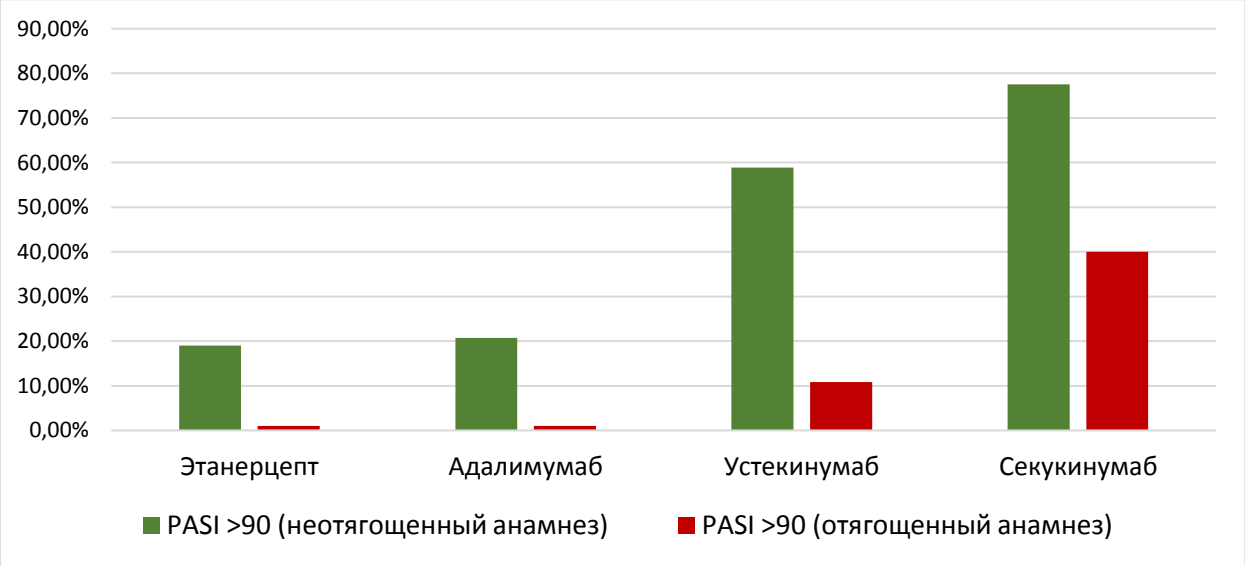


Рис. 17. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения показателя PASI 90 к 12 неделе терапии

Подобная тенденция сохранялась и к 16 неделе лечения, когда доля случаев пациентов, не имевших семейную историю заболевания и достигших показателя PASI 90 на фоне ГИБТ препаратом этанерцепт, составили 29,3 против 1,9% случаев пациентов с отягощенным семейным анамнезом, в случае назначения адалимумаба соответствующие процентные доли равнялись 43,1% против 7,8%, устекинумаба – 84,3% против 38,5%, секукинумаба – 90,3% против 76% (рис. 18).

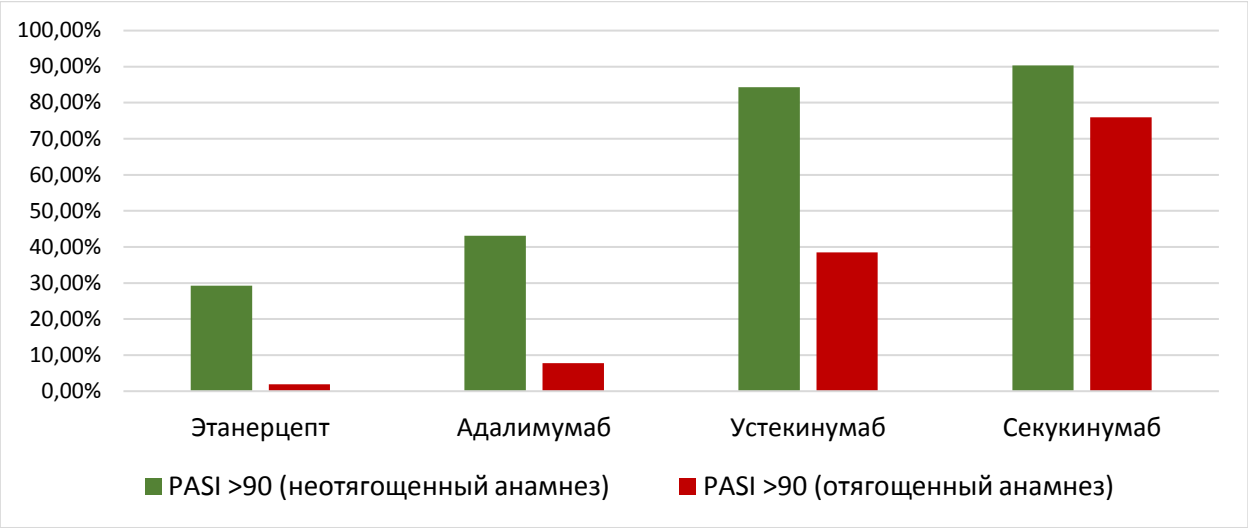


Рис. 18. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения показателя PASI90 к 16 неделе терапии

К 28 неделе терапии разница сохранялась преимущественно в группах случаев получения пациентами в качестве терапии ингибиторов TNF-a. При получении этанерцепта доля случаев пациентов с не отягощенным семейным анамнезом, достигших к 28 неделе терапии показателя PASI 90, равнялась 67,3% против 11,3% случаев пациентов, имевших отягощенный семейный анамнез по псориазу, адалимумаба – 81,1% против 29,7%. Тогда как для устекинумаба и секукинумаба к 28 неделе терапии разница между анализируемыми выборками случаев была незначительной: 92,1% против 86,1% случаев для устекинумаба и 93,6% против 86% случаев для секукинумаба соответственно (рис. 19).

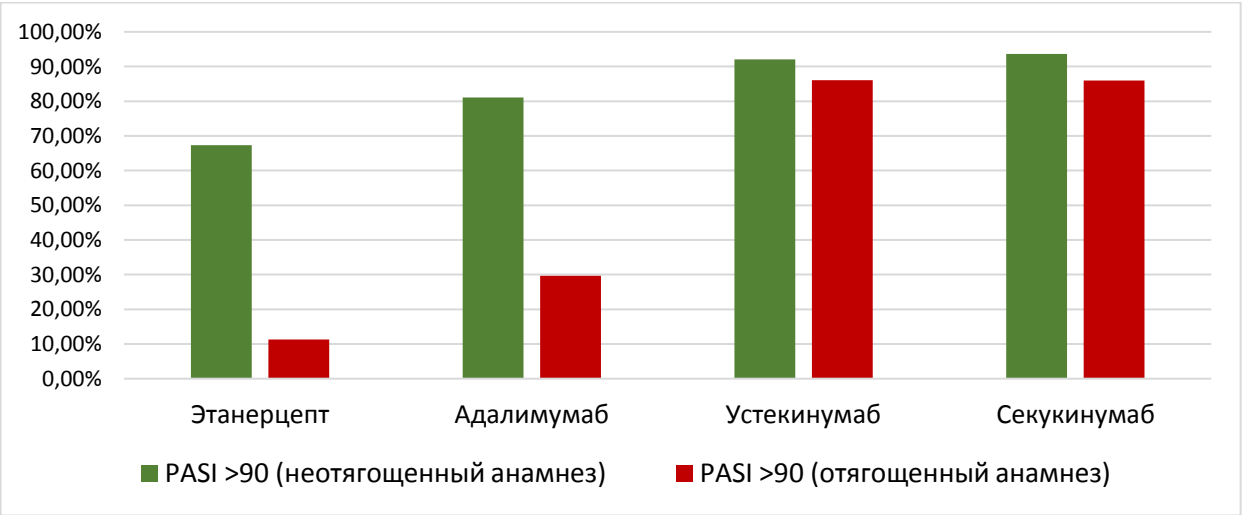


Рис. 19. Гистограмма с группировкой данных о процентных долях случаев достижения показателя PASI 90 к 28 неделе терапии

Кроме того, одним из интересующих параметров, возможно влияющих на эффективность ГИБТ, выступала «своевременность назначения биологического лечения», данный показатель напрямую зависел от стажа заболевания и позволял сгруппировать все имеющиеся случаи на те, что были связаны с отсроченным (>2лет после установления диагноза) или, напротив, ранним (<2лет после установления диагноза) назначением ГИБТ (табл. 38).

Таблица 38

Сравнительная оценка индекса PASI в разные временные точки исследования в зависимости от своевременности назначения ГИБТ

PASI, Me [Q1; Q3]	**Своевременность назначения ГИБТ**		**p-критерий**
	Отсроченное	**Раннее**	
Инициация	14,0[12,1; 16,6]	12,7[11,4; 14,2]	<0,001
12 неделя	2,7[1,6; 3,9]	2,0[0,7; 2,9]	<0,001
16 неделя	1,9[0,7; 2,9]	1,0[0,3; 2,2]	<0,001
28 неделя	0,8[0; 2,0]	0[0; 0,9]	<0,001
52 неделя	0[0; 1,1]	0[0; 0,1]	<0,001

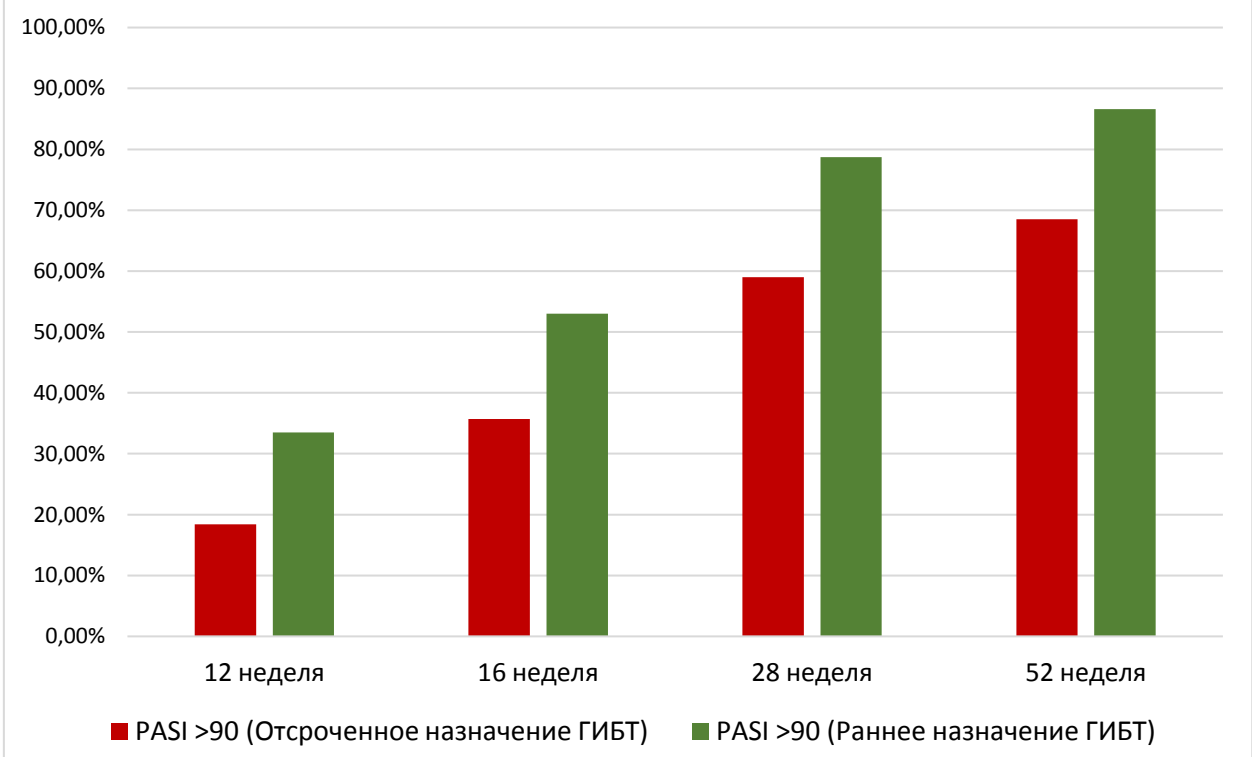
Во всех временных точках наблюдались статистически значимо более низкие значения индекса PASI у пациентов, которым своевременно была назначена ГИБТ (<2 лет после установления диагноза).

Помимо этого, процентная доля случаев пациентов, которые достигли показателя PASI 90 была значительно меньше в группе с отсроченным началом ГИБТ по сравнению с группой, пациентам которой ГИБТ была назначена в течение 2 лет после установления диагноза основного заболевания (табл. 39).

Таблица 39

Сравнительная оценка количества случаев достижения пациентами показателя индекса PASI 90 в разные временные точки исследования в зависимости от своевременности назначения ГИБТ

Случаи PASI 90, абс. (%)	Своевременность назначения ГИБТ		p-критерий
	Отсроченное	Раннее	
12 неделя	49 (18,4)	55 (33,5)	<0,001
16 неделя	95 (35,7)	87 (53,0)	<0,001
28 неделя	157 (59,0)	129 (78,7)	<0,001
52 неделя	182 (68,5)	142 (86,6)	<0,001



Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимые отличия между выборками случаев с отсроченным и ранним назначением ГИБТ: назначение ГИБТ в ранние сроки (<2 лет от момента установления диагноза) демонстрирует большее количество случаев (приблизительно на 20%), в которых пациенты достигли показателя индекса PASI 90, по сравнению с теми, кому была ГИБТ была назначено отсроченно.

В зависимости от SDS ИМТ индекс PASI принимал следующие значения в разные временные точки исследования (табл. 40).

Таблица 40

Сравнительная оценка индекса PASI в разные временные точки исследования в зависимости от SDS ИМТ пациента

PASI, Me [Q1; Q3]	Категории SDS ИМТ					p
	+1 до -1	+1 до +2	2,0 до 2,5	2,6 до 3,0	3,1 до 3,9	
Инициация	12,8 [10,8; 14,6]	15,5 [13,3; 17,2]	14,9 [13,6; 16,4]	18,6 [14,6; 22,0]	20,9 [14,9; 24,7]	<0,001
12 неделя	2,2 [0,9; 3,1]	2,7 [1,7; 3,7]	2,5 [2,1; 4,7]	3,8 [3,0; 5,7]	5,3 [3,6; 7,7]	<0,001
16 неделя	1,2 [0,4; 2,4]	1,7 [0,8; 2,8]	1,5 [0,8; 3,6]	2,8 [2,0; 4,4]	3,5 [2,3; 6,0]	<0,001
28 неделя	0,3 [0; 1,2]	0,8 [0; 1,8]	0,6 [0; 1,4]	1,4 [0,8; 2,6]	1,8 [0,9; 2,7]	<0,001
52 неделя	0 [0; 0,4]	0 [0; 1,4]	0 [0; 0,5]	0,5 [0; 1,4]	0,3 [0; 2,0]	0,005

Даже на фоне проводимого биологического лечения отмечались статистически значимо более высокие значения индекса PASI в случаях пациентов, имевших установленный диагноз ожирения или избыточную массу тела, что указывает на снижение эффективности ГИБТ у данных категорий пациентов.

Интересно, что попарный сравнительный анализ во всех временных точках наблюдения демонстрировал наличие статистически значимых отличий между группой пациентов с нормальной массой тела и группами случаев, пациенты которых страдали от ожирения II и III степени, тогда как остальные категории SDS ИМТ с течением времени становились более однородными: различия между ними уменьшались на фоне проводимой ГИБТ, что хорошо прослеживается на 28 неделе наблюдения (табл. 41).

Таблица 41

Парное сравнение значений индекса PASI на 28 неделе наблюдения между группами случаев, сформированных по категориям SDS ИМТ*

SDS ИМТ	+1 до -1	+1 до +2	2,0 до 2,5	2,6 до 3,0	3,1 до 3,9
+1 до -1	----------	0,111	1,000	0,001	0,001
+1 до +2		----------	1,000	1,000	0,297
2,0 до 2,5			----------	0,583	0,147
2,6 до 3,0				----------	1,000
3,1 до 3,9					----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Поэтому было проведено сравнение эффективности ГИБП при наличии у пациентов установленного диагноза ожирения II степени (табл. 42).

Таблица 42

Сравнительная оценка индекса PASI в разные временные точки в зависимости от получаемого ГИБП у пациентов с ожирением II степени

PASI, Me [Q1; Q3]	ГИБП				p
	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	
Инициация	23,2 [23,0; 23,3]	20,1 [14,6; 23,3]	16,9 [14,2; 18,9]	18,7 [16,3; 22,0]	0,058
12 неделя	9,3 [9,1; 9,9]	5,8 [5,6; 9,1]	3,2 [2,9; 4,6]	3,3 [2,8; 4,1]	<0,001
16 неделя	8,4 [8,3; 9,0]	4,8 [4,6; 7,0]	2,6 [2,1; 3,6]	2,0 [1,2; 2,7]	<0,001
28 неделя	9,8 [9,1; 9,8]	3,3 [3,0; 5,0]	1,2 [0,9; 2,0]	0,9 [0; 1,3]	<0,001
52 неделя	12,9 [12,0; 13,4]	2,3 [1,8; 5,7]	0,2 [0; 0,6]	0 [0; 0,5]	0,001

На момент инициации биологического лечения значения индекса PASI между группами случаев получения биологической терапии статистически значимо не отличались друг от друга, однако с течением времени на фоне проводимой биологической терапии во всех временных точках динамического наблюдения были установлены статистически значимые различия между значениями изучаемого параметра. Лучшая эффективность

наблюдалась при применении препаратов устекинумаб и секукинумаб, с помощью которых достигалась статистически значимое уменьшение значений индекса PASI уже к 12 неделе терапии, при этом статистически значимой разницы в эффективности данных биологических агентов на протяжении всего периода наблюдения выявлено не было. Кроме того, в данной категории пациентов секукинумаб и устекинумаб демонстрировали долгосрочную эфффективность, сохраняя низкие значения индекса PASI к 52 неделе лечения. Тогда как назначение этанерцепта было связано с наименьшей эффективностью терапии, заключающейся в незначительном снижении тяжести течения псориаза у данной категории пациентов и коротким периодом действия: к 28 неделе наблюдения в большинстве случаев происходила потеря эффективности препарата и увеличение значений индекса PASI, что приводило к неминуемой отмене биологического агента в дальнейшем. Адалимумаб обладал статистически значимо меньшей эффективностью по сравнению с устекинумабом и секукинумабом и более длительным временем развития максимального эффекта, в ходе попарного сравнительного анализа адалимумаба с этанерцептом не было установлено статистически значимых различий в значениях индекса PASI во всех временных точках (табл. 43).

Таблица 43

Парное сравнение индекса PASI на 52 неделе между группами пациентов с ожирением II степени в зависимости от получаемого ГИБП*

ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	1,000	0,013	0,010
Адалимумаб		----------	0,037	0,027
Устекинумаб			----------	1,000
Секукинумаб				----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

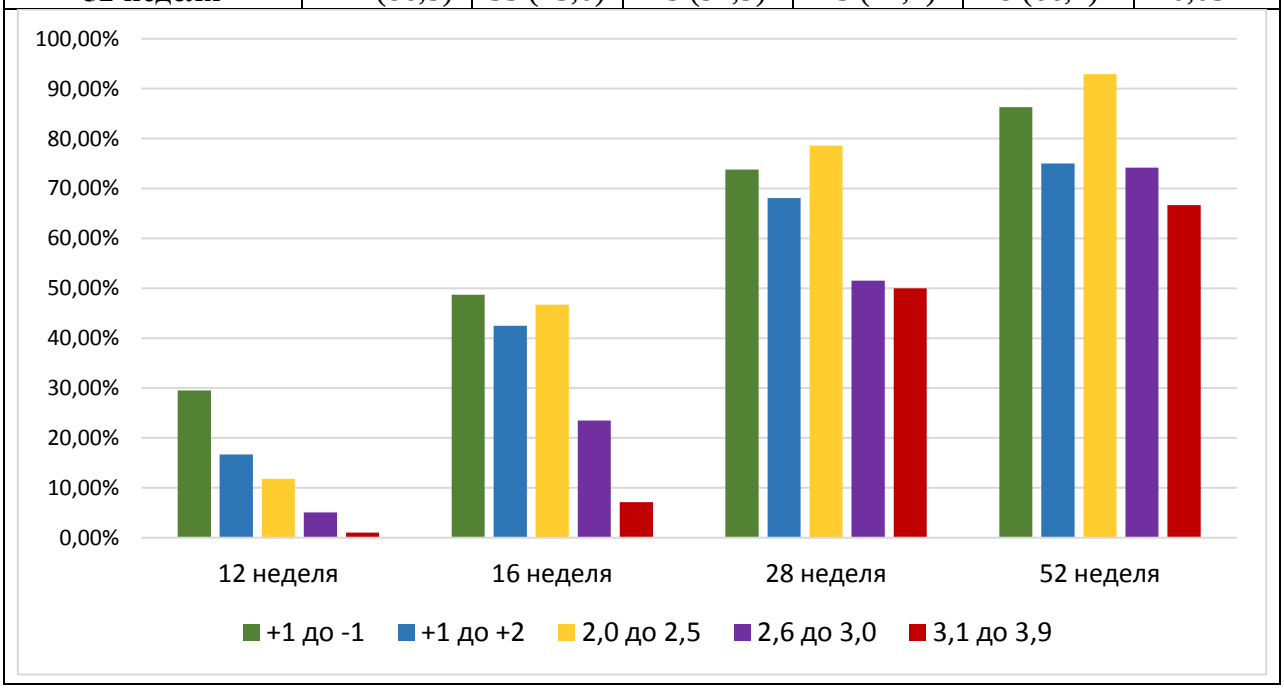
Достоверная сравнительная оценка эффективности биологических препаратов при III степени ожирения не представлялась возможной из-за

малого числа наблюдений и недостаточных данных по эффективности (в том числе долгосрочной) некоторых биологических агентов для этой категории пациентов. Процентная доля случаев, которые достигли показателя PASI 90 была статистически значимо выше в группе пациентов, масса тела которых находилась в пределах допустимой по возрасту нормы, по сравнению с теми, кто имел SDS ИМТ ≥2,0 во всех временных точках исследования, за исключением 52 недели наблюдения (табл. 44).

Таблица 44

Сравнительная оценка количества случаев достижения пациентами показателя индекса PASI 90 в зависимости от категории SDS ИМТ

Случаи PASI 90, абс. (%)	Категория SDS ИМТ					p
	+1 до -1	+1 до +2	2,0 до 2,5	2,6 до 3,0	3,1 до 3,9	
12 неделя	92 (29,5)	8 (16,7)	2 (11,8)	2 (5,1)	0	0,001
16 неделя	146 (48,7)	20 (42,5)	7 (46,7)	8 (23,5)	1 (7,1)	0,002
28 неделя	219 (73,8)	32 (68,1)	11 (78,6)	17 (51,5)	7 (50,0)	0,030
52 неделя	247 (86,3)	33 (75,0)	13 (92,9)	23 (74,2)	8 (66,7)	0,051



Что дополнительно подтверждает статистически значимое негативное влияние, оказываемое избыточной массой тела (SDS ИМТ ≥2,0), на эффективность проводимой ГИБТ у детей, страдающих псориазом.

4.6. Влияние коморбидных патологий на эффективность получаемой биологической терапии у детей с вульгарным псориазом

Следующим этапом была оценка влияния на эффективность ГИБТ коморбидных патологий (табл. 45).

Таблица 45

Сравнительная оценка индекса PASI в разные временные точки исследования в зависимости от наличия коморбидных патологий

PASI, Me [Q1; Q3]	Наличие коморбидных патологий					p
	Отсутствие	МС	ПсА	ВЗК	МС + ПсА	
Инициация	13,1 [11,7; 15,2]	18,1 [14,6; 23,3]	13,3 [10,6; 14,9]	12,6 [9,6; 14,6]	19,8 [16,4; 23,4]	<0,001
12 неделя	2,3 [1,0; 3,3]	3,8 [3,0; 5,9]	2,4 [1,0; 3,4]	2,5 [1,5; 3,3]	4,6 [3,7; 8,9]	<0,001
16 неделя	1,1 [0,4; 2,5]	3,1 [2,0; 4,9]	1,4 [0,5; 2,4]	1,8 [1,0; 2,6]	3,8 [2,7; 8,2]	<0,001
28 неделя	0,3 [0; 1,1]	1,4 [0,8; 2,6]	0,5 [0; 1,6]	0,7 [0,3; 1,4]	2,2 [1,2; 5,0]	<0,001
52 неделя	0 [0; 0,4]	0,4 [0; 1,8]	0 [0; 0,9]	0 [0; 0,4]	1,3 [0,3; 5,7]	<0,001

Сравнительный анализ значений индекса PASI между группами случаев, отсортированных по наличию определенной коморбидной патологии, продемонстрировал наличие статистически значимых отличий во всех временных точках исследования. Однако, последующий попарный сравнительный анализ позволил установить наличие статистически значимых отличий рассматриваемого параметра только при сравнении групп случаев, имеющих метаболический синдром (в том числе вместе с псориатическим артритом), со всеми остальными случаями коморбидных патологий от момента инициации вплоть до 28 недели наблюдения. После 28 недели терапии на фоне проводимого лечения выраженные различия значений индекса PASI между группами пациентов, имеющих коморбидные патологии, уменьшились и перестали быть статистически значимыми, в свою очередь, статистически значимые отличия сохранялись только в случаях

парного сравнения метаболического синдрома с группой случаев, пациенты которой не имели каких-либо коморбидных состояний (табл. 46).

Таблица 46

Парное сравнение значений индекса PASI между выделенными выборками случаев в зависимости от наличия коморбидностей на 52 неделе наблюдения с указанием уровня статистической значимости*

Коморбидная патология	Отсутствие	МС	ПсА	ВЗК	ПсА+МС
Отсутствие	----------	0,041	0,320	1,000	0,004
МС		----------	1,000	1,000	1,000
ПсА			----------	1,000	0,071
ВЗК				----------	0,067
ПсА+МС					----------

*Скорректированные поправкой Бонферрони значения p, превышающие 1,0, усекались до 1,0.

Проведенный затем детальный сравнительный анализ эффективности биологических агентов в зависимости от имеющихся основных коморбидных патологий продемонстрировал следующие результаты: эффективность ГИБП при наличии у пациентов метаболического синдрома в целом соответствовала ранее полученным данным сравнительного анализа значений индекса PASI между биологическими агентами у пациентов, имеющих установленный диагноз «ожирение II степени». Факт наличия у пациента псориатического артрита снижал эффективность этанерцепта к 52 неделе терапии, что выражалось в ухудшении тяжести течения псориаза и увеличении значений индекса PASI. Более быстрое клиническое улучшение и выраженная эффективность наблюдались в группе случаев, использующих секукинумаб, по сравнению с применением устекинумаба и адалимумаба. Эффективность последних была соизмерима до 28 недели наблюдения: значения индекса PASI статистически значимо не отличались при попарном сравнительном анализе (табл. 47).

Таблица 47

Сравнительная оценка индекса PASI в разные временные точки с учетом получаемого ГИБП у пациентов с коморбидной патологией

PASI, Me [Q1; Q3]	ГИБП				p
	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб	
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ					
Инициация	23,6 [23,2; 24,1]	18,9 [14,1; 24,0]	16,0 [14,3; 18,6]	18,7 [17,8; 23,7]	0,061
12 неделя	11,6 [10,6; 12,7]	7,3 [5,5; 9,6]	3,7 [3,0; 5,5]	3,2 [2,6; 3,9]	<0,001
16 неделя	8,5 [7,4; 9,7]	5,9 [4,7; 7,7]	3,1 [2,4; 3,6]	1,4 [1,3; 2,6]	<0,001
28 неделя	8,7 [8,5; 8,9]	4,2 [3,0; 5,4]	1,5 [1,0; 2,0]	0 [0; 1,0]	<0,001
52 неделя	13,2 [12,5; 13,9]	4,6 [2,2; 8,2]	0,4 [0; 0,7]	0 [0; 0]	<0,001
ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ					
Инициация	13,5 [12,1; 16,6]	13,5 [10,3; 15,1]	14,4 [9,7; 16,7]	12,7 [11,3; 13,9]	0,057
12 неделя	4,3 [3,8; 5,8]	2,7 [2,4; 3,6]	2,1 [1,5; 2,8]	1,1 [0; 2,2]	<0,001
16 неделя	3,2 [2,3; 3,6]	2,0 [1,5; 2,6]	1,3 [0,7; 2,0]	0,5 [0; 1,0]	<0,001
28 неделя	2,8 [1,8; 3,5]	1,2 [0,6; 2,0]	0,5 [0; 0,7]	0 [0; 0,2]	<0,001
52 неделя	2,9 [1,2; 6,8]	0,4 [0; 0,9]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<0,001
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА					
Инициация	-	11,4 [9,2; 13,2]	13,9 [12,0; 15,7]	-	0,080
12 неделя	-	2,7 [1,9; 3,2]	1,4 [0,7; 3,3]	-	0,325
16 неделя	-	2,1 [1,4; 2,6]	0,8 [0,2; 2,5]	-	0,073
28 неделя	-	0,9 [0,5; 2,1]	0,3 [0; 0,7]	-	0,005
52 неделя	-	0,3 [0; 0,8]	0 [0; 0]	-	0,009

Тогда как на 52 неделе наблюдения отсутствие статистически значимых различий эффективности терапии было выявлено только при сравнении групп пациентов, получавших терапию секукинумабом и устекинумабом (рис. 20).

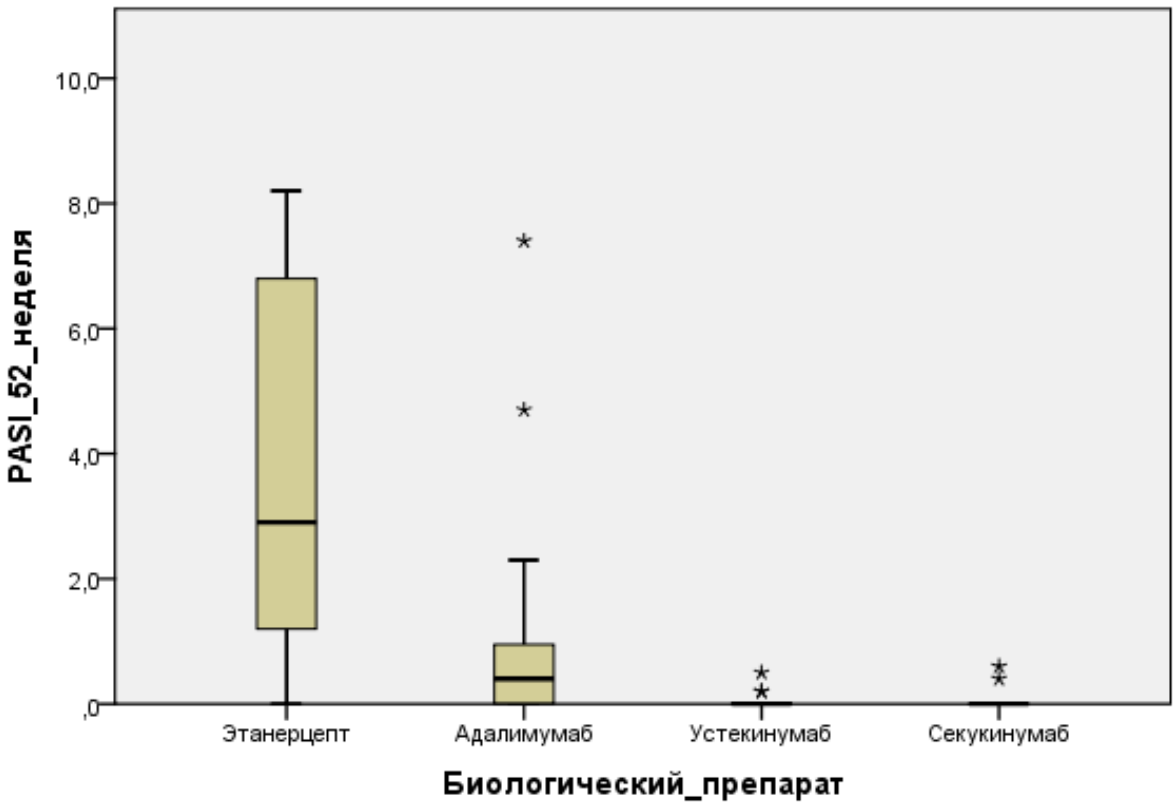


Рис. 20. Распределение значений индекса PASI к 52 неделе лечения в зависимости от назначенного ГИБП при псориатическом артрите

Интересные наблюдения были получены в ходе сравнительного анализа эффективности адалимумаба и устекинумаба при наличии у пациентов воспалительных заболеваний кишечника. Препараты, ранее статистически значимо отличающиеся друг от друга по выраженности снижения значений индекса PASI, до 16 недели лечения демонстрировали схожую степень влияния, что может указывать на некоторое снижение эффективности устекинумаба при его использовании у пациентов с ВЗК. Несмотря на это, к 28 неделе лечения устекинумаб (в сравнении с адалимумабом) продемонстрировал лучшую клиническую эффективность, которая сохранялась до 52 недели наблюдения.

Для лучшего понимания изменений эффективности конкретных ГИБП в зависимости от наличия коморбидных патологий по сравнению с их отсутствием также был проведен ряд попарных сравнений значений индекса PASI, установленного в разные временные точки исследования, для удобства данные были приведены в единой таблице 48.

Таблица 48

Парное сравнение значений индекса PASI между выборками случаев с учетом наличия коморбидных патологий

	ЭТАНЕРЦЕПТ		
Коморбидная патология	**МС**	**ПсА**	**ВЗК**
Отсутствие 12 нед	<0,001	0,044	-
Отсутствие 16 нед	0,001	0,034	-
Отсутствие 28 нед	<0,001	0,004	-
Отсутствие 52 нед	0,001	<0,001	-
	АДАЛИМУМАБ		
Коморбидная патология	**МС**	**ПсА**	**ВЗК**
Отсутствие 12 нед	0,001	0,934	0,868
Отсутствие 16 нед	<0,001	0,826	0,317
Отсутствие 28 нед	0,002	0,116	0,085
Отсутствие 52 нед	0,001	0,088	0,180
	УСТЕКИНУМАБ		
Коморбидная патология	**МС**	**ПсА**	**ВЗК**
Отсутствие 12 нед	<0,001	0,047	0,205
Отсутствие 16 нед	<0,001	0,016	0,408
Отсутствие 28 нед	<0,001	0,019	0,210
Отсутствие 52 нед	<0,001	0,270	0,888
	СЕКУКИНУМАБ		
Коморбидная патология	**МС**	**ПсА**	**ВЗК**
Отсутствие 12 нед	<0,001	0,272	-
Отсутствие 16 нед	<0,001	0,154	-
Отсутствие 28 нед	0,193	0,114	-
Отсутствие 52 нед	0,475	0,083	-

Таким образом, было установлено, что эффективность этанерцепта статистически значимо выраженно уменьшается при наличии метаболического синдрома, к тому же отмечается некоторое снижение эффективности в случае наличия у пациента псориатического артрита. Применение адалимумаба при метаболическом синдроме также

сопровождается статистически значимой потерей эффективности, которая, однако, в случае наличия таких коморидных патологий, как псориатический артрит или воспалительные заболевания кишечника, не отличается от той, что была установлена при отсутствии коморбидностей. Эффективность устекинумаба в снижении значений индекса PASI при наличии воспалительных заболеваний кишечника статистически не отличается от эффективности препарата, установленной в случаях лечения пациентов без коморбидных состояний, тогда как установленный диагноз метаболического синдрома или псориатического артрита статистически значимо снижает эффективность биологической терапии. Секукинумаб в основном продемонстрировал схожую эффективность при сравнении выборки случаев без коморбидных патологий с группами пациентов, имевших метаболический синдром или псориатический артрит.

4.7. Влияние сопутствующей терапии на эффективность проводимого биологического лечения у детей с вульгарным псориазом

Изначально было проанализировано влияние сопутствующей классической терапии псориаза на значения индекса PASI в динамике без выделения конкретных получаемых пациентом ГИБП (табл. 49).

Таблица 49

Сравнительная оценка индекса PASI в разные временные точки исследования в зависимости от сопутствующей классической терапии

PASI, Me [Q1; Q3]	Сопутствующая классическая терапия					p
	Отсутствует	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф	
Инициация	13,3 [11,7; 15,7]	13,4 [11,7; 15,0]	14,9 [14,1; 14,9]	12,8 [10,8; 14,9]	11,4 [9,2; 13,8]	0,103
12 неделя	2,6 [1,3; 3,7]	2,0 [0,7; 2,6]	1,9 [0,9; 3,5]	2,8 [1,3; 3,2]	2,3 [1,3; 2,9]	0,006
16 неделя	1,6 [0,6; 2,8]	0,8 [0,2; 1,9]	1,1 [0,3; 2,3]	2,0 [0,6; 2,3]	1,7 [0,8; 2,5]	0,008
28 неделя	0,5 [0; 1,6]	0 [0; 0,9]	0,8 [0; 2,8]	0,4 [0; 0,9]	0,7 [0,3; 1,2]	0,028
52 неделя	0 [0; 0,6]	0 [0; 0,3]	0 [0; 4,0]	0 [0; 0,2]	0 [0; 0,4]	0,487

Примечание: МТХ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, Сульф – сульфасалазин.

Сравнительный анализ установил отсутствие статистически значимых отличий значений индекса PASI между выборками случаев, распределенных по получаемой сопутствующей классической терапии псориаза, на момент инициации ГИБТ и к 52 неделе наблюдения. Однако, в остальных временных точках между указанными группами была обнаружена статистически значимая разница параметра PASI. Так, в ходе попарного сравнительного анализа выборок случаев на 12 (p=0,002), 16 (p=0,003) и 28 (p=0,018) неделях лечения наблюдалось наличие статистически значимой разницы между выборкой, получавшей метотрексат, по сравнению с группой без какой-либо сопутствующей терапии, при этом значения PASI были меньше в группе получения метотрексата в комбинации с ГИБТ. Тогда как сравнение остальных выборок между собой в указанных временных точках наблюдения не продемонстрировало статистически значимых отличий.

С помощью сравнительного анализа с учетом получаемой ГИБТ было обнаружено, что сопутствующая терапия метотрексатом статистически значимо увеличивает эффективность ингибиторов TNF-a к 12 неделе лечения: адалимумаба (χ^2=32,205; p<0,001) и этанерцепта (χ^2=32,065; p<0,001), при этом эффективность такой комбинации сохранялась до 52 недели терапии, приводя к статистически значимым более низким значениям медианы индекса PASI (0 [0;0,5] баллов в группе получения этанерцепта и 0 [0;0,3] баллов в группе получения адалимумаба), чем назначение остальных сопутствующих препаратов или вовсе полного отсутствия сопутствующей терапии (0,6 [0; 2,2] балла в группе получения этанерцепта и 0,4 [0; 1,5] балла в группе получения адалимумаба).

Сопутствующая терапия циклоспорином, сульфасалазином или ацитретином хоть и демонстрировала более низкие значения индекса PASI в течение определенных периодов наблюдения, однако статистически значимого влияния при сравнении с выборкой пациентов, получавших монотерапию вышеуказанными биологическими препаратами из группы

ингибиторов TNF-a, на протяжении длительного периода времени не оказывала (табл. 50).

Таблица 50

Сравнительная оценка индекса PASI в зависимости от сопутствующей классической терапии с учетом получаемого биологического препарата

PASI, Me [Q1; Q3]	Сопутствующая классическая терапия					p
	Отсутствует	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф	
ЭТАНЕРЦЕПТ						
Инициация	13,2 [11,9; 15,7]	12,4 [12,1; 14,1]	15,7 [13,8; 17,1]	10,8 [10,7; 14,1]	-	0,354
12 неделя	3,8 [2,8; 6,0]	2,0 [0,7; 2,9]	3,8 [2,7; 4,3]	1,3 [1,0; 2,4]	-	<0,001
16 неделя	2,9 [2,0; 4,9]	1,0 [0,2; 2,2]	2,3 [1,6; 2,8]	0,6 [0,5; 1,7]	-	<0,001
28 неделя	1,7 [0,8; 3,2]	0 [0; 0,8]	2,1 [0,8; 3,6]	0 [0; 1,1]	-	<0,001
52 неделя	0,6 [0; 2,2]	0 [0; 0,5]	3,7 [0,2; 7,6]	0 [0; 0,9]	-	0,047
АДАЛИМУМАБ						
Инициация	12,8 [10,8; 15,6]	12,9 [10,4; 13,8]	14,1 [13,8; 14,5]	12,9 [12,7; 14,2]	10,9 [8,9; 12,8]	0,118
12 неделя	3,1 [2,1; 4,9]	2,2 [1,2; 2,6]	0,9 [0,8; 1,7]	2,9 [2,8; 3,1]	2,6 [1,9; 2,9]	<0,001
16 неделя	2,4 [1,3; 4,0]	0,8 [0,4; 1,9]	0,3 [0,2; 1,0]	2,2 [1,8; 2,2]	2,0 [1,4; 2,5]	<0,001
28 неделя	1,4 [0,3; 2,8]	0 [0; 1,1]	0 [0; 0,4]	0,6 [0,2; 0,7]	0,7 [0,5; 1,4]	0,004
52 неделя	0,4 [0; 1,5]	0 [0; 0,3]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]	0,2 [0; 0,6]	0,029
УСТЕКИНУМАБ						
Инициация	13,8 [12,6; 15,7]	15,1 [14,2; 17,2]	-	-	12,6 [9,5; 16,7]	0,390
12 неделя	2,2 [1,0; 3,0]	1,1 [0,3; 1,9]	-	-	1,1 [0,7; 3,5]	0,092
16 неделя	1,2 [0,4; 2,2]	0,6 [0; 1,0]	-	-	0,5 [0,2; 2,6]	0,123
28 неделя	0,4 [0; 0,9]	0 [0; 0,2]	-	-	0,1 [0; 0,7]	0,202
52 неделя	0 [0; 0]	0 [0; 0]	-	-	0 [0; 0]	0,839

Таблица 50 (продолжение)

Сравнительная оценка индекса PASI в зависимости от сопутствующей классической терапии с учетом получаемого биологического препарата

PASI, Me [Q1; Q3]	Сопутствующая классическая терапия					p
	Отсутствует	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф	
СЕКУКИНУМАБ						
Инициация	13,1 [11,4; 14,8]	13,6 [13,1; 20,5]	14,7 [14,6; 14,9]	-	-	0,260
12 неделя	1,1 [0,4; 2,4]	0 [0; 3,1]	1,1 [0,4; 1,9]	-	-	0,835
16 неделя	0,6 [0; 1,2]	0 [0; 1,1]	0,5 [0; 1,1]	-	-	0,831
28 неделя	0 [0; 0,2]	0 [0; 0]	1,4 [0; 2,8]	-	-	0,574
52 неделя	0 [0; 0]	0 [0; 0]	2,0 [0; 4,0]	-	-	0,367

Примечание: МТХ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, Сульф – сульфасалазин.

Назначение сопутствующей терапии (метотрексат, сульфасалазин, ацитретин и циклоспорин) при использовании устекинумаба или секукинумаба во всех случаях не демонстрировало какого-либо статистически значимого влияния на эффективность снижения значений индекса PASI в течение всего периода наблюдения.

Кроме того, для подтверждения вышеописанных заключений дополнительно был проведен попарный сравнительный анализ значений индекса PASI в зависимости от получаемых сопутствующих препаратов на фоне проводимой ГИБТ. Особое внимание обращала на себя выборка случаев, пациентам которой был назначен в качестве сопутствующей терапии циклоспорин. Статистические значимые отличия в снижении значений индекса PASI по сравнению со случаями, где отсутствовала какая-либо сопутствующая терапия, наблюдались в течение короткого промежутка времени на фоне назначения адалимумаба: до 16 недели наблюдения. В остальных случаях применения циклоспорина (при биологической терапии секукинумабом или этанерцептом) статистически значимых отличий в

эффективности комбинированной терапии от монокомпонетного лечения ГИБП не наблюдалось. Как было ранее отмечено, назначение циклоспорина в качестве сопутствующей терапии были преимущественно связано с наличием у пациента псориатического артрита, при этом циклоспорин в превалирующем числе случаев использовался короткими, прерывистыми курсами, гораздо реже циклоспорин назначался на продожительный срок в малых дозах (табл.51).

Таблица 51

Попарное сравнение значений индекса PASI между выборками случаев с учетом наличия сопутствующей классической терапии

ЭТАНЕРЦЕПТ

Коморбидная патология	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф
Отсутствие 12 нед	<0,001	0,311	0,030	-
Отсутствие 16 нед	<0,001	0,201	0,056	-
Отсутствие 28 нед	<0,001	0,872	0,059	-
Отсутствие 52 нед	0,027	0,468	0,152	-

АДАЛИМУМАБ

Коморбидная патология	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф
Отсутствие 12 нед	<0,001	0,024	0,315	0,043
Отсутствие 16 нед	<0,001	0,017	0,328	0,230
Отсутствие 28 нед	0,001	0,077	0,133	0,461
Отсутствие 52 нед	0,015	0,088	0,117	0,436

УСТЕКИНУМАБ

Коморбидная патология	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф
Отсутствие 12 нед	0,058	-	-	0,970
Отсутствие 16 нед	0,064	-	-	0,624
Отсутствие 28 нед	0,081	-	-	0,654
Отсутствие 52 нед	0,577	-	-	0,827

СЕКУКИНУМАБ

Коморбидная патология	МТХ	ЦсА	Ацитретин	Сульф
Отсутствие 12 нед	0,590	0,835	-	-
Отсутствие 16 нед	0,606	0,785	-	-
Отсутствие 28 нед	0,865	0,463	-	-
Отсутствие 52 нед	0,951	0,403	-	-

Примечание: МТХ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, Сульф – сульфасалазин.

Применение циклоспорина на срок более 28 недель демонстрировало снижение эффективности проводимого лечения: наблюдалось увеличение значений индекса PASI в группах лечения этанерцептом и секукинумабом, что было связано как с потерей эффективности циклоспорина с течением времени (малое время возможного непрерывного получения препарата), так и с отменой препарата в связи с токсическими эффектами, изменением лабораторных показателей и возникновением нежелательных явлений, связанных с его применением.

Отдельно проводилась оценка влияния метотрекса и однократного курса ФТЛ на эффективность ингибиторов TNF-a у пациентов, которые продемонстрировали недостаточный ответ на биологическую терапию к 12 неделе лечения (пограничный показатель индекса PASI 40-49). Было подтверждено, что на 12 неделе наблюдения индекс PASI был статистически значимо ниже в группе случаев пациентов, которые достигли к 12 неделе лечения показателя индекса PASI 50, чем у тех, кто достиг пограничного улучшения и рассматривался для назначения дополнительной классической терапии. В обоих случаях применения ингибиторов TNF-a (этанерцепта и адалимумаба) с дополнительной небиологической терапией при пограничной эффективности ГИБТ к 12 неделе наблюдения наблюдалась схожая динамика течения патологического процесса.

Так, назначение однократного курса ФТЛ уже к 16 неделе наблюдения позволило добиться уровня показателя индекса PASI, соответствующего таковому у пациентов, ранее достигших показателя индекса PASI 50 без дополнительной классической терапии (группа сравнения): парный сравнительный анализ установил отсутствие статистически значимых различий ($p=0,209$ для этанерцепта и $p=0,169$ для адалимумаба). Однако эффект был кратковременным и уже к 28 неделе наблюдения отмечалось выраженное ухудшение течения псориаза и повышение значений индекса PASI, которое статистически значимо ($p<0,001$ для этанерцепта и

адалимумаба) отличалось от группы сравнения, подобная отрицательная динамика наблюдалась вплоть до 52 недели терапии и, в конечном итоге, приводила к переключению ГИБП (табл. 52).

Таблица 52

Сравнительная оценка индекса PASI в зависимости от сопутствующей классической терапии при пограничном улучшении PASI к 12 неделе

PASI, Me [Q1; Q3]	Сопутствующая классическая терапия после 12 недели			p
	Отсутствует	Однократный курс ФТЛ	МТХ	
ЭТАНЕРЦЕПТ				
12 неделя	3,8[2,8; 6,0]	9,3[8,7; 11,0]	9,5[8,6; 9,6]	<0,001
16 неделя	2,9[2,0; 4,9]	3,3[2,7; 5,3]	7,6[6,6; 7,8]	0,013
28 неделя	1,7[0,8; 3,2]	4,3[3,8; 6,6]	4,1[3,7; 4,2]	<0,001
52 неделя	0,6 [0; 2,2]	7,1[6,9; 9,8]	2,9[2,0; 5,7]	0,010
АДАЛИМУМАБ				
12 неделя	3,1[2,1; 4,9]	10,1[9,3; 12,0]	9,6[9,3; 10,8]	0,001
16 неделя	2,4[1,3; 4,0]	4,1[3,9; 7,2]	5,4[4,4; 5,8]	0,034
28 неделя	1,4[0,3; 2,8]	9,2[8,4; 12,1]	3,8[3,6; 4,0]	<0,001
52 неделя	0,4[0; 1,5]	12,4[10,8; 15,0]	3,9[3,7; 4,9]	<0,001

Примечание: МТХ – метотрексат, ФТЛ – физиотерапевтическое лечение

Несколько иная ситуация наблюдалась при назначении пациентам, достигшим на фоне биологического лечения пограничного показателя индекса PASI к 12 неделе наблюдения, метотрексата. В этом случае улучшение эффективности ГИБТ происходило постепенно и на более длительный период времени: попарное сравнение с группой пациентов, которые не нуждались в дополнительной терапии после 12 недели лечения ингибиторами TNF-a, демонстрировало статистически значимые отличия значений индекса PASI между указанными выборкамина 16 неделе (p=0,044 для этанерцепта и p=0,023 для адалимумаба), однако, уже на 28 неделе статистически значимой разницы значений показателя PASI между группами

не было обнаружено (p=0,138 для этанерцепта и p=0,088 для адалимумаба), при этом эффективность такого комбинированного лечения постепенно снижалась и уже к 52 недели наблюдения в ходе попарного сравнения выборок обнаруживались статистически значимые отличия значений индекса PASI, значения которого были выше в группе случаев назначения метотрексата после 12 недели лечения при установлении недостаточной эффективности биологического лечения (p=0,038 для этанерцепта и p=0,045 для адалимумаба). Что впоследствии также приводило к выраженному ухудшению течения основного заболевания и необходимости смены биологического агента.

Учитывая полученные результаты, дополнительно был проведен сравнительный анализ значений индекса PASI в разные временные точки исследования между группами пациентов, получавших в качестве сопутствующей терапии метотрексат с момента инициации ГИБТ и после 12 недели при недостаточной эффективности биологического лечения (табл. 53).

Таблица 53

Сравнительная оценка индекса PASI в зависимости от сопутствующей классической терапии метотрексатом, назначенной при инициации ГИБТ или после 12 недели наблюдения при неэффективности ГИБТ

PASI, Me [Q1; Q3]	Сопутствующая классическая терапия		p
	МТХ с момента инициации ГИБТ	МТХ после 12 недели при неэффективности ГИБТ	
ЭТАНЕРЦЕПТ			
12 неделя	2,0[0,7; 2,9]	9,5[8,6; 9,6]	0,002
16 неделя	1,0[0,2; 2,2]	7,6[6,6; 7,8]	0,002
28 неделя	0[0; 0,8]	4,1[3,7; 4,2]	0,007
52 неделя	0[0; 0,5]	2,9[2,0; 5,7]	0,040
АДАЛИМУМАБ			
12 неделя	2,2 [1,2; 2,6]	9,6[9,3; 10,8]	0,001
16 неделя	0,8[0,4; 1,9]	5,4[4,4; 5,8]	0,001
28 неделя	0 [0; 1,1]	3,8[3,6; 4,0]	0,001
52 неделя	0[0; 0,3]	3,9[3,7; 4,9]	0,003

Во всех случаях сравнения наблюдались статистически значимо более низкие значения индекса PASI и более продолжительная эффективность комбинированной терапии при изначальном назначении метотрексата совместно с ингибиторами TNF-a, чем в случае назначения метотрексата в качестве сопутствующей терапии на фоне недостаточной эффективности биологического лечения.

4.8. Влияние ранее проводимого биологического лечения на эффективность следующей линии биологической терапии у детей, страдающих вульгарным псориазом

Для оценки влияния различных параметров, связанных с ранее проводимым биологическим лечением, на эффективность следующей линии ГИБТ использовался показатель достижения пациентами показателя индекса PASI 90 к определенному временному интервалу настоящего исследования с составлением таблиц сопряженности.

Так, первоначально было установлено, что на эффективность назначаемого ГИБП может статистически значимо влиять количество предшествующих линий ГИБТ. Было обнаружено, что с каждой последующей линией терапии уменьшается процентная доля случаев пациентов, способных достичь улучшения значений индекса PASI на 90% или более, при этом сохранение эффективности в долгосрочной перспективе, несмотря на несколько предшествующих линий терапии, наиболее характерно для устекинумаба и секукинумаба. Существенное снижение доли случаев пациентов, достигнувших показателя индекса PASI 90 наблюдалось в группах лечения ингибиторами TNF-a к 28 и 52 неделям наблюдения, особенно при получении препарата этанерцепт в качестве второй линии терапии, при этом разница между линиями терапии составляла приблизительно 44% и 51% соответственно, что наглядно прослеживается по данным, собранным в таблице 54.

Таблица 54

Сравнительная оценка количества случаев достижения пациентами показателя индекса PASI 90 в зависимости от линии ГИБТ

ГИБП	Временная точка	Линия биологической терапии, абс. (%)			p-критерий
		Первая	Вторая	Третья	
Этанерцепт	12 неделя	11 (11,6)	0	-	-
	16 неделя	18 (20,6)	0	-	-
	28 неделя	44 (51,1)	1 (6,7)	-	0,003
	52 неделя	56 (72,8)	3 (21,4)	-	<0,001
Адалимумаб	12 неделя	10 (14,4)	2 (5)	0	0,226
	16 неделя	23 (37,1)	7 (17,5)	0	0,033
	28 неделя	40 (65,5)	23 (59)	3 (30)	0,102
	52 неделя	48 (84,2)	28 (75,6)	6 (60)	0,188
Устекинумаб	12 неделя	21 (50)	16 (32,7)	0	0,093
	16 неделя	33 (84,6)	30 (61,2)	3 (13)	<0,001
	28 неделя	36 (94,7)	46 (93,8)	17 (73,9)	0,015
	52 неделя	38 (100)	48 (100)	22 (95,6)	-
Секукинумаб	12 неделя	19 (65,5)	16 (55,1)	9 (42,8)	0,280
	16 неделя	26 (92,9) 2	25 (86,2) 4	14 (66,6) 7	0,045
	28 неделя	26 (96,3) 1	26 (89,6) 3	18 (85,7) 3	0,429
	52 неделя	27 (100)	26 (92,8) 2	19 (90,5) 2	-

Более того, на эффективность следующей линии терапии может статистически значимо влиять причина отмены предшествующего биологического агента. Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимо меньшую долю пациентов (приблизительно на 20%), которые достигли показателя индекса PASI 90, во всех временных точках исследования при установленной причине отмены предшествующей ГИБТ в виде первичной неэффективности, чем в случае отмены ранее назначенного

биологического агента в результате потери эффективности или развития нежелательного явления, что было подтверждено при построении таблиц сопряженности 2x2 поочередно с каждой из вышеуказанных причин. Также интересно, что выборки случаев, в которых причина отмены предыдущего ГИБП была связана с вторичной неэффективностью или развитием НЯ статистически не отличались как между собой, так и от группы пациентов, которые ранее вообще не получали биологическую терапию (табл. 55).

Таблица 55

Сравнительная оценка количества случаев достижения показателя индекса PASI 90 с учетом причин отмены предшествующего ГИБП

Временная точка	Причина отмены предшествующего ГИБП, абс. (%)				p
	Отсутствует	Первичная неэффективность	Вторичная неэффективность	Развитие НЯ	
12 неделя	61 (25,9)	2 (7,7)	32 (21,5)	9 (45)	0,022
16 неделя	100 (46,3)	6 (23,1)	66 (44,6)	10 (50)	0,147
28 неделя	148 (69,9)	13 (52)	110 (74,3)	15 (75)	0,144
52 неделя	168 (84,4)	15 (68,2)	123 (84,3)	18 (90)	0,205

Затем был проведен более детальный анализ случаев с учетом не только причины отмены предшествующей терапии, но и конкретного ранее получаемого биологического препарата. Результаты анализа демонстрировали выраженное снижение эффективности ГИБТ в случае переключения ингибиторов TNF-a между собой при первичной неэффективности одного из них, иначе обстоит ситуация с их взаимной заменой при вторичной неэффективности: замена адалимумаба на этанерцепт сопровождается значительной потерей эффективности и меньшим числом случаев достижения пациентами показателя PASI 90, менее же значимая потеря эффективности наблюдается при замене этанерцепта на адалимумаб, независимо от этого показатели в обоих случаях замены статистически значимо ниже в сравнении с назначением этих препаратов в качестве первой линии биологической терапии (табл. 56).

Таблица 56

Доля случаев, достигших показателя индекса PASI 90, в зависимости от причины отмены и предшествующего ГИБП

ГИБП	Причина отмены предшествующего ГИБП	Предшествующий ГИБП	Доля пациентов с PASI 90 во временные точки, %		
			16 нед	28 нед	52 нед
Этанерцепт	Отсутствует	Отсутствует	20,6	51,1	72,8
	Первичная неэффективность	Адалимумаб	0	8,4	12,6
	Вторичная неэффективность	Адалимумаб	0	27,6	42,9
		Устекинумаб	0	0	0
		Секукинумаб	0	0	0
Адалимумаб	Отсутствует	Отсутствует	37,1	65,5	84,2
	Первичная неэффективность	Этанерцепт	0	14,3	16,7
		Устекинумаб	28,6	57,3	71,8
		Секукинумаб	31,2	54,7	65,9
	Вторичная неэффективность	Этанерцепт	22,1	47,6	68,4
		Устекинумаб	36,7	60,2	75,5
		Секукинумаб	33,5	57,2	72,6
		Эта + Устек	14,8	33,3	59,7
Устекинумаб	Отсутствует	Отсутствует	84,6	92,9	100
	Первичная неэффективность	Адалимумаб	72,3	84,7	100
		Этанерцепт	68,6	80,2	100
	Вторичная неэффективность	Адалимумаб	78,6	90,5	100
		Этанерцепт	67,1	86,8	100
		Секукинумаб	77,5	84,6	100
		Эта + Ада	55,4	72,3	92,3
		Ада + Секу	63,5	75,0	87,6
Секукинумаб	Отсутствует	Отсутствует	92,9	97,3	100
	Первичная неэффективность	Адалимумаб	89,5	94,9	100
		Этанерцепт	92,6	98,1	100
		Устекинумаб	90,4	95,0	100
	Вторичная неэффективность	Адалимумаб	88,1	93,5	100
		Этанерцепт	85,7	94,2	100
		Устекинумаб	52,8	66,6	73,8
		Ада + Усте	37,5	52,5	68,0
		Эта + Ада	81,8	90,7	100

Назначение этанерцепта после потери эффективности терапии секукинумабом и устекинумабом также сопровождается выраженным ухудшением эффективности первого, не позволяя добиться уровня «практически полного или полного очищения кожного покрова» (PASI 90) даже при длительном сроке назначения. Тогда как назначение в этой же ситуации адалимумаба сопровождается незначительной потерей эффективности препарата и позволяется добиться достижения пациентами показателя индекса PASI 90 в большинстве случаев, подобные наблюдения справедливы и по отношению к первичной неэффективности секукинумаба и устекинумаба с последующим переключением на адалимумаб. Устекинумаб являлся наиболее предпочтительным препаратом для переключения и использования после всех остальных биологических агентов как в качестве второй, так и третьей линии терапии, при этом эффективность устекинумаба в превалирующем большинстве наблюдений статистически значимо не снижалась, за исключением случаев его использования в качестве третьего по счету биологического препарата. Секукинумаб оставался препаратом с наибольшей процентной долей пациентов, которые смогли достичь практически полного или полного очищения кожного покрова, стоит отметить, что его эффективность не снижалась при переключении по причине первичной неэффективности предшествующей терапии. Хорошие показатели эффективности секукинумаба сохранялись и при потере эффективности ранее назначенной биологической терапии, кроме тех случаев, когда пациенты получали устекинумаб. Интересно, что предшествующая длительная терапия устекинумабом является фактором, статистически значимо снижающим эффективность секукинумаба при использовании последнего в качестве следующей линии терапии.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

5.1. Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов у детей с вульгарным псориазом

Первоначально с целью оценки выживаемости ГИБТ для каждого из биологических агентов была составлена таблица «дожития», включающая в себя значения кумулятивной выживаемости пациентов за определенные промежутки времени (табл. 57).

Таблица 57

Значения кумулятивной выживаемости, достигнутой пациентами через определенный промежуток времени (таблица «дожития»)

Кумулятивная выживаемость, %						
ГИБП	**Продолжительность получения ГИБТ, мес**					
	6	**12**	**24**	**36**	**48**	**60**
Этанерцепт	90,1	81,1	51,5	32,1	17,9	-
Адалимумаб	91,0	86,1	70,5	45,6	31,0	11,6
Устекинумаб	97,4	96,6	92,6	77,0	61,9	47,2
Секукинумаб	98,8	97,5	76,7	45,7	36,4	-

В ходе анализа данных таблицы «дожития» было установлено, что лучшая кумулятивная выживаемость за 5-летний период наиболее характерна для устекинумаба. Секукинумаб и адалимумаб в целом имеют схожие показатели кумулятивной выживаемости, а этанерцепт демонстрирует ее самые низкие значения.

Следующим этапом был непосредственный расчет показателя выживаемости для каждого из изучаемых в рамках настоящего исследования ГИБП с построением кривых Каплана-Мейера для наглядности полученных результатов (табл. 58).

Таблица 58

Среднее значение и медиана ожидаемого времени получения ГИБП до его отмены у детей, страдающих вульгарным псориазом

Терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
	Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	26,766	1,453	23,917	29,614	26,000
Адалимумаб	33,946	1,635	30,742	37,150	35,000
Устекинумаб	54,941	2,416	50,206	59,676	58,000
Секукинумаб	34,568	1,661	31,312	37,823	36,000

Для сравнительной оценки полученных результатов было проведено попарное сравнение выборок биологической терапии между собой с помощью лонгрангового критерия (табл. 59).

Таблица 59

Парное сравнение выживаемости терапии между группами случаев, сформированными по получаемому биологическому препарату

ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Этанерцепт	----------	0,008	<0,001	0,001
Адалимумаб		----------	<0,001	0,387
Устекинумаб			----------	<0,001
Секукинумаб				----------

Таким образом, было установлено, что лучшие показатели медианы и средней выживаемости терапии наблюдались в случаях лечения устекинумабом, при этом различия по сравнению с остальными выборками биологической терапии были статистически значимыми. Самые низкие значения средней и медианы продолжительности получения ГИБТ были характерны для выборки случаев, получавших лечение этанерцептом, при этом полученные значения также статистически значимо отличались от

остальных изучаемых выборок. Показатели выживаемости терапии адалимумабом и секукинумабом статистически значимо не отличались между собой, что также прослеживается при визуальном анализе полученных кривых (рис. 21).

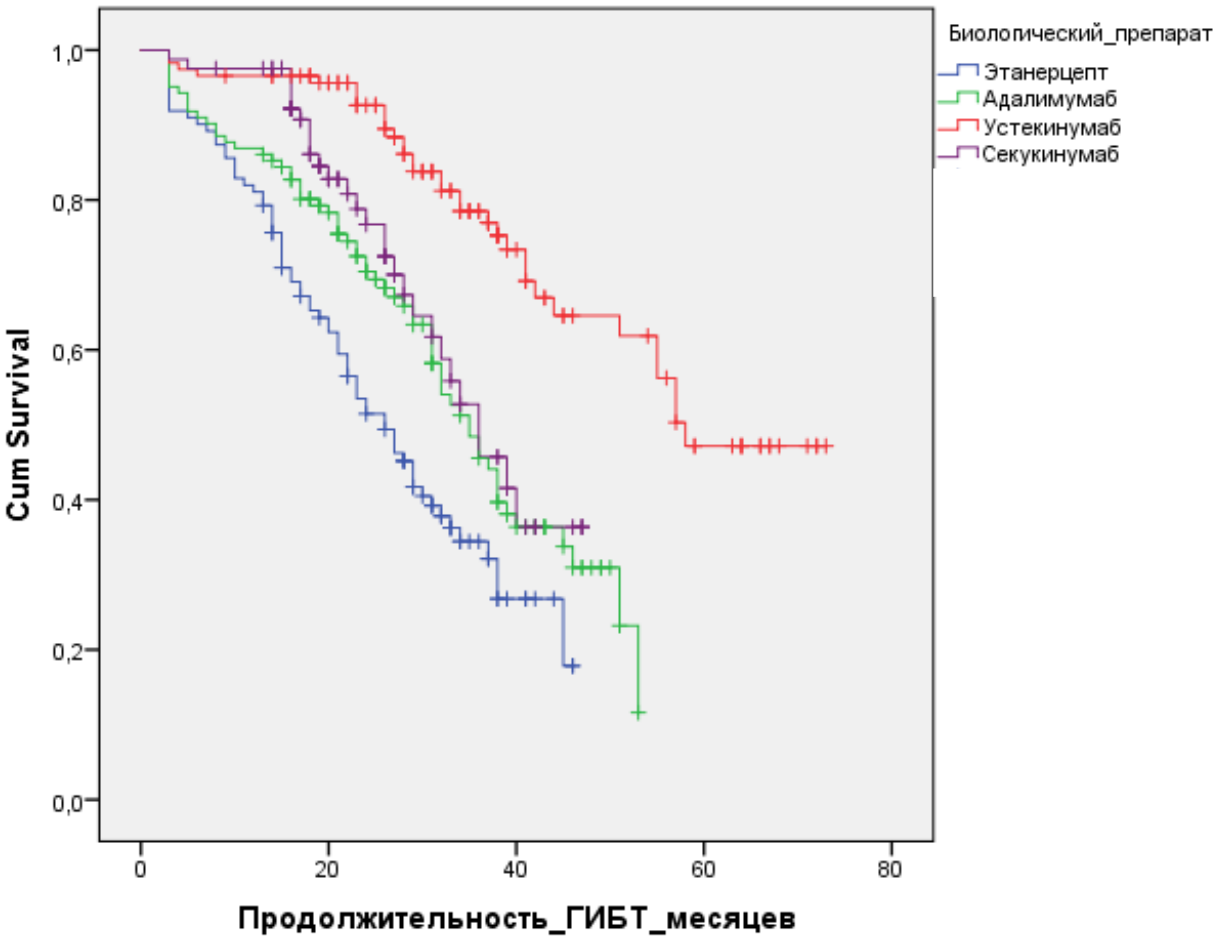


Рис. 21. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для каждой исследуемой группы биологической терапии в месяцах

5.2. Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от половой принадлежности и биологической наивности пациента

Половая принадлежность пациента статистически значимо не влияла на показатели выживаемости биологической терапиикак при анализе общей выборки случаев (χ^2=0,744; p=0,388), так и в случае сравнительного анализа, учитывающего получаемые пациентами биологические препараты: χ^2=2,102; p=0,147 (рис. 22).

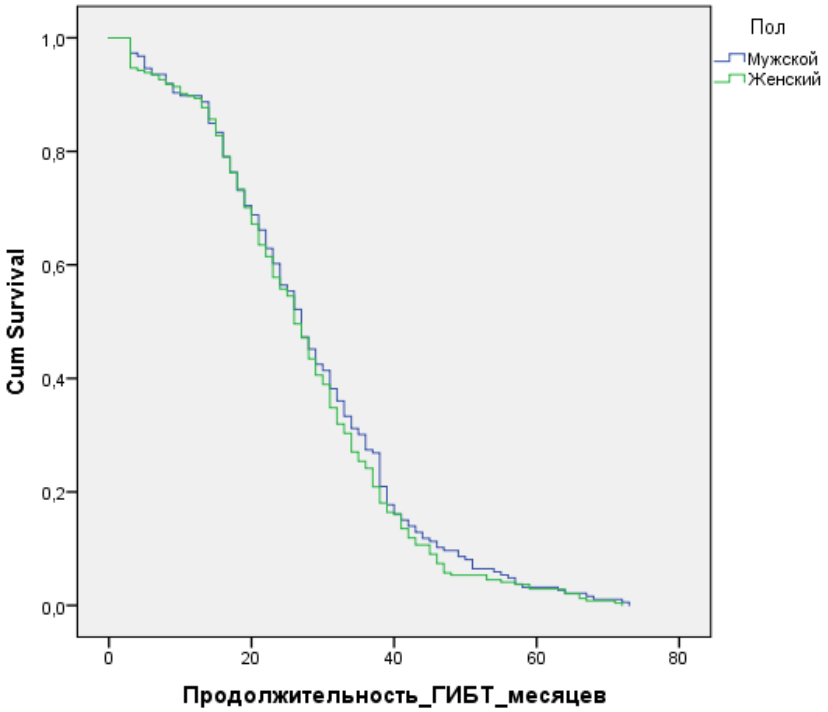


Рис. 22. Кривые выживаемости терапии в зависимости от половой принадлежности пациентов в общей выборке случаев

Были обнаружены статистически значимые различия показателя выживаемости терапии при сравнении бионаивных пациентовс теми, кто ранее уже получал биологическое лечение: χ^2=55,545; p<0,001 (рис. 23).

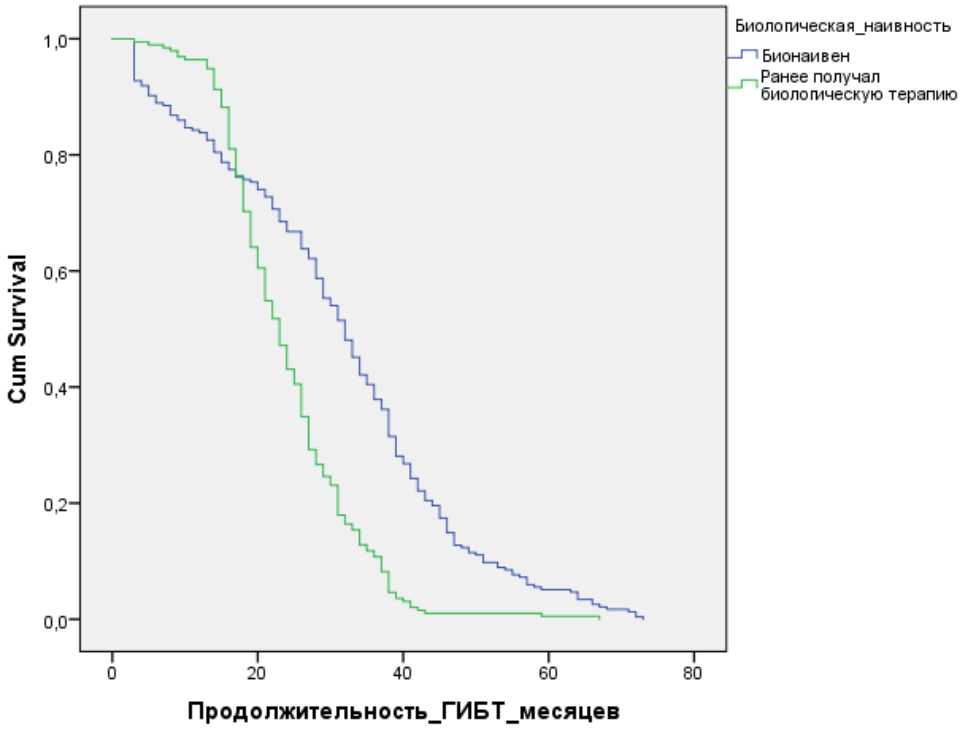


Рис. 23. Кривые выживаемости терапии в зависимости от бионаивности пациентов в общей выборке случаев

Учитывая, что статистически значимо более высокая выживаемость биологической терапии была характерна для бионаивных пациентов, также был проведен дополнительный анализ показателя выживаемости терапии с учетом биологической наивности пациента и получаемого ГИБП (табл. 60).

Таблица 60

Среднее значение и медиана ожидаемого времени получения ГИБТ в зависимости от биологической наивности и используемого препарата

Биологическая наивность	Терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Бионаивен	Этанерцепт	27,762	1,596	24,634	30,890	29,000
	Адалимумаб	33,708	2,202	29,391	38,024	36,000
	Устекинумаб	55,875	3,544	48,928	62,822	-
	Секукинумаб	36,243	2,455	31,431	41,054	39,000
Ранее получал биологическую терапию	Этанерцепт	18,039	1,655	14,795	21,283	18,000
	Адалимумаб	26,463	1,040	24,425	28,501	31,000
	Устекинумаб	48,187	4,143	40,067	56,307	42,000
	Секукинумаб	30,614	1,881	26,927	34,301	31,000

Статистически значимые различия показателя выживаемости между сформированными в зависимости от биологической наивности выборками сохранялись при учете проводимого пациентам биологического лечения: χ^2=8,497; p=0,004. Во всех случаях получаемой ГИБТ более продолжительный период использования биологических препаратов отмечался в выборке бионаивных пациентов по сравнению с группой случаев, пациенты которых ранее уже имели опыт применения биологической терапии. Результаты анализа межгрупповых различий в зависимости от получаемой ГИБТ в рамках биологической наивности пациентов, представлены в таблице 61.

Таблица 61

Попарное сравнение выживаемости терапии между группами, сформированными в зависимости от биологической наивности, с учетом получаемого ГИБП при помощи лог-ранг-теста

Биологическая наивность	ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Бионаивен	Этанерцепт	----------	0,064	<0,001	0,020
	Адалимумаб		----------	<0,001	0,326
	Устекинумаб			----------	0,031
	Секукинумаб				----------
Ранее получал биологическую терапию	Этанерцепт	----------	<0,001	<0,001	<0,001
	Адалимумаб		----------	<0,001	0,531
	Устекинумаб			----------	<0,001
	Секукинумаб				----------

В обеих выборках наблюдалось отсутствие статистически значимых различий показателя выживаемости между пациентами, получавшими адалимумаб и секукинумаб. Более того, в выборке бионаивных пациентов отсутствовали отличия между показателями выживаемости терапии этанерцепта и адалимумаба, что графически представлено на рисунке 24.

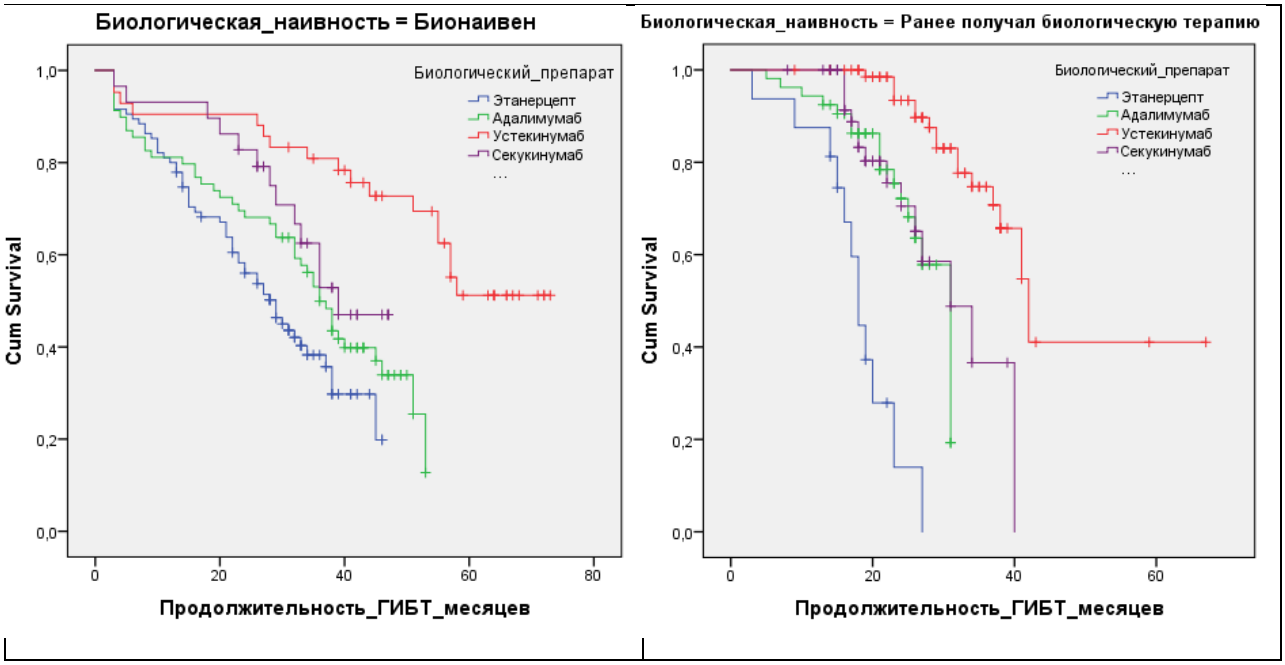


Рис. 24. Кривые выживаемости терапии в зависимости от биологической наивности пациентов с учетом получаемого ГИБП

Для детального анализа 5-летней выживаемости также были построены таблицы «дожития» в зависимости от статуса биологической наивности пациента (табл. 62).

Таблица 62

Значения кумулятивной выживаемости в зависимости от биологической наивности пациента и получаемого ГИБП (таблица «дожития»)

Биологическая наивность	Кумулятивная выживаемость, %						
	ГИБП	Продолжительность получения ГИБТ, мес					
		6	12	24	36	48	60
Бионаивен	Этанерцепт	89,5	80,0	56,0	35,7	19,8	-
	Адалимумаб	85,5	79,7	68,1	49,9	33,9	12,7
	Устекинумаб	92,9	90,5	88,1	80,9	69,4	51,2
	Секукинумаб	96,6	93,1	82,8	52,9	47,0	-
Ранее получал биологическую терапию	Этанерцепт	87,5	74,5	14,0	-	-	-
	Адалимумаб	86,3	68,1	57,8	19,3	-	-
	Устекинумаб	87,5	83,0	74,7	65,7	54,8	41,1
	Секукинумаб	91,3	80,2	70,5	36,6	-	-

Исходя из полученных результатов, было определено, что показатель кумулятивной выживаемости выше в группе бионаивных пациентов, чем у тех, кому ранее уже проводилась биологическая терапия.

5.3. Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от линии терапии и предшествующего биологического лечения

Анализ выживаемости биологической терапии общей выборки с учетом линии получаемого лечения продемонстрировал, что лучшая выживаемость наблюдалась в случаях получения пациентом биологического агента в качестве первой линии терапии, статистически значимо более низкие

показатели в порядке убывания представлены следующими линиями терапиии: второй, третьей и четвертой, последняя демонстрировала самый низкий показатель продолжительности получаемого биологического лечения – χ^2=70,511; p<0,001 (рис. 24).

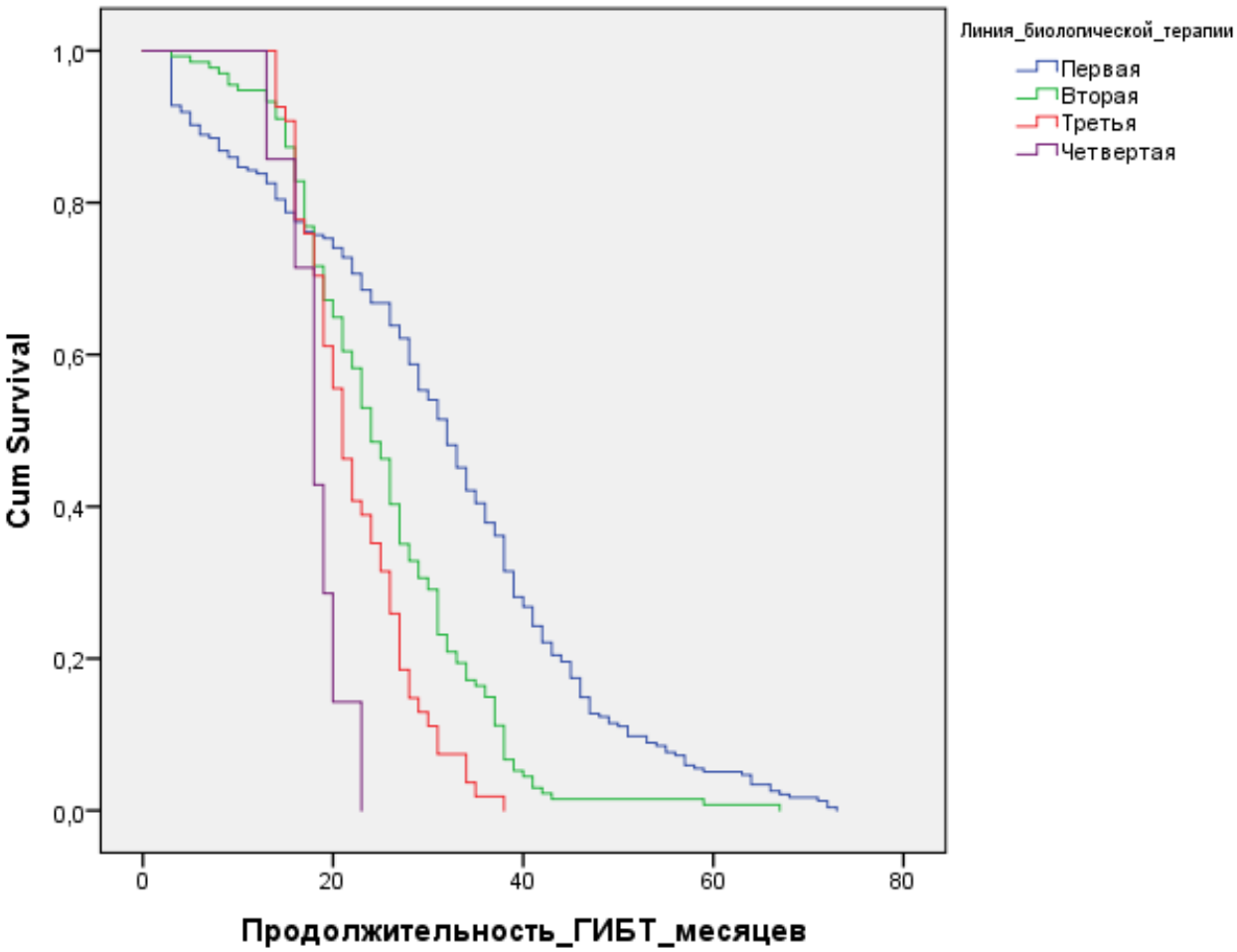


Рис. 24. Кривые выживаемости терапии в зависимости от проводимой линии биологического лечения в общей выборке случаев

Далее дополнительно был проведен детальный анализ выживаемости биологической терапии с учетом получаемой линии терапии и биологического агента. Сравнивая кривые выживаемости Каплана-Мейера, было установлено, что во всех рассматриваемых линиях терапии лучшие показатели продолжительности получения биологического лечения были характерны для пациентов, получавших устекинумаб, тогда как выживаемость секукинумаба и адалимумаба статистически значимо не отличалась между собой, наиболее низкие показатели выживаемости были

получены для случаев пациентов, получавших этанерцепт, использующийся только в первых двух линиях терапии (рис. 25).

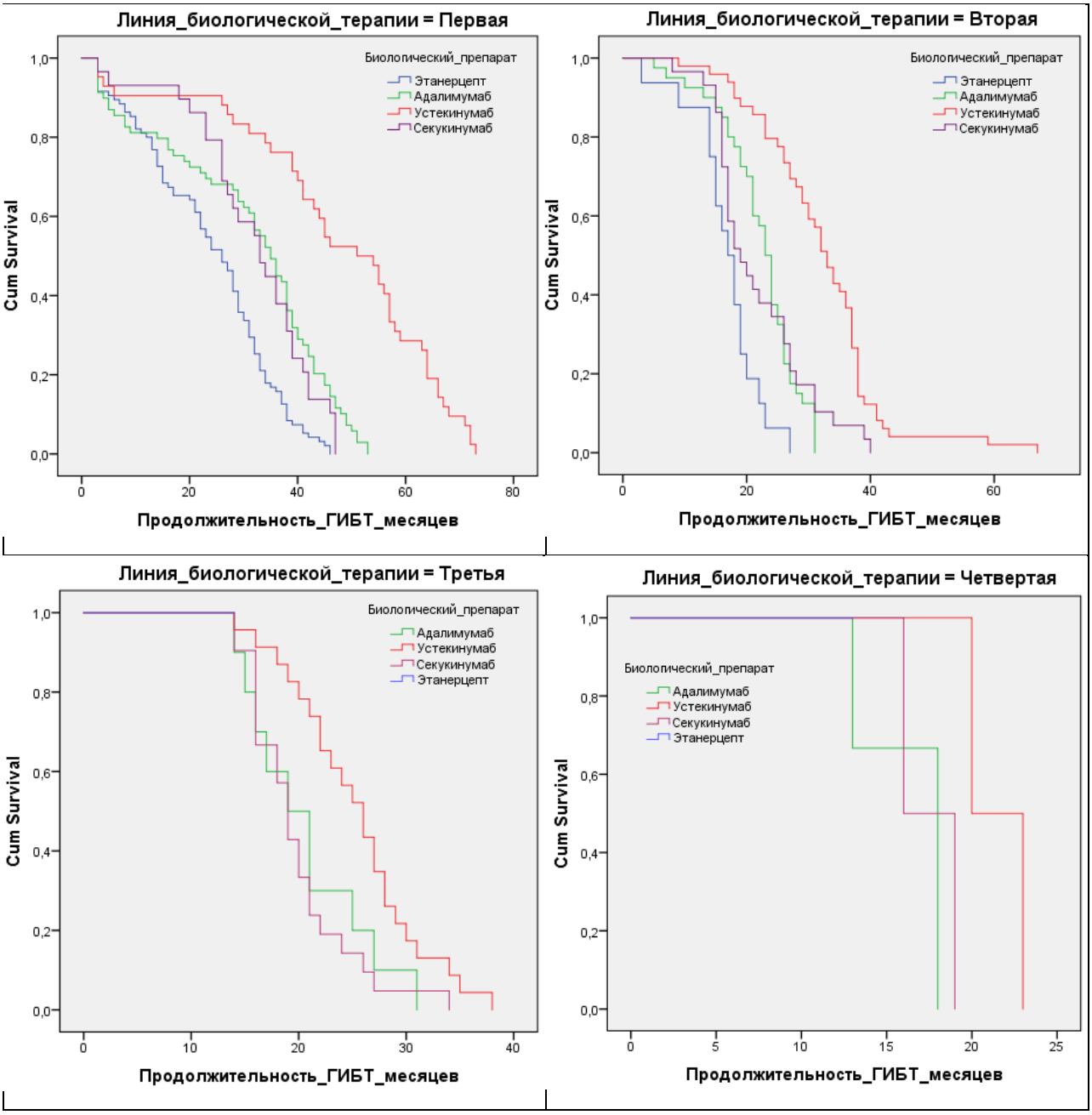


Рис. 25. Кривые выживаемости терапии в зависимости от проводимой линии биологического лечения и получаемого ГИБП

Полученные в ходе анализа значения медианы и средней выживаемости для каждого из биологических агентов в зависимости от проводимой линии терапии подтверждали ранее описанные наблюдения при оценке кривых выживаемости терапии, данные для удобства были представлены в единой таблице 63.

Таблица 63

Среднее значение и медиана ожидаемого времени получения ГИБТ в зависимости от линии терапии и используемого препарата

Линия терапии	Терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Первая	Этанерцепт	23,737	1,221	21,343	26,130	26,000
	Адалимумаб	30,638	1,865	26,983	34,293	35,000
	Устекинумаб	47,357	2,998	41,481	53,233	51,000
	Секукинумаб	31,862	2,102	27,741	35,983	33,000
Вторая	Этанерцепт	16,813	1,394	14,080	19,545	17,000
	Адалимумаб	22,275	0,999	20,316	24,234	23,000
	Устекинумаб	32,143	1,457	29,287	34,999	33,000
	Секукинумаб	21,862	1,449	19,022	24,703	19,000
Третья	Адалимумаб	20,600	1,765	17,140	24,060	19,000
	Устекинумаб	25,348	1,260	22,878	27,817	26,000
	Секукинумаб	19,810	1,052	17,747	21,872	19,000
Четвертая	Адалимумаб	16,333	1,667	13,067	19,600	18,000
	Устекинумаб	21,500	1,500	18,560	24,440	20,000
	Секукинумаб	17,500	1,500	14,560	20,440	16,000

Статистически значимые различия показателя выживаемости терапии отсутствовали при сравнении выборок пациентов, получавших адалимумаб и секукинумаб, между собой, независимо от линии проводимого лечения. В остальных случаях попарного сравнения показателя выживаемости терапии между всеми выборками биологического лечения были обнаружены статистически значимые различия, исключение составило лишь сравнение выборок пациентов, которым был назначен устекинумаб и секукинумаб в качестве 4-ой линии терапии – в этом случае статистически значимых различий также не было выявлено (табл. 64).

Таблица 64

Парное сравнение показателя выживаемости между группами, сформированными в зависимости от получаемой линии терапии и биологического препарата при помощи лог-ранг-теста

Линия терапии	ГИБП	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Первая	Этанерцепт	----------	<0,001	<0,001	0,001
	Адалимумаб		----------	<0,001	0,363
	Устекинумаб			----------	<0,001
	Секукинумаб				----------
Вторая	Этанерцепт	----------	<0,001	<0,001	0,023
	Адалимумаб		----------	<0,001	0,909
	Устекинумаб			----------	<0,001
	Секукинумаб				----------
Третья	Этанерцепт	----------	----------	----------	----------
	Адалимумаб		----------	0,043	0,705
	Устекинумаб			----------	0,002
	Секукинумаб				----------
Четвертая	Этанерцепт	----------	----------	----------	----------
	Адалимумаб		----------	0,048	0,502
	Устекинумаб			----------	0,090
	Секукинумаб				----------

Кроме того, статистически значимое влияние на выживаемость терапии оказывали причины отмены ранее используемого биологического агента: χ^2=10,035; p=0,018. Исходя из оценки кривых выживаемости терапии, было высказано предположение, что выживаемость терапии выраженно снижается в случае первичной неэффективности ранее проводимого лечения в выборках пациентов, получавших ингибиторы TNF-a, напротив, в случаях назначения секукинумаба или устекинумаба подобной динамики не наблюдалось. Также не отмечалось выраженного влияния на кривые выживаемости такой причины отмены ГИБТ, как «потеря эффективности» (за исключением выборки, получавшей этанерцепт). Развитие нежелательных явлений в

рамках получения пациентом предшествующей биологической терапии также демонстрировало отсутствие значимого снижения выживаемости биологических агентов, определяемого по графикам функции выживаемости (рис. 26).

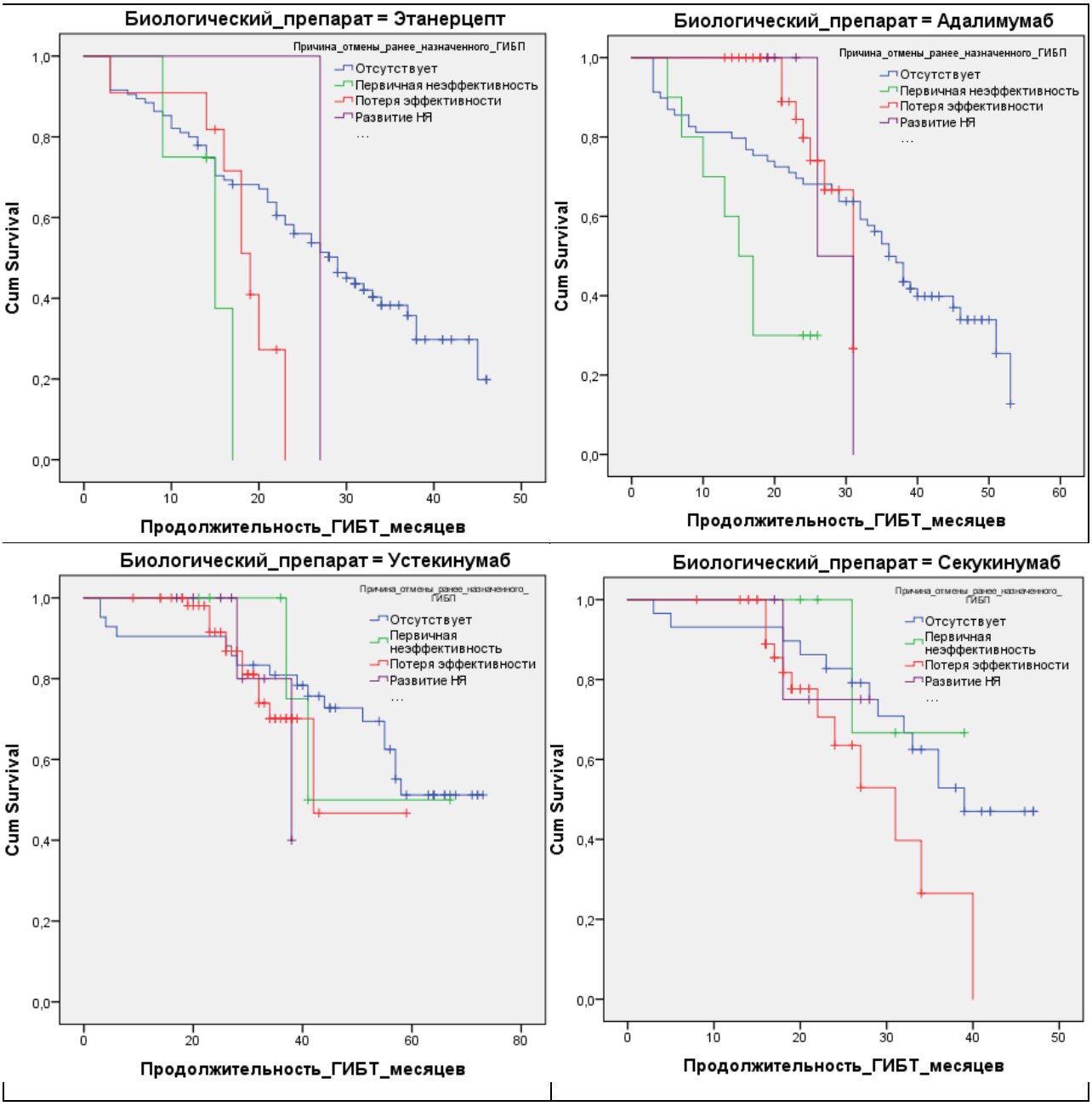


Рис. 26. Кривые выживаемости в зависимости от причины отмены ранее проводимого биологического лечения и получаемого ГИБП

Полученные результаты также были отображены в виде таблицы 65, которая содержала значения медианы и средней выживаемости биологической терапии, отсортированные в зависимости от получаемого биологического агента и причин отмены предшествующей линии лечения.

Таблица 65

Среднее значение и медиана ожидаемого времени получения ГИБТ в зависимости от причин отмены предшествующей терапии и используемого биологического препарата

ГИБТ	Причина отмены	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсутствует	27,762	1,596	24,634	30,890	29,000
	Перв. неэф.	14,250	1,967	10,396	18,104	15,000
	Втор. неэф.	17,807	1,785	14,308	21,306	19,000
	Развитие НЯ	27,000	0,000	27,000	27,000	27,000
Адалимумаб	Отсутствует	33,708	2,202	29,391	38,024	36,000
	Перв. неэф.	16,200	2,344	11,605	20,795	15,000
	Втор. неэф.	28,567	0,821	26,958	30,176	31,000
	Развитие НЯ	28,500	2,500	23,600	33,400	26,000
Устекинумаб	Отсутствует	55,875	3,544	48,928	62,822	-
	Перв. неэф.	53,000	7,036	39,210	66,790	41,000
	Втор. неэф.	45,731	3,792	38,299	53,163	42,000
	Развитие НЯ	36,000	2,530	31,042	40,958	38,000
Секукинумаб	Отсутствует	36,243	2,455	31,431	41,054	39,000
	Перв. неэф.	34,667	3,538	27,732	41,601	-
	Втор. неэф.	29,108	2,175	24,845	33,371	31,000
	Развитие НЯ	25,500	2,165	21,256	29,744	-

Более того, приведенные в таблице 66 данные межгруппового попарного сравнительного анализа с применением логрангового критерия Мантела-Кокса, учитывающего получаемый биологический агент и причины отмены ранее проводимой биологической терапии, окончательно подтвердили ранее описанные предположения.

Таблица 66

Парное сравнение показателя выживаемости между группами, сформированными в зависимости от причин отмены предшествующей терапии и получаемого ГИБП при помощи лог-ранг-теста

ГИБП	Причина отмены	Отсутствует	Перв. неэф.	Втор. неэф.	Развитие НЯ
Этанерцепт	Отсутствует	----------	0,039	0,050	0,672
	Перв. неэф.		----------	0,043	0,194
	Втор. неэф.			----------	0,151
	Развитие НЯ				----------
Адалимумаб	Отсутствует	----------	0,016	0,804	0,822
	Перв. неэф.		----------	<0,001	0,054
	Втор. неэф.			----------	0,656
	Развитие НЯ				----------
Устекинумаб	Отсутствует	----------	0,880	0,411	0,548
	Перв. неэф.		----------	0,697	0,364
	Втор. неэф.			----------	0,792
	Развитие НЯ				----------
Секукинумаб	Отсутствует	----------	0,658	0,059	0,876
	Перв. неэф.		----------	0,250	0,824
	Втор. неэф.			----------	0,577
	Развитие НЯ				----------

Вероятнее всего, данная картина снижения продолжительности получения биологической терапии при первичной неэффективности предыдущей линии лечения ингибиторами TNF-a связана с ранее часто практикующимся переключением ГИБП внутри одного класса (отсутствие других терапевтических вариантов смены биологических агентов). В связи с этим были получены интересные наблюдения касательно изменений показателя выживаемости изучаемых в рамках исследования биологических препаратов в зависимости от ранее получаемого пациентами биологического агента (табл. 67).

Таблица 67

Среднее значение и медиана ожидаемого времени получения ГИБТ в зависимости от ранее назначенного биологического агента

Получаемый ГИБП	Ранее назначенный ГИБП	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Этанерцепт	Отсутствует	23,737	1,221	21,343	26,130	26,000
	Адалимумаб	16,385	1,627	13,195	19,574	17,000
	Устекинумаб	21,000	2,000	17,080	24,920	19,000
	Секукинумаб	14,000	0,000	14,000	14,000	14,000
Адалимумаб	Отсутствует	30,571	1,839	26,967	34,176	35,000
	Устекинумаб	26,000	1,826	22,422	29,578	24,000
	Секукинумаб	24,667	1,892	20,959	28,374	24,000
	Этанерцепт	22,233	1,230	19,823	24,643	23,000
	Эта + Усте	22,833	2,400	18,129	27,538	21,000
	Эта + Усте + Секу	16,333	1,667	13,067	19,600	18,000
Устекинумаб	Отсутствует	47,357	2,998	41,481	53,233	51,000
	Адалимумаб	32,632	2,464	27,802	37,461	33,000
	Секукинумаб	32,500	1,555	29,453	35,547	31,000
	Этанерцепт	33,905	2,355	29,288	38,521	36,000
	Эта + Ада	25,529	1,329	22,925	28,134	26,000
	TNF-a + Секу	24,000	2,471	19,156	28,844	22,000
Секукинумаб	Отсутствует	31,862	2,102	27,741	35,983	33,000
	Адалимумаб	23,545	2,695	18,264	28,827	22,000
	Устекинумаб	18,583	1,921	14,819	22,348	17,000
	Этанерцепт	23,000	2,383	18,329	27,671	24,000
	TNF-a + Усте	16,444	0,626	15,217	17,672	16,000
	Эта + Ада	22,583	1,317	20,002	25,164	21,000

Практически во всех рассматриваемых выше случаях продолжительность получения следующей линии терапии вне зависимости от назначаемого впоследствии биологического агента статистически значимо отличалась от показателя выживаемости, определенного у пациентов, получавших первое биологическое лечение псориаза, при этом выживаемость каждой последующей линии терапии была статистически значимо ниже предыдущей, особенно в случаях нескольких ранее используемых в лечении пациента биологических агентов. Единичными исключениями из данного наблюдения были случаи назначения этанерцепта после ранее проведенного лечения секукинумабом или устекинумабом: статистически значимых отличий показателя выживаемости с выборкой тех, кто ранее не получал биологического лечения, выявлено не было. Внутриклассовое переключение ингибиторов TNF-a также сопровождалось статистически значимым снижением показателя выживаемости терапии, при этом более выраженным, чем в случаях их переключения на устекинумаб или секукинумаб. Смена всех рассматриваемых в настоящем исследовании ГИБП на устекинумаб в рамках второй линии терапии хоть и демонстрировало статистически значимое снижение показателя выживаемости по сравнению с бионаивными случаями, однако, по сравнению с остальными вариантами переключения имела более продолжительный период получения пациентами биологического лечения, в том числе при использовании устекинумаба в качестве препарата третьей линии терапии (χ^2=66,858; p<0,001). Похожие наблюдения были справедливы при использовании в качестве второй линии терапии секукинумаба, вместе с этим отмечалось выраженное статистически значимое снижение продолжительности получаемого биологического лечения в случаях предшествующего использования устекинумаба, которые также статистически значимо отличались от других вариантов ранее проводимого лечения ингибиторами TNF-a: выживаемость секукинумаба при предшествующем использовании последних была статистически значимо выше той, что была определена после назначения устекинумаба (табл. 68).

Таблица 68

Попарное сравнение показателя выживаемости между группами в зависимости от ранее получаемого ГИБП

Получаемый ГИБП	Ранее назначенный ГИБП	Ада	Эта	Усте	Секу	TNF-a + Усте	Эта + Ада	TNF-a + Секу	Эта + Усте + Секу
Этанерцепт	Отсутствует	0,001	----------	0,326	0,220	----------	----------	----------	----------
	Адалимумаб	----------	----------	0,343	0,192	----------	----------	----------	----------
	Устекинумаб	----------	----------	----------	0,157	----------	----------	----------	----------
	Секукинумаб	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
Адалимумаб	Отсутствует	----------	<0,001	0,016	0,003	0,011	----------	----------	0,014
	Этанерцепт	----------	----------	0,139	0,128	0,932	----------	----------	0,006
	Устекинумаб	----------	----------	----------	0,913	0,257	----------	----------	0,254
	Секукинумаб	----------	----------	----------	----------	0,219	----------	----------	0,137
	Эта + Усте	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	0,137
	Эта + Усте + Секу	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
Устекинумаб	Отсутствует	<0,001	<0,001	----------	0,003	----------	<0,001	<0,001	----------
	Адалимумаб	----------	0,769	----------	0,483	----------	0,002	0,006	----------
	Этанерцепт	----------	----------	----------	0,236	----------	0,001	0,003	----------
	Секукинумаб	----------	----------	----------	----------	----------	0,067	0,172	----------
	Эта + Ада	----------	----------	----------	----------	----------	----------	0,679	----------
	TNF-a + Секу	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
Секукинумаб	Отсутствует	0,006	0,003	<0,001	----------	<0,001	<0,001	----------	----------
	Адалимумаб	----------	0,577	0,041	----------	0,005	0,371	----------	----------
	Этанерцепт	----------	----------	0,034	----------	0,018	0,627	----------	----------
	Устекинумаб	----------	----------	----------	----------	0,431	0,036	----------	----------
	TNF-a + Усте	----------	----------	----------	----------	----------	<0,001	----------	----------
	Эта + Ада	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Соответствующие выводы были также сделаны после анализа составленных в зависимости от получаемого ранее ГИБП таблиц «дожития» за пятилетний период (табл. 69).

Таблица 69

Значения кумулятивной выживаемости в зависимости от ранее получаемого биологического лечения (таблица «дожития»)

Получаемый ГИБП	Кумулятивная выживаемость, %						
	Ранее назначенный ГИБП	Продолжительность получения ГИБТ, мес					
		6	12	24	36	48	60
Этанерцепт	Отсутствовал	89,5	80,0	54,7	15,8	2,1	-
	Адалимумаб	84,6	76,9	7,7	-	-	-
Адалимумаб	Отсутствовал	90,0	81,4	68,6	48,6	10,0	-
	Этанерцепт	80,0	73,3	36,7	16,7	-	-
	Устекинумаб	87,5	75,0	62,5	-	-	-
	Секукинумаб	83,3	73,0	66,7	-	-	-
	Эта + Усте	83,3	66,7	33,3	-	-	-
	Эта + Усте + Секу	83,3	66,7	-	-	-	-
Устекинумаб	Отсутствовал	92,9	90,5	88,1	76,2	52,4	28,6
	Адалимумаб	89,5	84,2	78,9	42,1	31,6	-
	Этанерцепт	85,7	81,0	76,2	42,9	33,3	-
	Секукинумаб	88,2	82,4	76,5	64,7	-	-
	Эта + Ада	82,4	76,5	64,7	35,3	-	-
	TNF-a + Секу	87,5	75,0	62,5	37,5	-	-
Секукинумаб	Отсутствовал	96,6	93,1	79,3	62,1	-	-
	Адалимумаб	90,9	72,7	63,6	-	-	-
	Этанерцепт	87,5	75,0	62,5	-	-	-
	Устекинумаб	91,7	66,7	33,7	-	-	-
	TNF-a + Усте	81,0	61,9	33,3	-	-	-
	Эта + Ада	91,7	75,0	58,3	-	-	-

В дополнение к составленным таблицам было выполнено графическое представление полученных данных за счет построения кривых выживаемости Каплана-Мейера для визуального анализа (рис. 27).

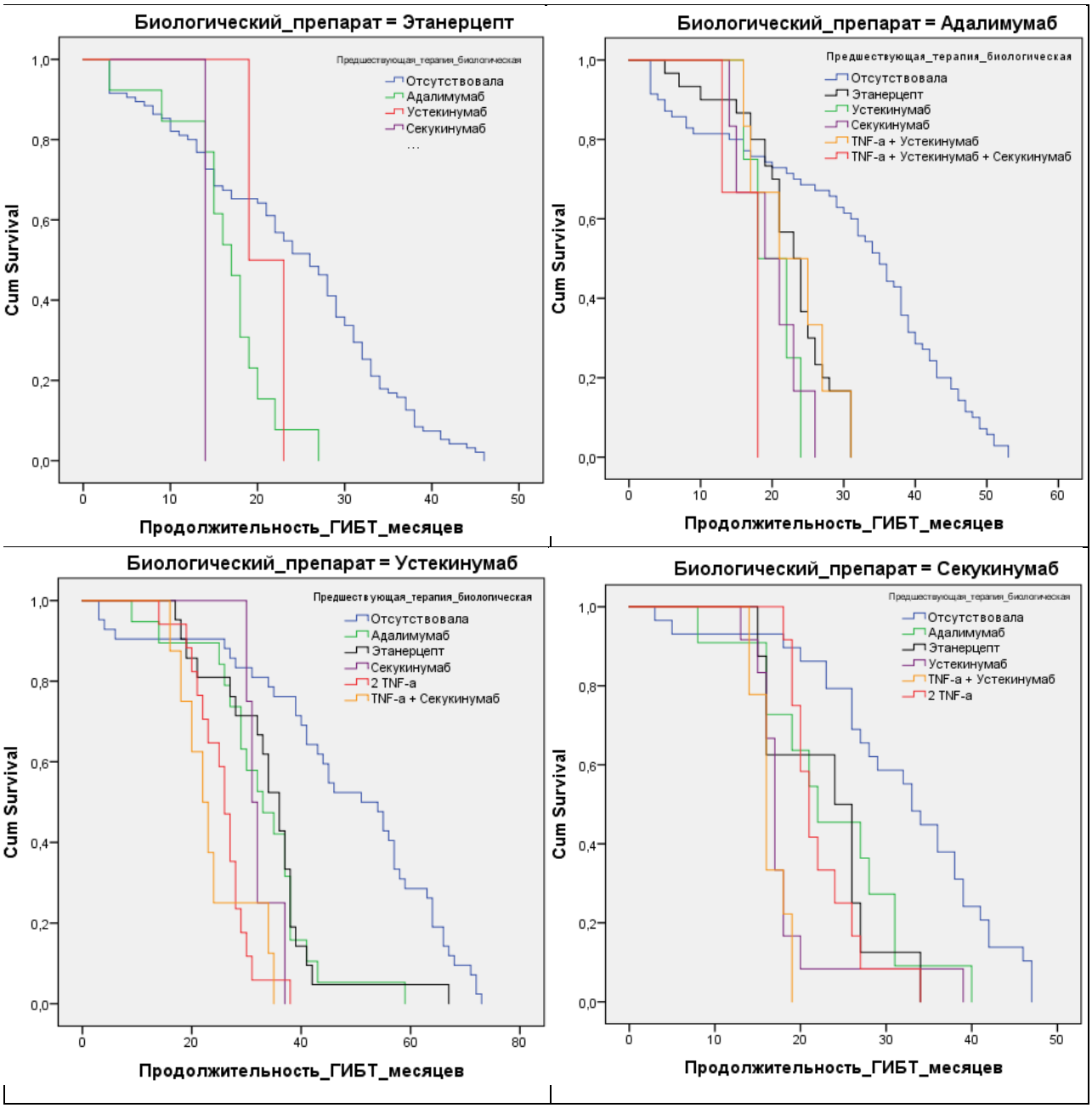


Рис. 27. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от ранее получаемого биологического лечения

Благодаря таблицам «дожития» и графикам функций выживания было подтверждено, что внутриклассовое переключение ингибиторов TNF-a приводит к снижению выживаемости биологической терапии, при чем смена адалимумаба на этанерцепт сопровождается более выраженным снижением

показателя выживаемости, чем замена этанерцепта на адалимумаб. Наблюдения переключения ингибиторов TNF-a на секукинумаб или устекинумаб демонстрируют незначительное снижение выживаемости терапии последних (показатели выживаемости ниже уровня бионаивных пациентов). Использование в качестве следующей линии терапии адалимумаба после продолжительного лечения пациента секукинумабом или устекинумабом также позволяет добиться незначительного снижения выживаемости биологической терапии, что делает подобную стратегию перспективной для использования в детской дерматологической практике. Переключение линий терапии с секукинумаба на устекинумаб иллюстрирует наилучшее сохранение выживаемости биологического лечения, практически идентичное с бионаивными пациентами, тогда как обратная тактика со сменой устекинумаба на секукинумаб, напротив, ведет к выраженному снижению продолжительности получения пациентом биологической терапии секукинумабом, поэтому должна использоваться с осторожностью и рассматриваться при отсутствии других терапевтических возможностей.

5.4. Оценка показателя выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от влияния «классической» терапии псориаза (предшествующей и сопутствующей) и своевременного назначения биологических агентов

Следующий этап исследования заключался в анализе выживаемости ГИБТ с учетом проводимого перед инициацией биологических препаратов «классического» системного лечения. Выполненный в общей выборке случаев пациентов детского возраста, страдающих вульгарным псориазом, анализ продемонстрировал статистически значимое влияние предшествующей небиологической терапии на продолжительность использования впоследствии назначенного биологического лечения: χ^2=43,715; p<0,001. Что наглядно было отражено с помощью кривых выживаемости Каплана-Мейера, представленных на рисунке 28.

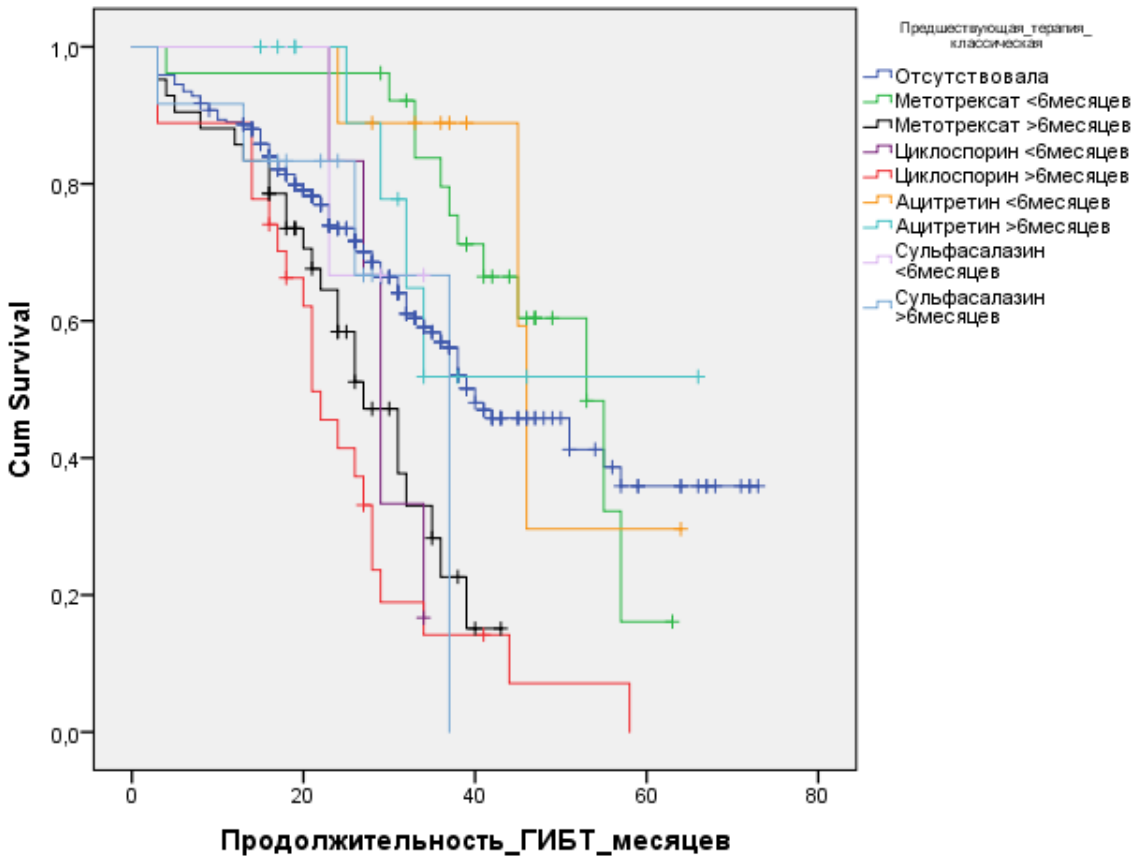


Рис. 28. Кривые выживаемости общей выборки случаев в зависимости от ранее получаемого небиологического системного лечения

Показатели средней выживаемости и медианы были для удобства также представлены в виде табличных данных (табл. 70).

Таблица 70

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБТ общей выборки случаев в зависимости от предшествующего «классического» лечения

Ранее получаемая небиологическая терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, мес				Медиана, мес
	Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
Отсутствовала	44,528	1,891	40,821	48,235	40,000
Метотрексат <6 мес	48,033	2,921	42,308	53,758	53,000
Метотрексат >6 мес	26,690	1,998	22,774	30,607	27,000
Циклоспорин <6 мес	29,333	1,761	25,881	32,785	29,000
Циклоспорин >6 мес	24,262	2,845	18,686	29,838	21,000
Ацитретин <6 мес	48,593	5,336	38,134	59,052	46,000
Ацитретин >6 мес	48,778	6,292	36,446	61,110	-
Сульфасалазин <6 мес	30,333	2,994	24,465	36,201	-
Сульфасалазин >6 мес	30,333	3,890	22,709	37,958	37,000

Для сравнительной оценки полученных результатов было проведено попарное сравнение выборок биологической терапии между собой с помощью лонгрангового критерия (табл. 71).

Таблица 71

Попарное сравнение выживаемости ГИБТ общей выборки случаев в зависимости от получаемого ранее небиологического лечения

Ранее получаемая терапия	МТХ <6мес	МТХ >6мес	ЦсА <6мес	ЦсА >6мес	Ацит <6мес	Ацит >6мес	Сульф <6мес	Сульф >6мес
Отсутствие	0,158	0,002	0,124	<0,001	0,276	0,436	0,837	0,683
МТХ <6мес	----------	<0,001	<0,001	<0,001	0,820	0,648	0,231	0,009
МТХ >6мес	----------	----------	0,966	0,241	0,002	0,034	0,413	0,405
ЦсА <6мес	----------	----------	----------	0,207	0,012	0,127	0,379	0,703
ЦсА >6мес	----------	----------	----------	----------	0,001	0,001	0,128	0,126
Ацит <6мес	----------	----------	----------	----------	----------	0,637	0,327	0,067
Ацит >6мес	----------	----------	----------	----------	----------	----------	0,946	0,180
Сульф <6мес	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	0,969
Сульф >6мес	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Примечание: МТХ–метотрексат, ЦсА–циклоспорин А, Ацит–ацитретин, Сульф–сульфасалазин

Таким образом, было установлено статистически значимое снижение выживаемости терапии при длительном (>6 месяцев) предшествующем лечении такими «классическими» иммунодепрессантами, как метотрексат и циклоспорин, тогда как их краткосрочное назначение (<6 месяцев) до инициации биологического леченияне оказывало статистически значимого влияния на продолжительность получаемой в последующем ГИБТ. Назначение ацитретина и сульфасалазина (как краткосрочно, так и на длительный срок) также не оказывало какого-либо статистически значимого влияния на выживаемость биологической терапии. Учитывая полученные результаты, был проведен дополнительный более детальный анализ показателя выживаемости, учитывающего как предшествующее

использование метотрексата или циклоспорина, так и получаемый ГИБП (рис. 29).

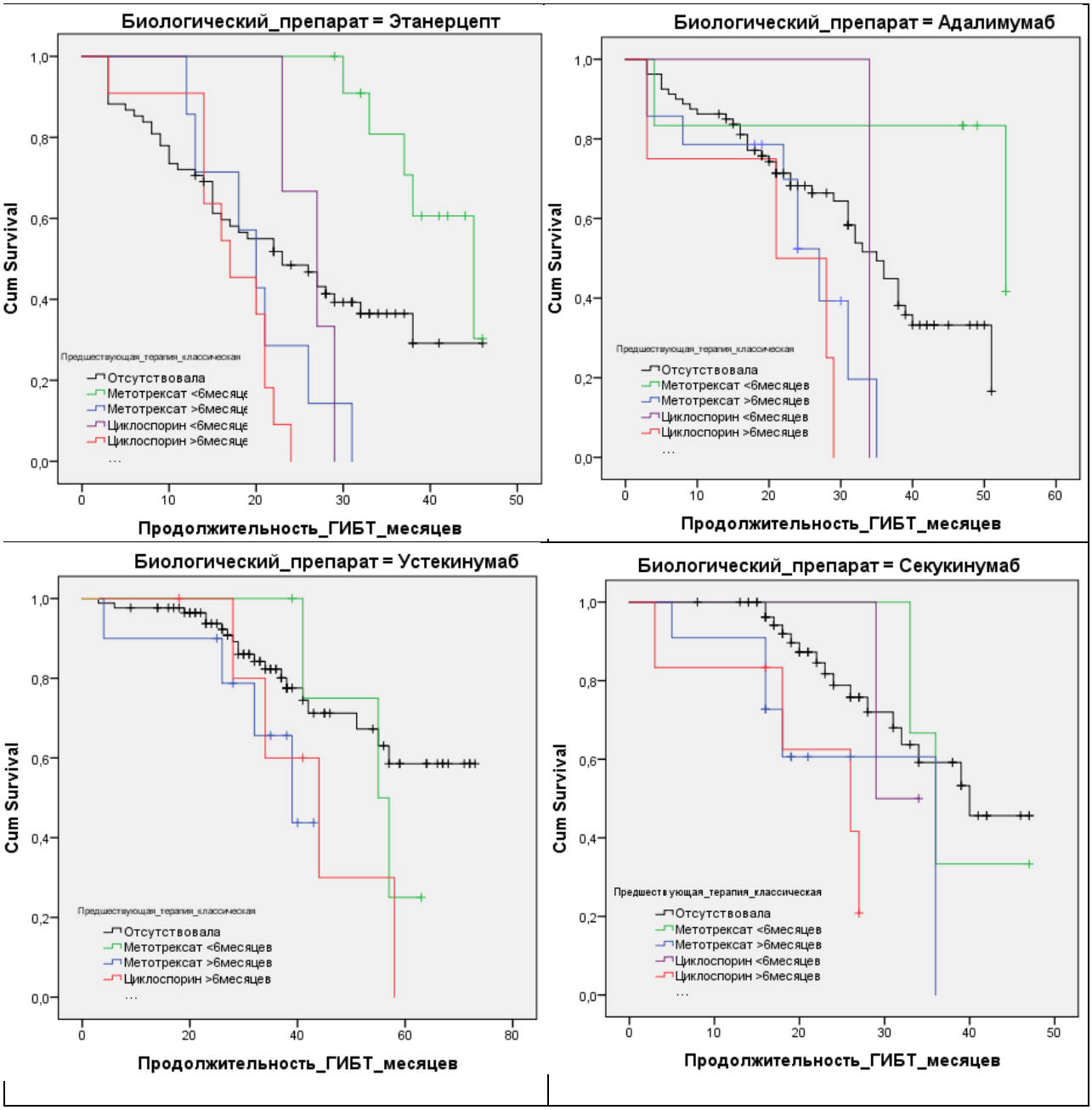


Рис. 29. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от ранее получаемого небиологического лечения

Полученная функция кривых выживаемости подтвердила ранее описанные выводы, кроме того, сформированная таблица значений среднего и медианы ожидаемого времени получения конкретных ГИБП на фоне ранее проводимого «классического» лечения позволила установить улучшение выживаемости терапии ингибиторов TNF-a при получении пациентами до инициации метотрексата в течение не более 6 месяцев (табл. 72).

Таблица 72

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБП в зависимости от ранее проводимого небиологического лечения

ГИБП	Ранее получаемая небиологическая терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Эта	Отсутствовала	25,475	2,063	21,431	29,519	23,000
	Метотрексат <6 мес	41,212	1,781	37,721	44,704	45,000
	Метотрексат >6 мес	20,143	2,558	15,129	25,157	20,000
	Циклоспорин <6 мес	26,333	1,764	22,876	29,790	27,000
	Циклоспорин >6 мес	16,909	1,755	13,469	20,349	17,000
Ада	Отсутствовала	33,107	1,966	29,253	36,962	35,000
	Метотрексат <6 мес	44,833	10,543	24,169	65,498	53,000
	Метотрексат >6 мес	23,611	3,162	17,414	29,808	27,000
	Циклоспорин <6 мес	34,000	0,000	34,000	34,000	34,000
	Циклоспорин >6 мес	20,250	6,019	8,453	32,047	21,000
Усте	Отсутствовала	58,391	2,773	52,956	63,825	-
	Метотрексат <6 мес	54,000	4,031	46,099	61,901	55,000
	Метотрексат >6 мес	34,869	3,825	27,373	42,365	39,000
	Циклоспорин <6 мес	-	-	-	-	-
	Циклоспорин >6 мес	43,000	6,190	30,867	55,133	44,000
Секу	Отсутствовала	37,018	1,896	33,303	40,734	40,000
	Метотрексат <6 мес	38,667	3,475	31,856	45,477	36,000
	Метотрексат >6 мес	27,364	3,927	19,667	35,060	36,000
	Циклоспорин <6 мес	31,500	1,768	28,035	34,965	29,000
	Циклоспорин >6 мес	20,917	4,191	12,702	29,131	26,000

Попарное сравнение выборок пациентов по получаемому ГИБП позволило установить статистически значимые различия значений показателя выживаемости при длительном и краткосрочном использовании метотрексата до инициации ГИБТ в случаях получения ингибиторов TNF-a: длительное использование статистически значимо снижало выживаемость

терапии, а краткосрочное, напротив, увеличивало. Интересно, что данного эффекта не наблюдалось в выборках случаев, которые получали в качестве ГИБТ препаратов устекинумаб и секукинумаб (табл. 73).

Таблица 73

Попарное сравнение выживаемости ГИБП в зависимости от получаемого ранее небиологического лечения

ГИБП	Ранее получаемая терапия	МТХ <6мес	МТХ >6мес	ЦсА <6мес	ЦсА >6мес
Этанерцепт	Отсутствие	0,013	0,044	0,725	0,020
	МТХ <6мес	----------	<0,001	<0,001	<0,001
	МТХ >6мес	----------	----------	0,409	0,307
	ЦсА <6мес	----------	----------	----------	0,013
	ЦсА >6мес	----------	----------	----------	----------
Адалимумаб	Отсутствие	0,042	0,033	0,683	0,018
	МТХ <6мес	----------	0,017	0,177	0,017
	МТХ >6мес	----------	----------	0,586	0,337
	ЦсА <6мес	----------	----------	----------	0,156
	ЦсА >6мес	----------	----------	----------	----------
Устекинумаб	Отсутствие	0,588	0,127	----------	0,045
	МТХ <6мес	----------	0,128	----------	0,372
	МТХ >6мес	----------	----------	----------	0,666
	ЦсА <6мес	----------	----------	----------	----------
	ЦсА >6мес	----------	----------	----------	----------
Секукинумаб	Отсутствие	0,897	0,016	0,900	0,008
	МТХ <6мес	----------	0,303	0,592	0,057
	МТХ >6мес	----------	----------	0,650	0,649
	ЦсА <6мес	----------	----------	----------	0,118
	ЦсА >6мес	----------	----------	----------	----------

Примечание: МТХ–метотрексат, ЦсА–циклоспорин А

Так, длительная (>6 месяцев) терапия метотрексатом до ГИБТ статистически значимо не оказывала влияние на пациентов, которым затем был назначен устекинумаб, тогда как назначение секукинумаба

сопровождалось снижением продолжительности получения пациентом биологического агента. Также во всех группах биологической терапии сохранялась тенденция к статистически значимому снижению показателя выживаемости биологических агентов при длительном применении до инициации ГИБТ циклоспорина.

Ранее описанное увеличение выживаемости биологической терапии в выборке пациентов, получавших метотрексат менее 6 месяцев до инициации ингибиторов TNF-a, может объясняться последующим получением пациентами метотрексата, но уже в качестве сопутствующего лечения (87% случаев из выборки пациентов, получавших метотрексат в течение не более 6 месяцев до инициации ГИБТ). Исходя из этих наблюдений был проведен анализ влияния сопутствующей «классической» терапии на показатель выживаемости. В ходе анализа было продемонстрировано, что сопутствующее небиологическое лечение также оказывало статистически значимое влияние на выживаемость ГИБТ: χ^2=155,264; p<0,001.

Однако, первоначальный визуальный анализ кривых Каплана-Мейера с оценкой функции выживаемости общей выборки случаев не показал убедительных данных за «положительное» влияние сопутствующего метотрексата на выживаемость ГИБТ. Тогда как «отрицательное» влияние циклоспорина прослеживалось более отчетливо.

Особого внимания заслуживают кривые, визуализирующие выживаемость ГИБТ при ее недостаточной эффективности, выявленной к 12 неделе терапии (улучшение PASI 40-49): назначение однократного курса ФТЛ и метотрексата не оказывали значимого положительного влияния на выживаемость терапии и неуклонно приводили лишь к ее отсроченной на непродолжительный период отмене, при этом назначение метотрексата позволяло продлить этот нежелательный временной интервал на больший период времени нежели проведение однократного курса ФТЛ, что в обоих случаях являлось нежелательным стечением обстоятельств, ухудшающих

течение заболевания и, вероятнее всего, ведущих к ухудшению выживаемости последующей биологической терапии (рис. 30).

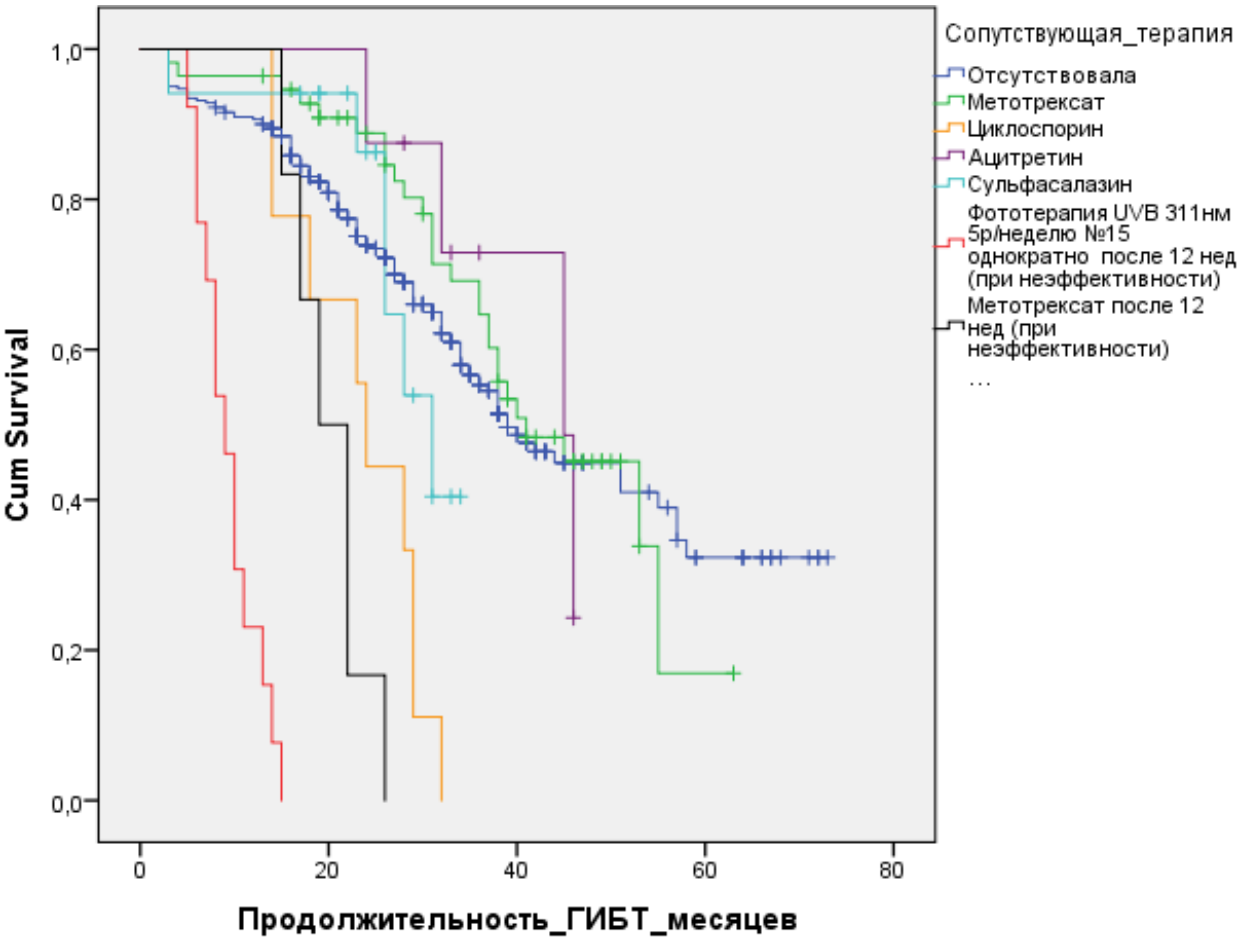


Рис. 30. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от получаемого сопутствующего небиологического лечения

Назначение сульфасалазина или ацитретина в качестве дополнительной терапии в комбинации с ГИБП не оказывало статистически значимого влияние на продолжительность применения пациентами биологического лечения.

Интересно, что уровень выживаемости терапии при получении циклоспорина статистически значимо не отличался от соответствующего показателя, наблюдающегося в случаях получения пациентами с недостаточной эффективностью проводимого в течение 12 недель лечения генно-инженерными биологическими препаратами дополнительного метотрексата (табл. 74).

Таблица 74

Попарное сравнение выживаемости ГИБТ общей выборки случаев в зависимости от сопутствующего небиологического лечения

Сопутствующая терапия	МТХ	ЦсА	Ацит	Сульф	ФТЛ после 12 нед	МТХ после 12 нед
Отсутствие	0,528	<0,001	0,758	0,765	<0,001	<0,001
Метотрексат	----------	<0,001	0,945	0,121	<0,001	<0,001
Циклоспорин	----------	----------	0,001	0,028	<0,001	0,110
Ацитретин	----------	----------	----------	0,148	<0,001	<0,001
Сульфасалазин	----------	----------	----------	----------	<0,001	<0,001
ФТЛ после 12 нед	----------	----------	----------	----------	----------	<0,001
МТХ после 12 нед	----------	----------	----------	----------	<0,001	----------

Примечание: МТХ–метотрексат, ЦсА–циклоспорин А, Ацит–ацитретин, Сульф–сульфасалазин

При этом значения средней и медианы выживаемости коррелировали с вышеупомянутыми результатами и наблюдениями (табл. 75).

Таблица 75

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБТ общей выборки случаев в зависимости от сопутствующего «классического» лечения

Сопутствующая небиологическая терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
	Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
Отсутствовала	44,105	1,779	40,617	47,592	39,000
Метотрексат	42,616	2,498	37,719	47,512	41,000
Циклоспорин	23,444	2,249	19,036	27,853	24,000
Ацитретин	40,965	3,364	34,371	47,559	45,000
Сульфасалазин	28,537	1,959	24,697	32,376	31,000
Фототерапия UVB 311нм 5р/неделю №15 однократно после 12 нед (при неэффективности)	9,385	0,881	7,658	11,111	9,000
Метотрексат после 12 нед (при неэффективности)	20,167	1,621	16,989	23,344	19,000

Тем не менее, учитывая ранее полученные данные и предположение об увеличении выживаемости терапии при назначении сопутствующего лечения препаратом метотрексат, был проведен дополнительный детальный анализ его влияния на продолжительность получения каждого из рассматриваемых в рамках настоящей работы ГИБП (рис. 31).

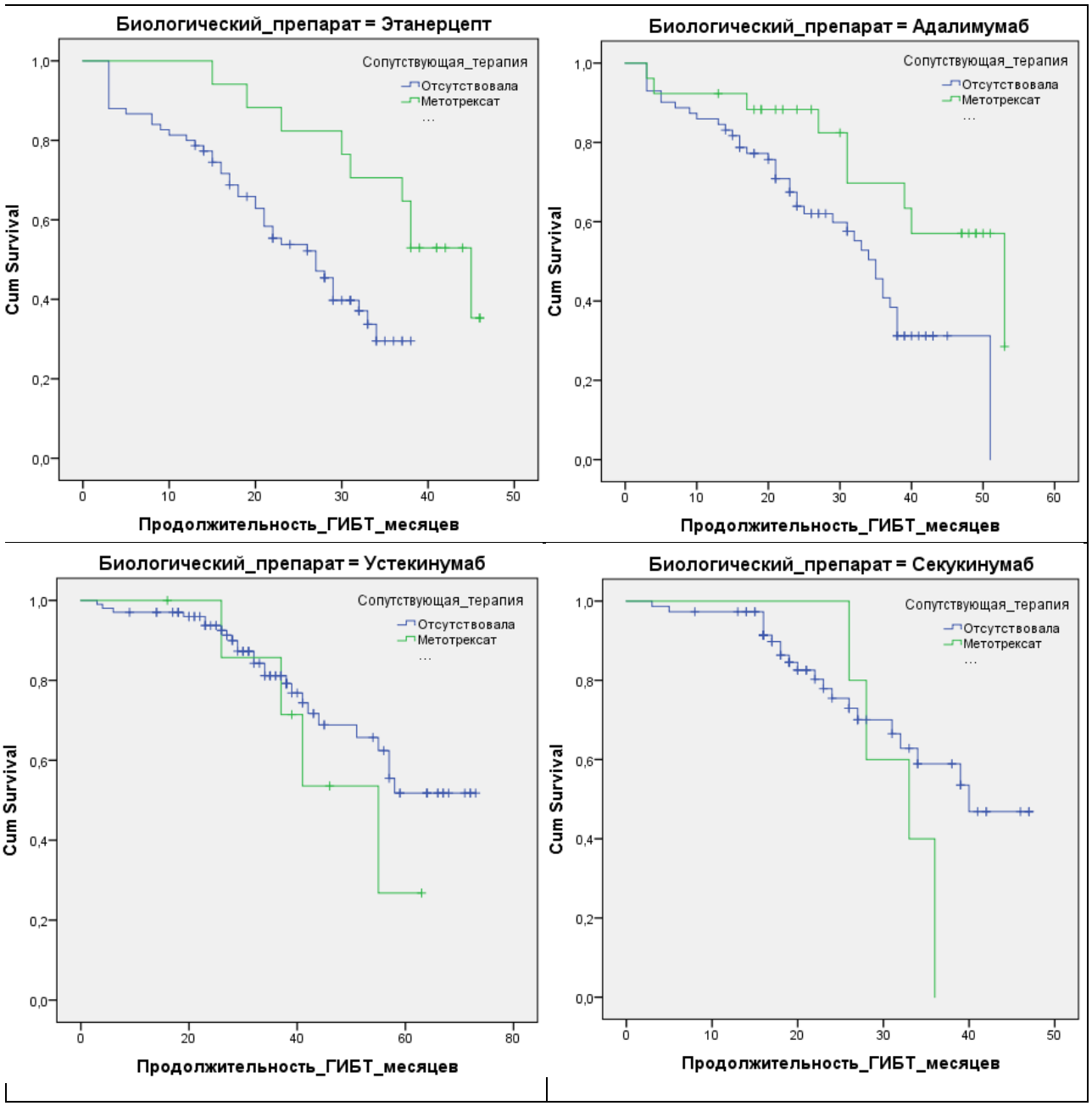


Рис. 31. Кривые выживаемости ГИБП при назначении метотрексата

Наглядная оценка функций, наряду с определением среднего значения и медианы, выживаемости терапии доказали наличие статистически значимых отличий выборок: при назначении сопутствующего лечения

препаратом метотрексат у пациентов, получавших ингибиторы TNF-a (χ^2=6,801, p=0,009 для этанерцепта и χ^2=5,540, p=0,019 для адалимумаба), наблюдалась более высокая выживаемость биологических агентов, чем в случаях без дополнительной иммуносупрессии метотрексатом, что может быть связано как с увеличением эффективности за счет синергизма препаратов, так и благодаря снижению выраженных иммуногенных свойств данного класса биологических агентов (табл. 76).

Таблица 76

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБП в зависимости от получаемого сопутствующего лечения препаратом метотрексат

ГИБП	Ранее получаемая небиологическая терапия	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Эта	Отсутствовала	24,386	1,464	21,517	27,255	27,000
	Метотрексат	37,765	2,470	32,924	42,606	45,000
Ада	Отсутствовала	32,112	2,080	28,035	36,190	35,000
	Метотрексат	41,716	3,543	34,773	48,660	53,000
Усте	Отсутствовала	57,027	2,544	52,040	62,013	-
	Метотрексат	47,929	5,167	37,800	58,057	55,000
Секу	Отсутствовала	36,151	1,835	32,554	39,748	40,000
	Метотрексат	31,800	2,059	27,764	35,836	33,000

Статистически значимых отличий комбинированной терапии с метотрексатом от монотерапии ГИБП не было выявлено при использовании устекинумаба (χ^2=0,944; p=0,331) и секукинумаба (χ^2=2,448; p=0,118), поскольку данные препараты обладали не только лучшей эффективностью (в сравнении с адалимумабом и этанерцептом), но и низкой иммуногенностью.

Дальнейший анализ данных позволил установить, что на показатель выживаемости биологической треапии также влияет факт ее своевременной инициации. Так, лучшие показатели продолжительности получения ГИБТ в общей выборке случаев наблюдались при ранней инициации (<2 лет после установления диагноза основного заболевания) биологичеких агентов, тогда как выборка пациентов с отсроченной инициацией ГИБТ (>2 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз») демонстрировала статистически значимо более низкий показатель выживаемости терапии: χ^2=23,592; p<0,001 (рис. 32).

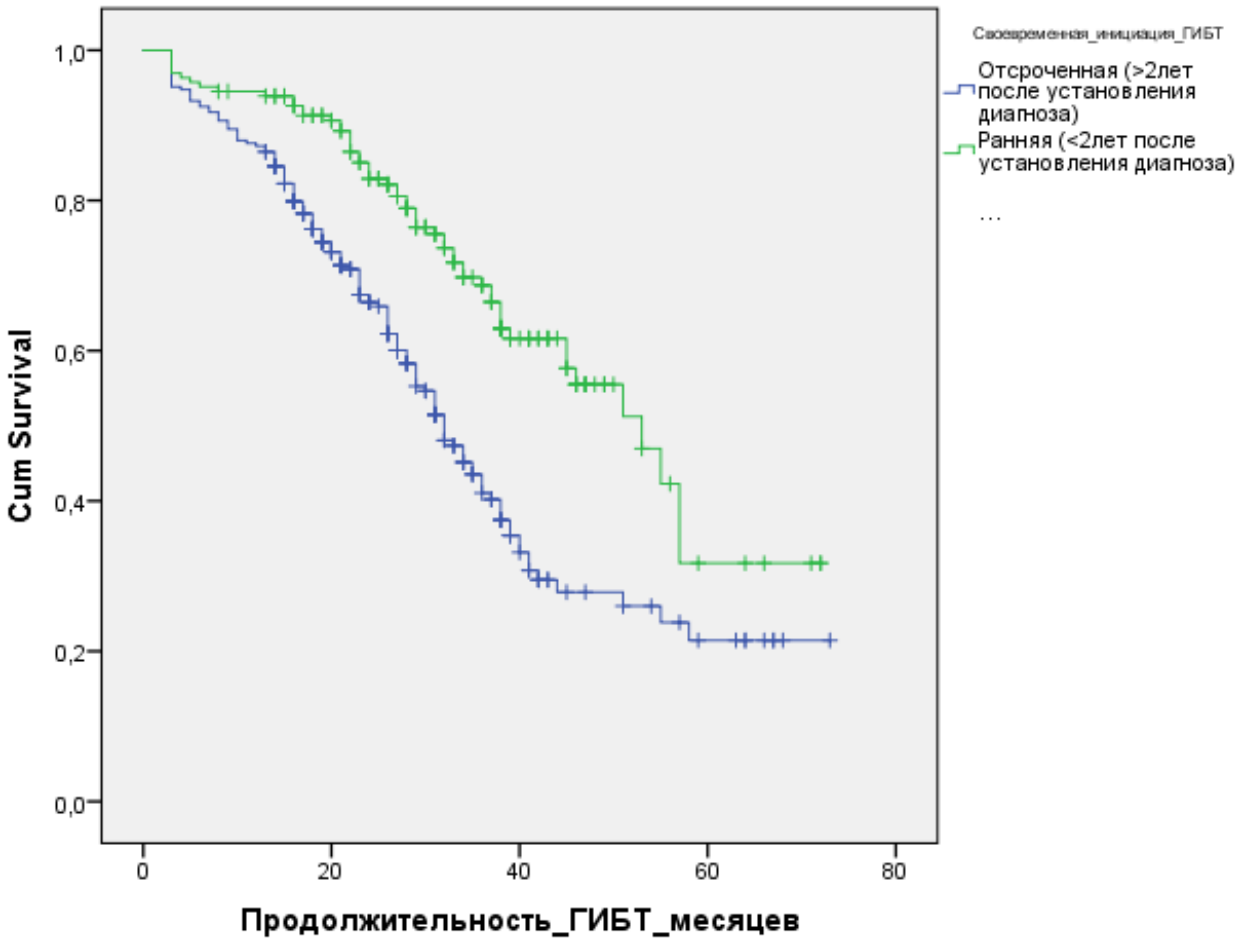


Рис. 32. Кривые выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев в зависимости от своевременности назначения биологического лечения

Причем среднее ожидаемое время получения ГИБП для выборки случаев с отсроченным назначением ГИБТ составило 36,828 (95% ДИ: 33,308; 40,349) месяцев, тогда как для выборки с ранним назначением ГИБТ

– 48,322 (95% ДИ: 43,810; 52,835) месяцев, значения медианы выживаемости равнялись 32,0 и 53,0 месяцам соответственно.

Последующий подробный анализ с учетом получаемого пациентом биологического препарата также продемонстрировал статистически значимые отличия (χ^2=46,708; p<0,001): наиболее выраженное влияние данный фактор оказывал на группу ингибиторов TNF-a (χ^2=45,780; p<0,001 для этанерцепта и χ^2=12,238; p<0,001 в случае терапии адалимумабом), чем на терапию устекинумабом (χ^2=0,659; p=0,417) или секукинумабом (χ^2=1,775; p=0,183), что отражено в таблице 77.

Таблица 77

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБП в зависимости от своевременности инициации биологической терапии

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

Предоставленные результаты также визуально подтверждались с помощью построенных кривых выживаемости Каплана-Мейера (рис. 33).

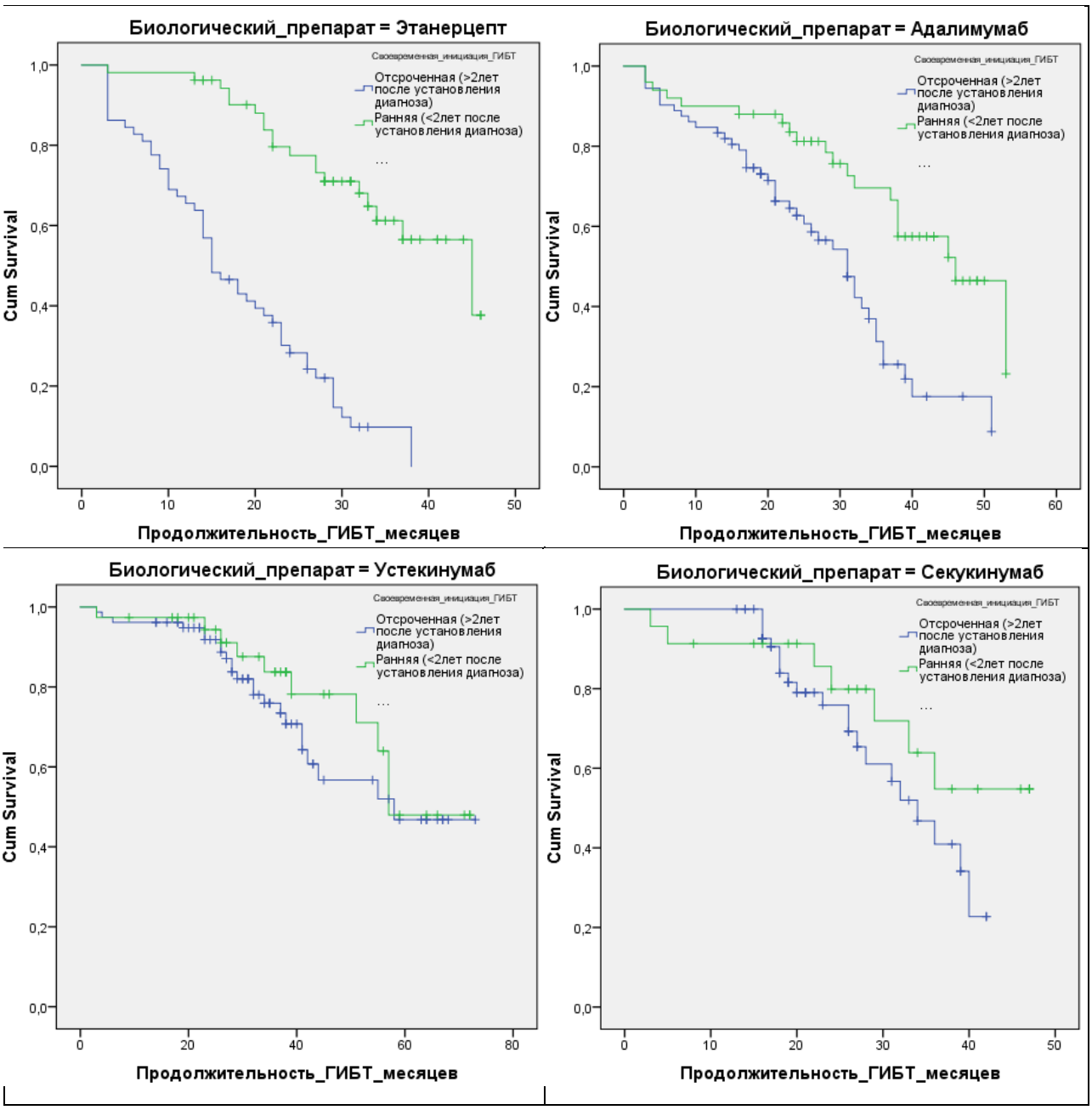


Рис. 33. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от своевременной инициации биологической терапии

Данные наблюдения указывают не только на нецелесообразность длительного иммуносупрессивного лечения небиологическими препаратами, особенно при их недостаточной эффективности, но и на необходимость раннего назначения (при наличии соответствующих показаний) ГИБТ, которая затем может дополняться сопутствующим иммуносупрессивным препаратом, при этом наиболее предпочтительной стратегией является выбор метотрексата в комбинации с ингибиторами TNF-a.

5.5. Оценка выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от семейного анамнеза, индекса массы тела и коморбидных патологий при псориазе у детей

Немаловажное значение имел факт наличия у пациента отягощенного семейного анамнеза, который статистически значимо снижал выживаемость биологической терапии: χ^2=53,428; p<0,001 (рис. 34).

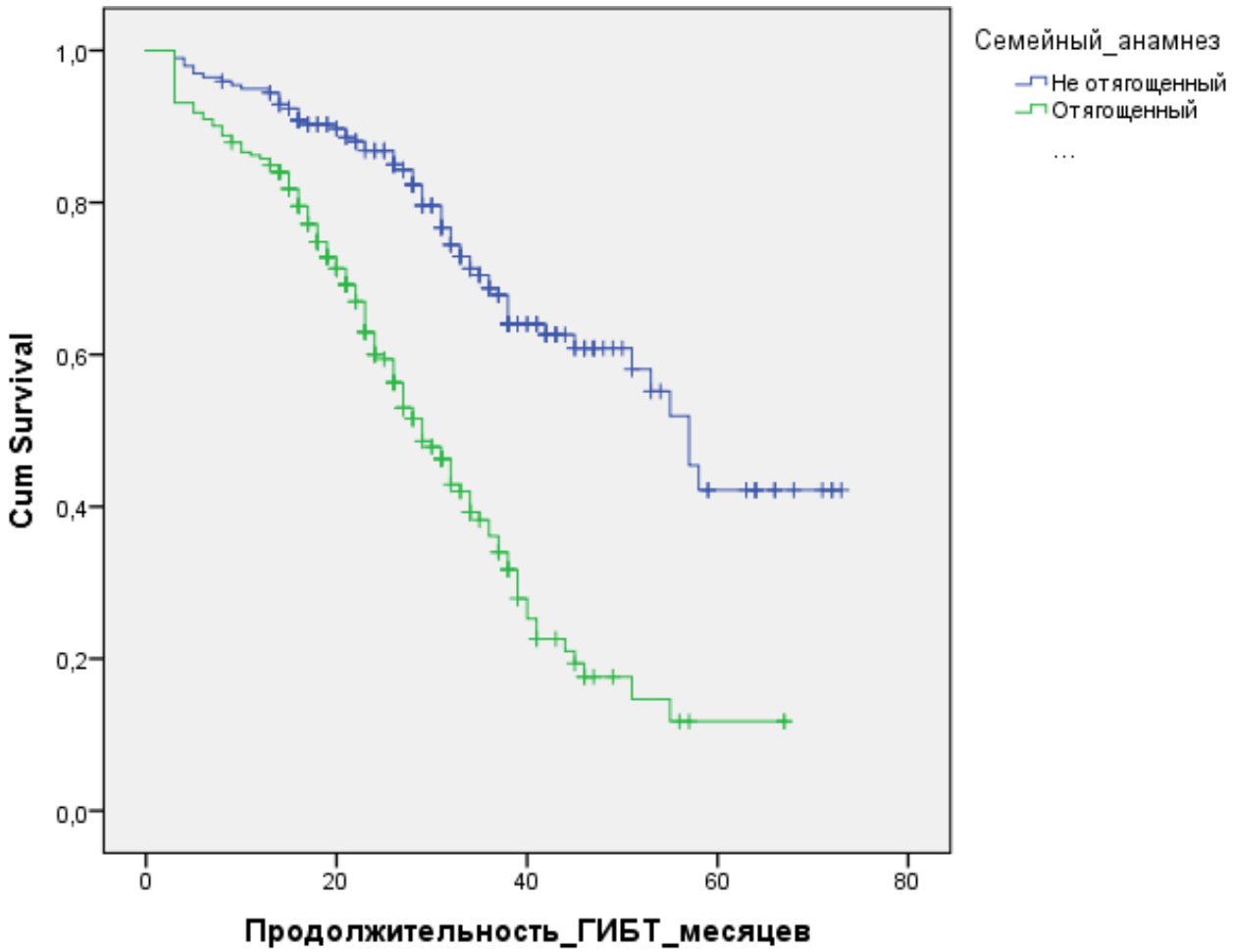


Рис. 34. Кривые выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза

Последующий анализ значений среднего и медианы ожидаемого времени получения ГИБТ с учетом получаемого биологического агента также продемонстрировали статистически значимое влияние на указанные показатели отягощенного семейного анамнеза во всех случаях назначения биологических препаратов, рассматриваемых в рамках данного исследования: χ^2=77,987; p<0,001 (табл. 78).

Таблица 78

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБП в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза

ГИБП	Семейный анамнез	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Эта	Не отягощенный	34,577	1,786	31,076	38,078	38,000
	Отягощенный	17,663	1,472	14,778	20,548	18,000
Ада	Не отягощенный	40,872	2,165	36,629	45,116	51,000
	Отягощенный	26,747	1,915	22,994	30,500	26,000
Усте	Не отягощенный	62,605	2,903	56,915	68,294	-
	Отягощенный	45,226	2,941	39,461	50,991	41,000
Секу	Не отягощенный	40,738	2,195	36,436	45,041	-
	Отягощенный	30,386	1,983	26,499	34,273	31,000

Что также наглядно было отражено с помощью построения кривых выживаемости терапии (рис. 35).

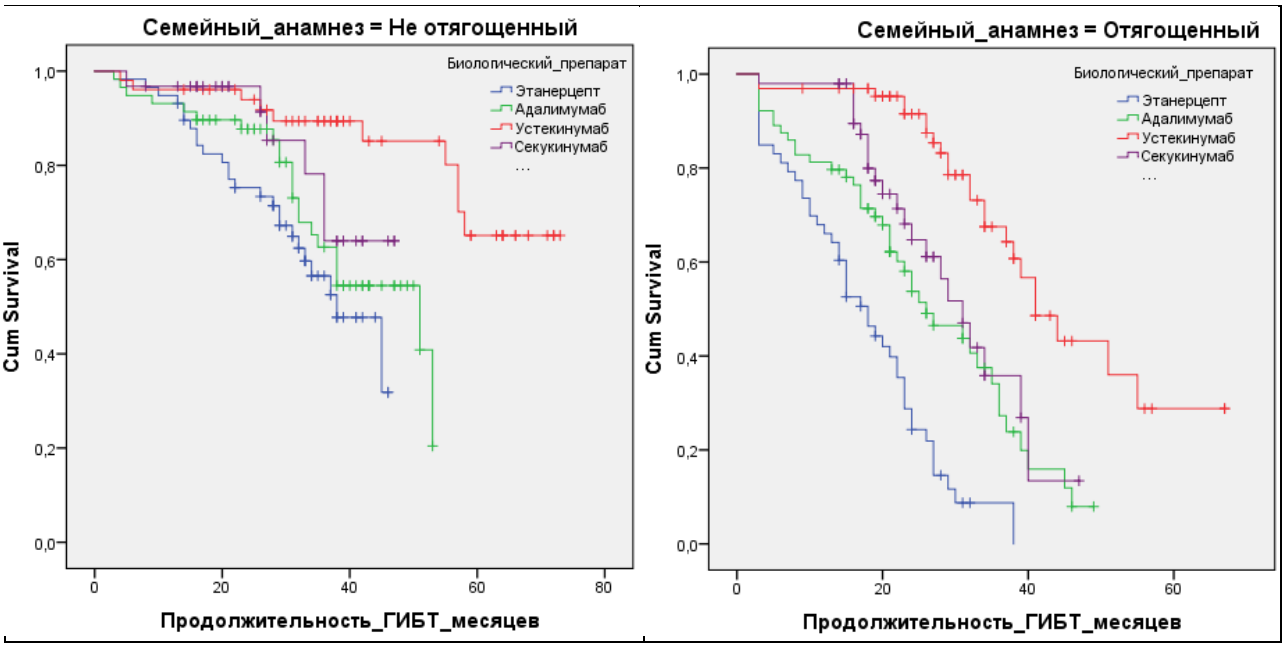


Рис. 35. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза

Следующим обнаруженным статистически значимым фактором, оказывающим негативное воздействие на показатель выживаемости общей выборки случаев, было повышение SDS ИМТ, особенно при наличии у пациента диагноза ожирения II или III степени: χ^2=14,695; p=0,005 (рис. 36).

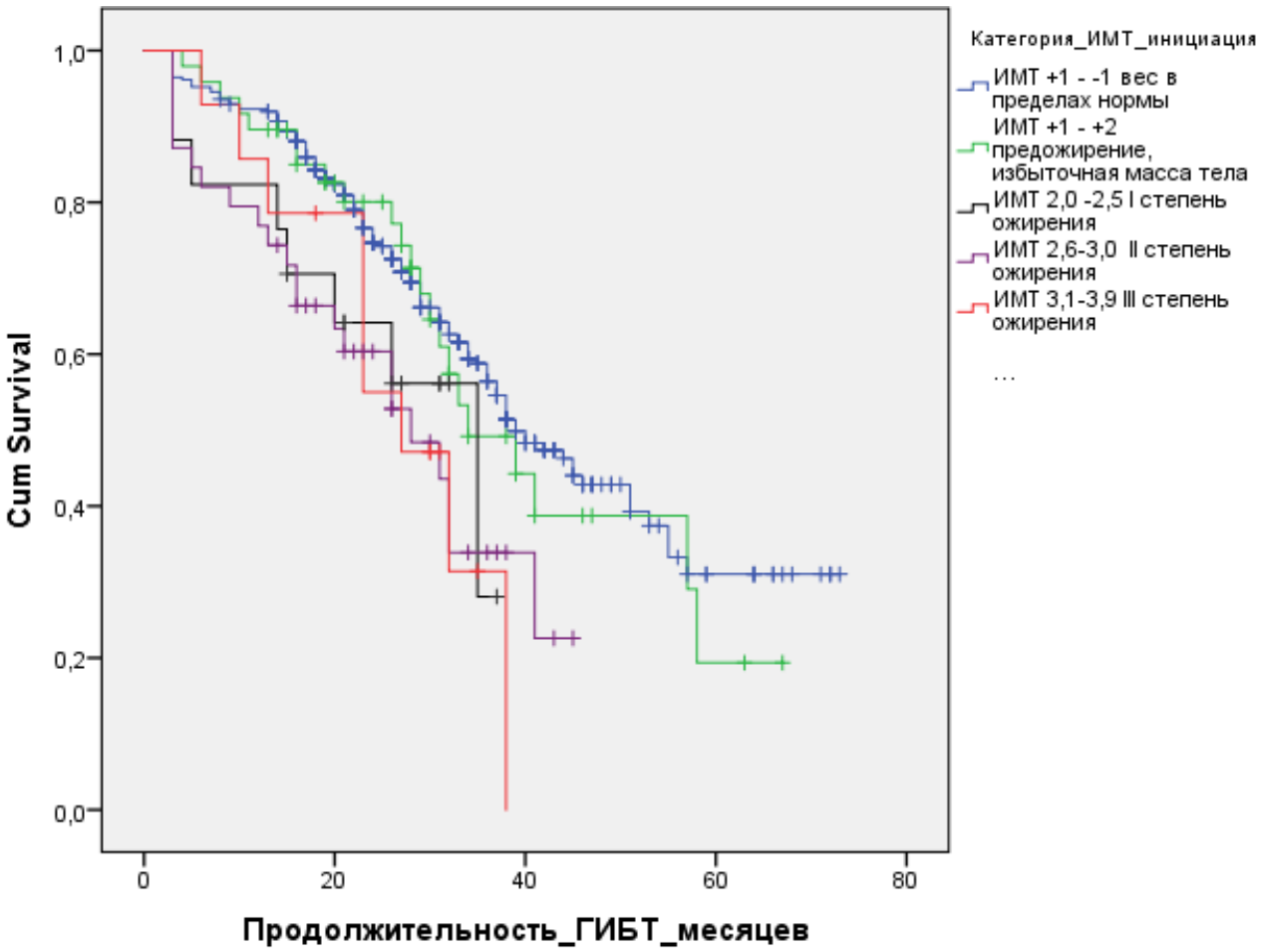


Рис. 36. Кривые выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев в зависимости от категории SDS ИМТ

С помощью лонгрангового критерия Мантела-Кокса в ходе межгруппового сравнения было подтверждено, что показатель выживаемости биологической терапии при SDS ИМТ >2,5 (ожирение II и III степени) статистически значимо отличался от соответствующего показателя, определяемого в группах случаев, имеющих нормальную или избыточную массу тела, а также установленный диагноз ожирения I степени, интересно, что последние две указанные категории SDS ИМТ статистически значимо не влияли на показатель выживаемости: продолжительность получения

биологических агентов в этих случаях не отличается от случаев пациентов с нормальной массой тела (табл. 79).

Таблица 79

Парное сравнение значений выживаемости ГИБТ общей выборки случаев в зависимости от категории SDS ИМТ

Категории SDS ИМТ	+1 до -1	+1 до +2	2,0 до 2,5	2,6 до 3,0	3,1 до 3,9
+1 до -1	----------	0,614	0,110	0,002	0,033
+1 до +2		----------	0,241	0,050	0,092
2,0 до 2,5			----------	0,718	0,949
2,6 до 3,0				----------	0,920
3,1 до 3,9					----------

Вычисленные средние значения и медиана выживаемости ГИБТ в общей выборке пациентов, подтверждающие ранее описанные наблюдения, были приведены в таблице 80.

Таблица 80

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБТ общей выборки случаев в зависимости от от категории SDS ИМТ

Категория SDS ИМТ	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
	Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
ИМТ +1 - -1 в пределах нормы	43,986	1,708	40,639	47,334	39,000
ИМТ +1 - +2 избыточная масса тела	40,197	3,499	33,340	47,054	34,000
ИМТ 2,0 -2,5 I степень ожирения	31,936	3,149	25,763	38,108	35,000
ИМТ 2,6-3,0 II степень ожирения	26,614	2,574	21,569	31,660	28,000
ИМТ 3,1-3,9 III степень ожирения	26,586	3,093	20,524	32,648	27,000

Дальнейший анализ выживаемости проводился с учетом получаемого пациентом ГИБП с целью определения биологических агентов, наиболее подверженных к выраженному снижению продолжительности получаемой биологической терапии (рис. 37).

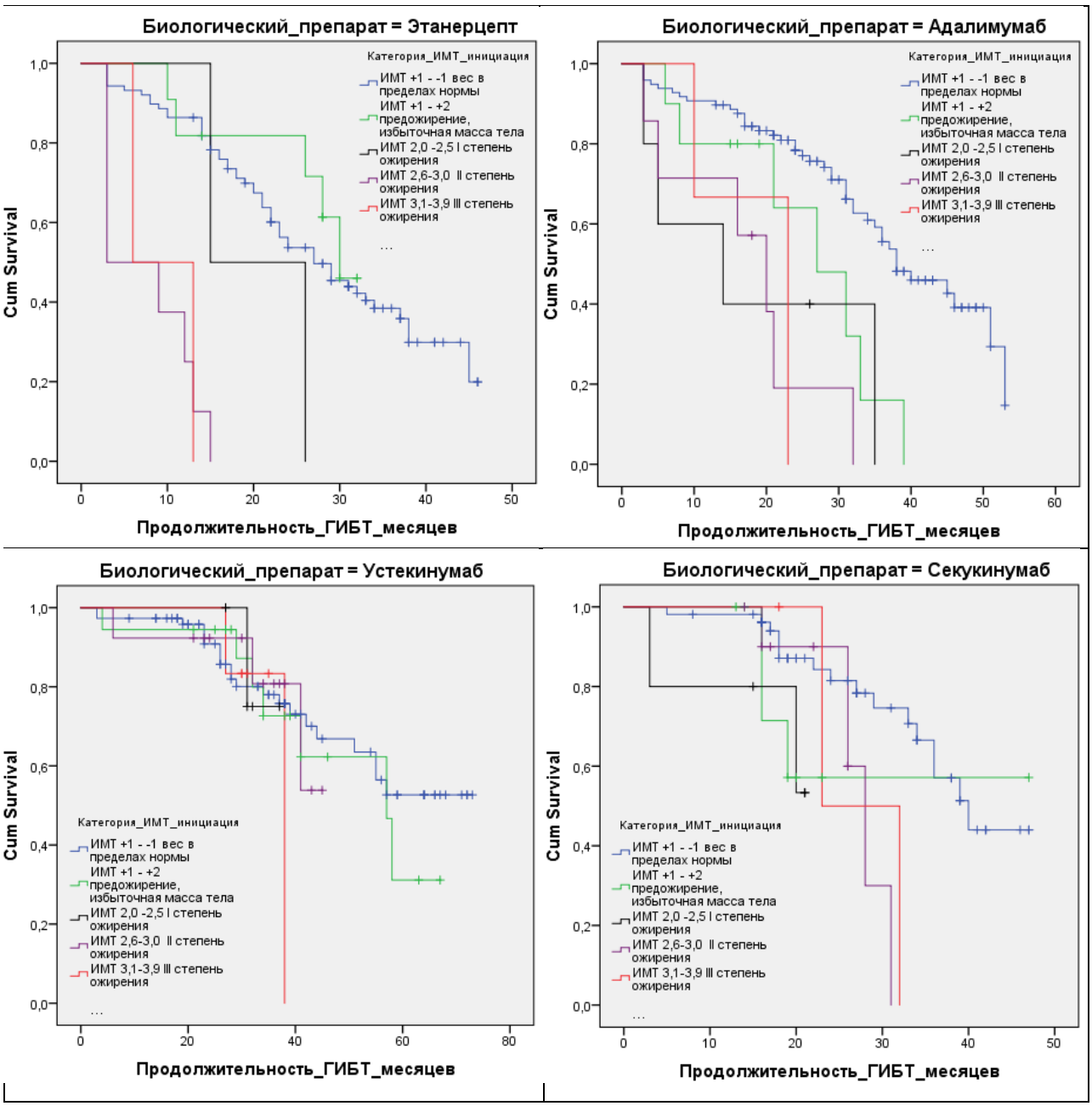


Рис. 37. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от категории SDS ИМТ пациента детского возраста, страдающего псориазом

Детальные данные показателя выживаемости терапии с указанием среднего значения с 95% доверительным интервалом и медианы были обобщены в таблице 81.

Таблица 81

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБП в зависимости от категории SDS ИМТ пациента детского возраста с псориазом

ГИБП	Категория SDS ИМТ	Среднее ожидаемое время получения ГИБП, месяц				Медиана, месяц
		Значение	Стандартная ошибка	Границы 95% ДИ		
				Нижняя	Верхняя	
Эта	ИМТ +1 - -1 в пределах нормы	28,469	1,582	25,368	31,571	27,000
	ИМТ +1 - +2 избыточная масса тела	26,761	2,399	22,059	31,463	30,000
	ИМТ 2,0 -2,5 I степень ожирения	20,500	5,500	9,720	31,280	15,000
	ИМТ 2,6-3,0 II степень ожирения	7,625	1,841	4,016	11,234	3,000
	ИМТ 3,1-3,9 III степень ожирения	9,500	3,500	2,640	16,360	6,000
Ада	ИМТ +1 - -1 в пределах нормы	37,276	1,789	33,769	40,784	38,000
	ИМТ +1 - +2 избыточная масса тела	25,560	3,933	17,851	33,269	27,000
	ИМТ 2,0 -2,5 I степень ожирения	18,400	7,256	4,178	32,622	14,000
	ИМТ 2,6-3,0 II степень ожирения	17,333	4,179	9,143	25,523	20,000
	ИМТ 3,1-3,9 III степень ожирения	18,667	4,333	10,173	27,160	23,000
Усте	ИМТ +1 - -1 в пределах нормы	55,882	2,951	50,099	61,666	-
	ИМТ +1 - +2 избыточная масса тела	50,143	4,758	40,818	59,468	57,000
	ИМТ 2,0 -2,5 I степень ожирения	35,500	1,299	32,954	38,046	-
	ИМТ 2,6-3,0 II степень ожирения	39,423	3,085	33,376	45,470	-
	ИМТ 3,1-3,9 III степень ожирения	36,167	2,367	31,528	40,806	38,000
Секу	ИМТ +1 - -1 в пределах нормы	37,198	1,877	33,519	40,877	40,000
	ИМТ +1 - +2 избыточная масса тела	34,143	5,622	23,123	45,162	-
	ИМТ 2,0 -2,5 I степень ожирения	21,133	3,168	15,924	27,342	-
	ИМТ 2,6-3,0 II степень ожирения	27,100	1,636	23,893	30,307	28,000
	ИМТ 3,1-3,9 III степень ожирения	27,500	4,500	18,680	36,320	23,000

Так, применение этанерцепта у пациентов, имеющих II и III степень ожирения, было ассоциировано с выраженным статистически значимым снижением выживаемости терапии, в случае же использования адалимумаба

статистически значимое выраженное снижение показателя выживаемости отмечалось уже при наличии у пациента избыточной массы тела, что указывает на нежелательный выбор данного препарата в качестве биологического лечения у пациентов с отклонениями SDS ИМТ (табл. 82).

Таблица 82

Парное сравнение значений выживаемости ГИБП в зависимости от категории SDS ИМТ пациента детского возраста с псориазом

ГИБП	Категории SDS ИМТ	+1 до +2	2,0 до 2,5	2,6 до 3,0	3,1 до 3,9
Этанерцепт	+1 до -1	0,585	0,222	<0,001	<0,001
	+1 до +2	----------	0,105	<0,001	0,011
	2,0 до 2,5		----------	0,043	0,090
	2,6 до 3,0			----------	0,821
	3,1 до 3,9				----------
Адалимумаб	+1 до -1	0,012	0,005	<0,001	0,001
	+1 до +2	----------	0,456	0,118	0,222
	2,0 до 2,5		----------	0,628	0,795
	2,6 до 3,0			----------	0,675
	3,1 до 3,9				----------
Устекинумаб	+1 до -1	0,589	0,934	0,890	0,546
	+1 до +2	----------	0,934	0,970	0,414
	2,0 до 2,5		----------	0,805	0,970
	2,6 до 3,0			----------	0,316
	3,1 до 3,9				----------
Секукинумаб	+1 до -1	0,283	0,045	0,024	0,039
	+1 до +2	----------	0,872	0,854	0,912
	2,0 до 2,5		----------	0,136	0,260
	2,6 до 3,0			----------	0,557
	3,1 до 3,9				----------

Тогда как применение устекинумаба во всех случаях отклонений SDS ИМТ не сопровождалось статистически значимым снижением ожидаемого

времени получения ГИБТ (по сравнению с показателем выживаемости при нормальной массе тела), что делает его препаратом выбора у пациентов детского возраста, страдающих вульгарным псориазом, с высокими значениями SDS ИМТ. Секукинумаб демонстрирует лучшие показатели выживаемости терапии по сравнению с ингибиторами TNF-a при установленном сопутствующем диагнозе ожирения I-III степени, однако в сранении с устекинумабом продолжительность получения ГИБТ статистически значимо более низкая. Эти наблюдения позволяют рассматривать секукинумаб как препарат второго ряда при наличии высокого SDS ИМТ при отсутствии других показаний и/или противопоказаний.

Наличие коморбидных патологий у детей с псориазом также сочеталось со статистически значимым снижением выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев: χ^2=47,010; p<0,001 (рис. 38).

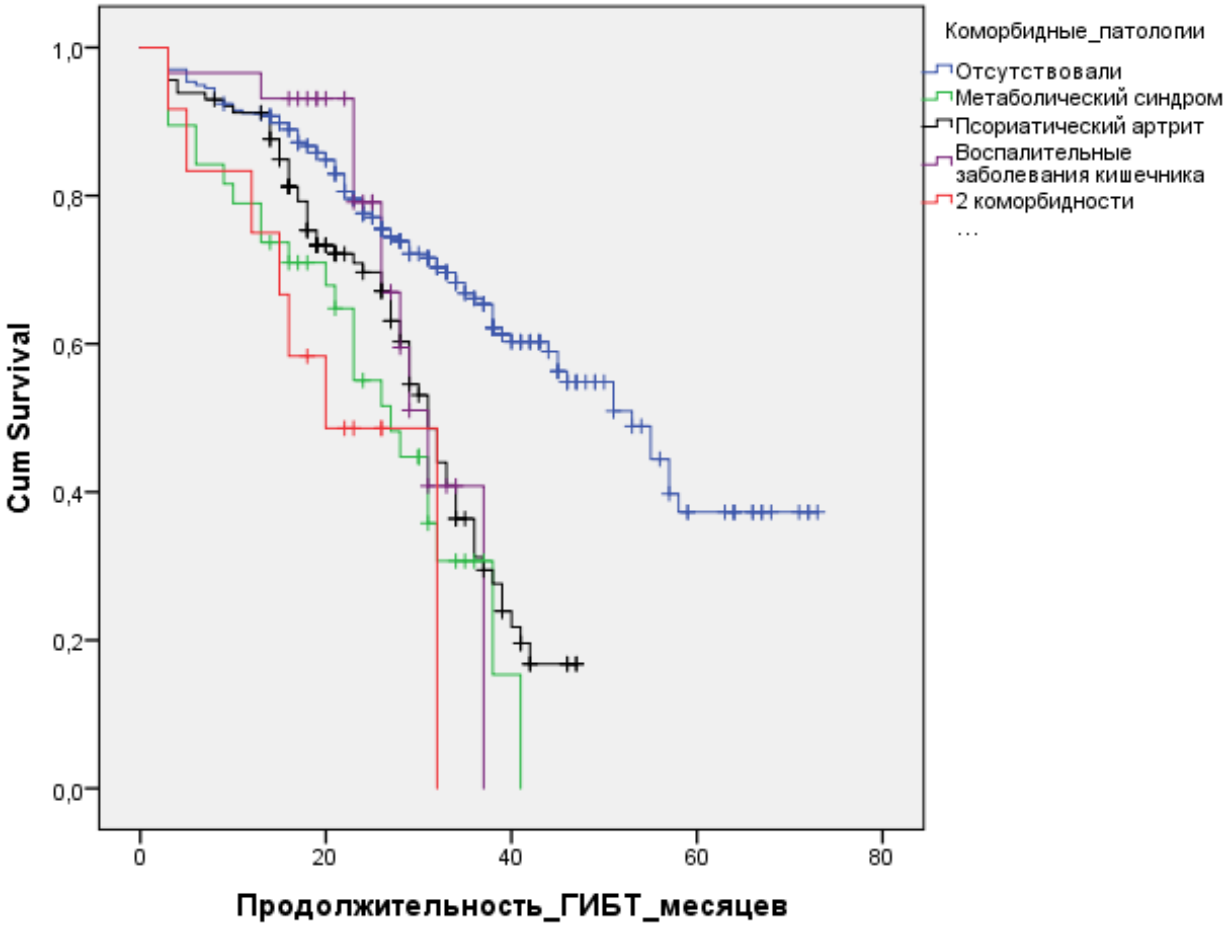


Рис. 38. Кривые выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев в зависимости от наличия коморбидных патологий

В связи с чем был проведен подробный анализ показателей выживаемости ГИБТ с учетом конкретного, получаемого пациентами биологического лечения (рис. 39).

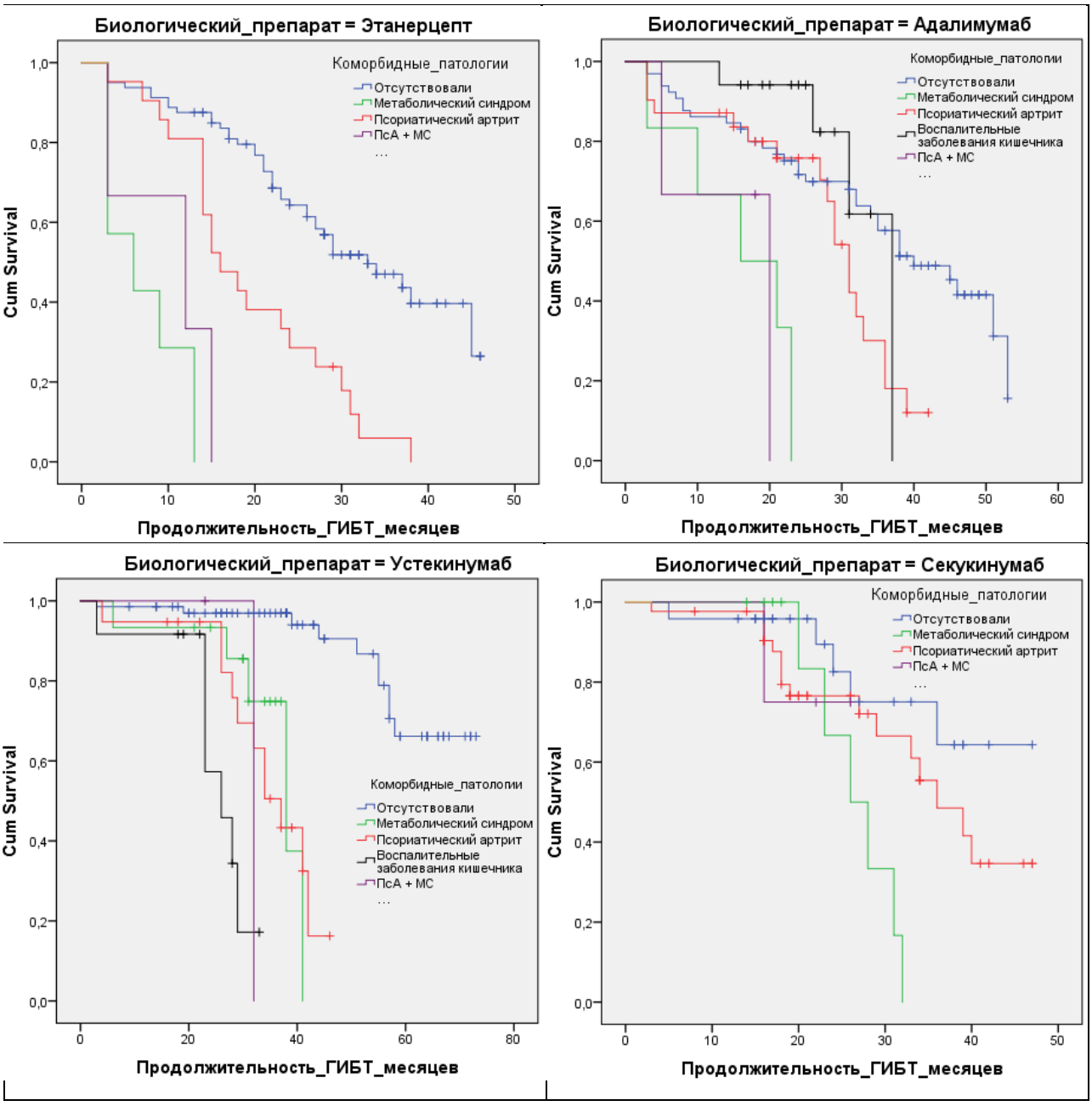


Рис. 39. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от наличия у пациента коморбидных патологий

Полученные функции выживаемости терапии были рассмотрены совместно с данными, включающими в себя медиану и среднее ожидаемое время получения ГИБТ в зависимости от получаемого биологического агента и наличия у пациента определенных коморбидных состояний (табл. 83).

Таблица 83

Среднее значение и медиана выживаемости ГИБП в зависимости от наличия у пациента определенных коморбидных состояний

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

Так, применение этанерцепта на фоне имеющегося у пациента метаболического синдрома статистически значимо выраженно снижало выживаемость терапии, наряду с наличием псориатического артрита, при котором также наблюдалось статистически значимое уменьшение продолжительности получения биологического агента. Адалимумаб в целом демонстрировал аналогичную этанерцепту динамику показателя выживаемости на фоне наличия коморбидных патологий, однако снижение

среднего ожидаемого времени получения ГИБТ на фоне наличия псориатического артрита было менее выраженным, чем при получении этанерцепта. Также стоит отметить, что при имеющейся у пациента сопутствующей патологии из группы воспалительных заболеваний кишечника, выживаемость адалимумаба статистически значимо не отличалась от показателя, установленного в случаях применения данного ГИБП у пациентов, не имеющих каких-либо коморбидных заболеваний, что делает адалимумаб препаратом выбора в подобных клинических ситуациях (табл. 84).

Таблица 84

Парное сравнение значений выживаемости ГИБП в зависимости от наличия у пациента определенных коморбидных состояний

ГИБП	Коморбидные патологии	МС	ПсА	ВЗК	ПсА + МС
Этанерцепт	Отсутствовали	<0,001	<0,001	----------	<0,001
	МС	----------	<0,001	----------	0,368
	ПсА		----------	----------	0,043
	ПсА + МС			----------	----------
Адалимумаб	Отсутствовали	<0,001	0,020	0,634	0,042
	МС	----------	0,001	<0,001	0,683
	ПсА		----------	0,217	0,083
	ВЗК			----------	0,002
	ПсА + МС				----------
Устекинумаб	Отсутствовали	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
	МС	----------	0,695	0,005	0,381
	ПсА		----------	0,016	0,499
	ВЗК			----------	0,402
	ПсА + МС				----------
Секукинумаб	Отсутствовали	0,007	0,195	----------	0,028
	МС	----------	0,044	----------	0,779
	ПсА		----------	----------	0,026
	ПсА + МС			----------	----------

Применение устекинумаба на фоне изучаемых комобидных патологий приводило во всех случаях терапии к статистически значимому снижению показателя выживаемости, особенно выраженного в случае наличия у пациента сопутствующего ВЗК, несмотря на это для терапии устекинумабом была характерна наибольшая продолжительность получения ГИБП при установленном диагнозе метаболического синдрома. Биологическая терапия секукинумабом демонстрировала лучший показатель выживаемости терапии, статистически значимо не отличающийся от соответствующего показателя, установленного в выборке пациентов без коморбидных состояний, при наличии у пациента псориатического артрита, что позволяет рекомендовать секукинумаб в качестве первой линии терапии у пациентов с псориатическим артритом. Тогда как в случае диагностированного у пациента метаболического синдрома отмечалось статистически значимое снижение продолжительности получения ГИБП, который, в свою очередь, был статистически значимо выше показателей, описанных при применении ингибиторов TNF-a.

5.6. Оценка выживаемости генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от достижения определенного уровня показателя индекса PASI к 12 неделе терапии

В ходе анализа выживаемости биологической терапии в общей выборке случаев также было выявлено статистически значимое влияние достижения пациентом определенного уровня показателя индекса PASI к 12 неделе лечения на продолжительность использования ГИБТ: χ^2=431,646; p<0,001. Наиболее высокие показатели выживаемости терапии, достигающие до 66,0 месяцев (95% ДИ: 59,8; 72,2), наблюдались в случаях достижения пациентами показателя индекса PASI 100 (полное очищание кожного покрова) к 12 неделе лечения, при этом пациенты данной выборки за указанный продолжительный срок получения ГИБТ, исходя из кривых

выживаемости Каплана-Мейера, не достигли значения функции выживания равного 0,5 (функция выживания к концу периода наблюдения имела приблизительное значение = 0,85), что наглядно определяется на рисунке 40.

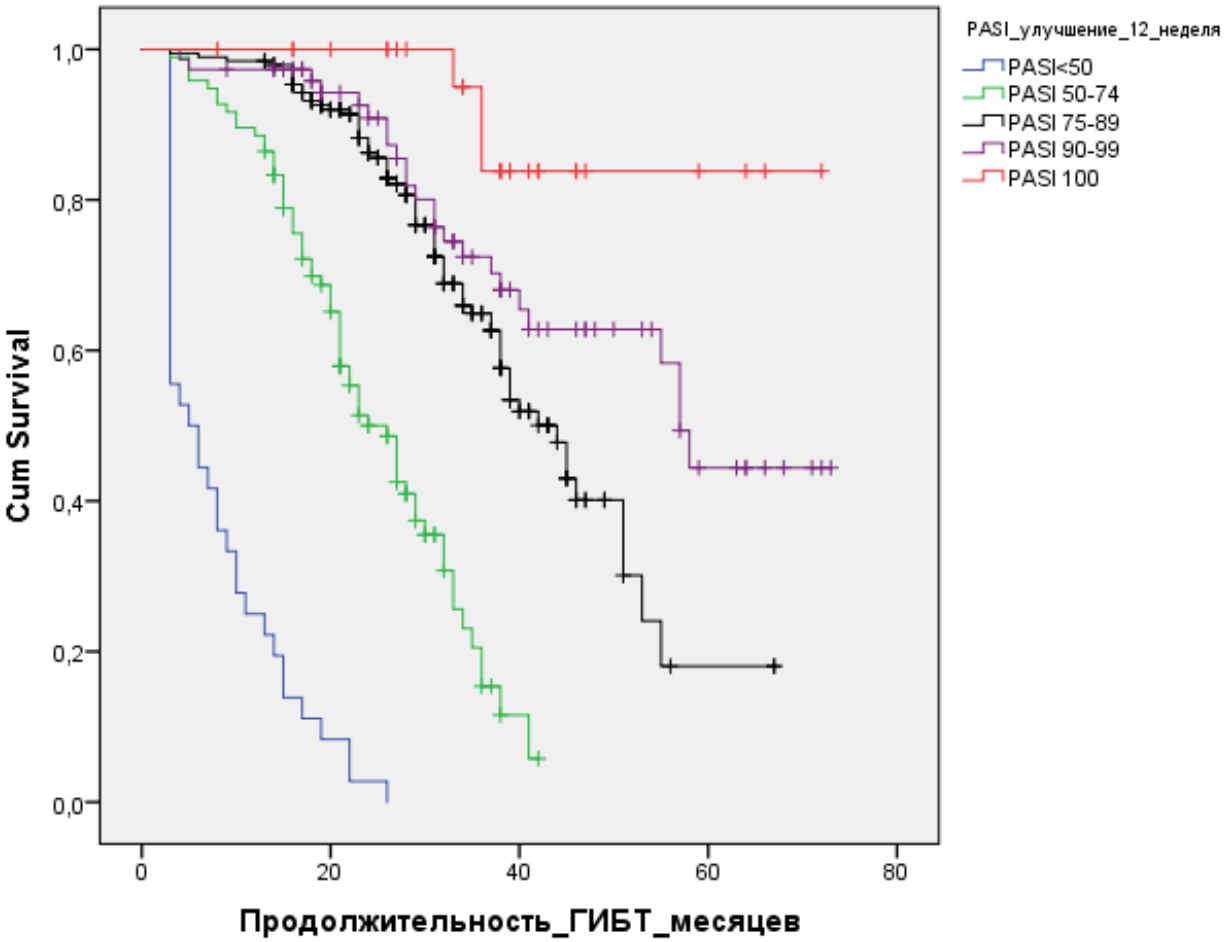


Рис. 40. Кривые выживаемости ГИБТ в общей выборке случаев в зависимости от показателя индекса PASI к 12 неделе лечения

Тогда как достижение пациентами показателя индекса PASI 90 к 12 неделе лечения было связано со статистически меньшей выживаемостью терапии по сравнению с категорией пациентов, укоторых к 12 неделе наблюдалось полное очищение кожного покрова: χ^2=4,647; p=0,031, среднее значение выживаемости терапии 53,5 месяцев (95% ДИ: 47,6; 59,3), медиана – 57,0 месяцев. Выживаемость ГИБТ при достижении показателя индекса PASI 75-89 статистически значимо отличалось от остальных результатов (p<0,001) и составляла 42,9 месяца (95% ДИ: 39,3; 46,4), медиана – 44,0 месяца, достижение пациентами показателя индекса PASI 50-74 было связано

с самыми низкими (p<0,001) значениями показателя выживаемости ГИБТ – 25,1 месяцев (95% ДИ: 22,8; 27,4), медиана – 26,0 месяцев (рис. 41).

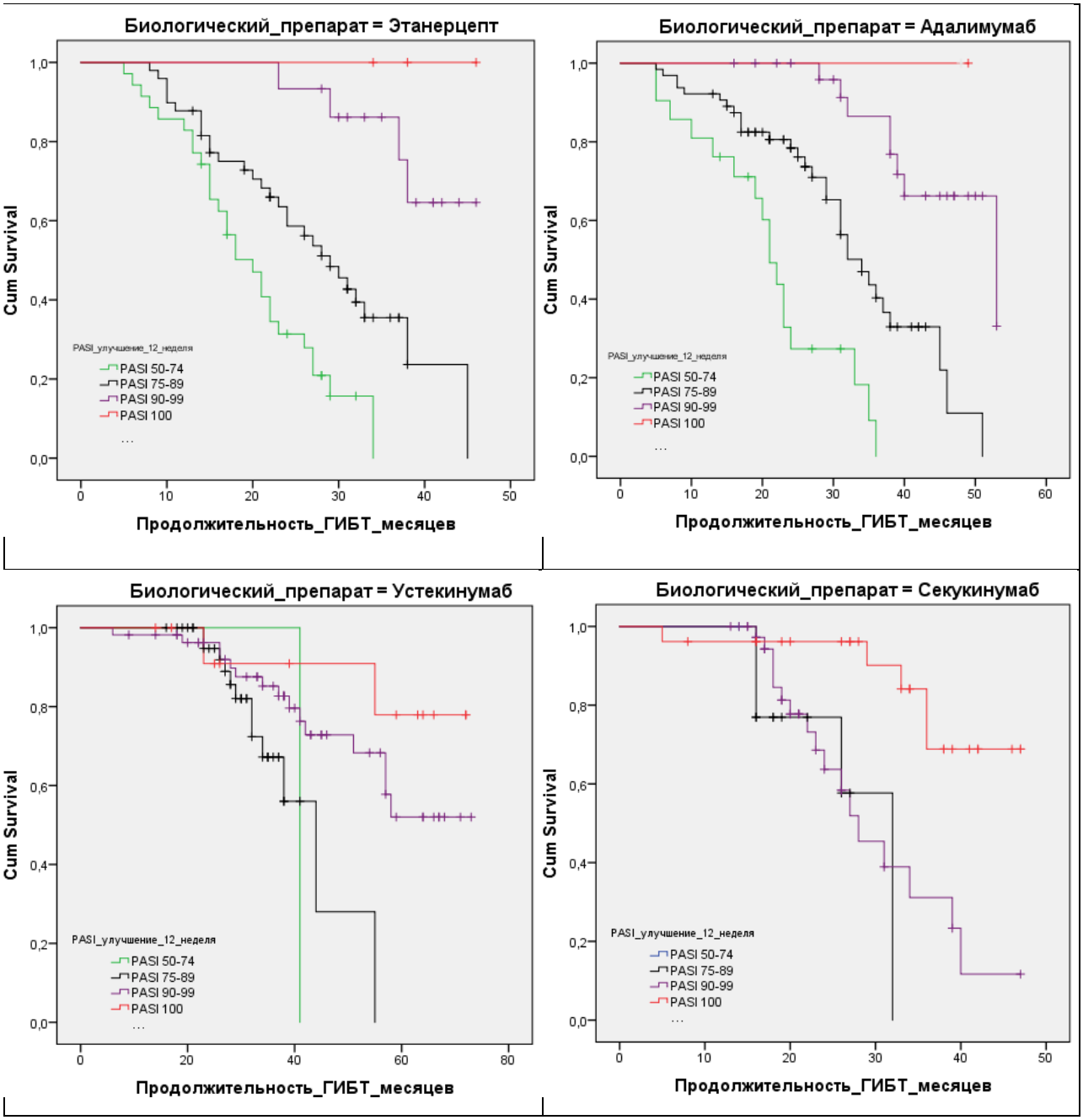


Рис. 41. Кривые выживаемости ГИБП в зависимости от уровня показателя индекса PASI к 12 неделе лечения

Важно отметить, что при детальном анализе выборки случаев пациентов с достижением показателя индекса PASI 100 к 12 неделе лечения (6,7% случаев от общего числа) было обнаружено, что такие признаки, как пол, возраст, биологическая наивность, наличие отягощенного анамнеза и коморбидных состояний, а также другие рассмотренные в рамках данной

работы параметры, сильно варьировали и отличались от пациента к пациенту. В превалирующем большинстве случаев пациенты данной выборки получали устекинумаб и секукинумаб, в единичных случаях – наблюдалось назначение ингибиторов TNF-a совместно с метотрексатом – случаи ранней инициации комбинированной терапии.

5.7. Определение факторов, влияющих на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии при псориазе у детей

Первоначально для выявления и оценки статистической значимости отдельных предположительных предикторов отмены биологической терапии (с учетом используемых биологических агентов) использовался метод однофакторной регрессии Кокса.

Такие признаки, как половая принадлежность, наличие у пациента избыточной массы тела, предшествующее и сопутствующее лечение ацитретином или сульфасалазином не оказывали какого-либо статистически значимого влияния на рост кумулятивного риска отмены ГИБТ. Тогда как в роли наиболее значимых предикторов отмены биологической терапии выступали: факт ранее получаемого биологического лечения, при наличии которого шанс более ранней отмены ГИБТ составил 62,7%, первичная неэффективность ранее проводимой биологической терапии – 68,6%, предшествующее биологической терапии длительное (>6 месяцев) лечение метотрексатом или циклоспорином – 70,2% или 75,2% соответственно, назначение циклоспорина в дополнение к биологическому лечению было равнозначно 72,1% шансу более ранней отмены ГИБТ. Немаловажное значение оказывали факт несвоевременного назначения ГИБТ и наличие отягощенного семейного анамнеза – вероятность ранней отмены терапии равнялась 74,9% в первом и 79,4% во втором случае. Шанс наступления ранней неэффективности ГИБТ составлял 73,2% при установлении пациенту диагноза ожирения I степени, 79,4% – при ожирении II степени и 80,7% – при

ожирении III степени, тогда как наличие метаболического синдрома было сопряжено с 88% вероятностью ранней отмены используемого биологического агента. Таблица 85 включает в себя все статистически значимо влияющие на продолжительность биологической терапии факторы, обнаруженные в ходе однофакторного регрессионного анализа.

Таблица 85

Выявление влияния предположительных факторов риска, определенных в ходе однофакторного регрессионного анализа Кокса

Фактор риска	Отношение рисков	Границы 95% ДИ		p
		Нижняя	Верхняя	
Ранее проводимая биологическая терапия	1,685	1,180	2,408	0,004
Первичная неэффективность ранее проводимой биологической терапии	2,191	1,206	3,981	0,010
Вторичная неэффективность ранее проводимой биологической терапии	1,586	1,067	2,358	0,023
Предшествующая ГИБТ этанерцептом	2,154	1,328	3,495	0,002
Предшествующее ГИБТ длительное (>6 месяцев) лечение метотрексатом	2,362	1,516	3,679	<0,001
Предшествующее ГИБТ длительное (>6 месяцев) лечение циклоспорином	3,034	1,902	4,842	<0,001
Сопутствующая терапия метотрексатом	0,555	0,349	0,883	0,013
Сопутствующая терапия циклоспорином	2,595	1,298	5,187	0,007
Отсроченное назначение ГИБТ	2,987	2,148	4,154	<0,001
Отягощенный семейный анамнез	3,861	2,799	5,326	<0,001
Наличие у пациента ожирения I степени	2,742	1,326	5,670	0,006
Наличие у пациента ожирения II степени	3,867	2,365	6,322	<0,001
Наличие у пациента ожирения III степени	4,203	2,071	8,532	<0,001
Наличие у пациента метаболического синдрома	7,384	4,354	12,524	<0,001
Наличие у пациента псориатического артрита	3,113	2,188	4,430	<0,001
Наличие у пациента воспалительных заболеваний кишечника	2,897	1,460	5,750	0,002
Наличие у пациента метаболического синдрома и псориатического артрита	6,924	3,082	15,559	<0,001
Достижение улучшения PASI 50-74 к 12 неделе лечения	38,889	11,285	134,020	<0,001
Достижение улучшения PASI 75-89 к 12 неделе лечения	10,359	3,108	34,531	<0,001
Достижение улучшения PASI 90-99 к 12 неделе лечения	5,670	1,656	19,413	0,006

Также стоит отметить, что пациенты, которые к 12 неделе биологической терапии не достигли показателя индекса PASI 100 (полного очищения кожного покрова от патологических высыпаний), имели 85% вероятность более ранней отмены ГИБП при достижении показателя индекса PASI 90-99 к 12 неделе, 91,2% шанс в случае достижения улучшения PASI 75-89, а при показателе индекса PASI 50-74 – 97,4%.

После чего ряд выявленных по отдельности статистически значимых факторов, влияющих на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии при псориазе удетей, был подвержен многофакторному регрессионному анализу методом пошагового включенияв уравнение предикторов в порядке убывания их объясняющей силы, результаты были отражены в таблице 86.

Таблица 86

Влияние установленных в ходе многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса факторов риска на выживаемость ГИБТ

Фактор риска	Отношение рисков	Границы 95% ДИ		p
		Нижняя	Верхняя	
Отягощенный семейный анамнез	1,677	1,161	2,423	0,006
Отсроченное назначение ГИБТ	1,447	1,009	2,075	0,045
Достижение улучшения PASI50-74 к 12 неделе лечения	13,180	3,486	49,831	<0,001
Достижение улучшения PASI 75-89 к 12 неделе лечения	5,087	1,442	17,951	0,011
Достижение улучшения PASI 90-99 к 12 неделе лечения	3,994	1,127	14,160	0,032
Наличие у пациента метаболического синдрома	3,947	2,193	7,104	<0,001
Наличие у пациента псориатического артрита	2,337	1,594	3,426	<0,001
Наличие у пациента воспалительных заболеваний кишечника	4,938	1,983	12,292	0,001
Наличие у пациента метаболического синдрома и псориатического артрита	4,574	1,966	10,644	<0,001
Предшествующее ГИБТ длительное (>6 месяцев) лечение метотрексатом	3,085	1,927	4,937	<0,001
Предшествующее ГИБТ длительное (>6 месяцев) лечение циклоспорином	4,538	2,725	7,557	<0,001

С учетом выявленных статистически значимых факторов риска были построены новые скорректированные кривые выживаемости ГИБП, которые для наглядности были сопоставлены с ранее построенной функцией выживаемости терапии (рис. 42).

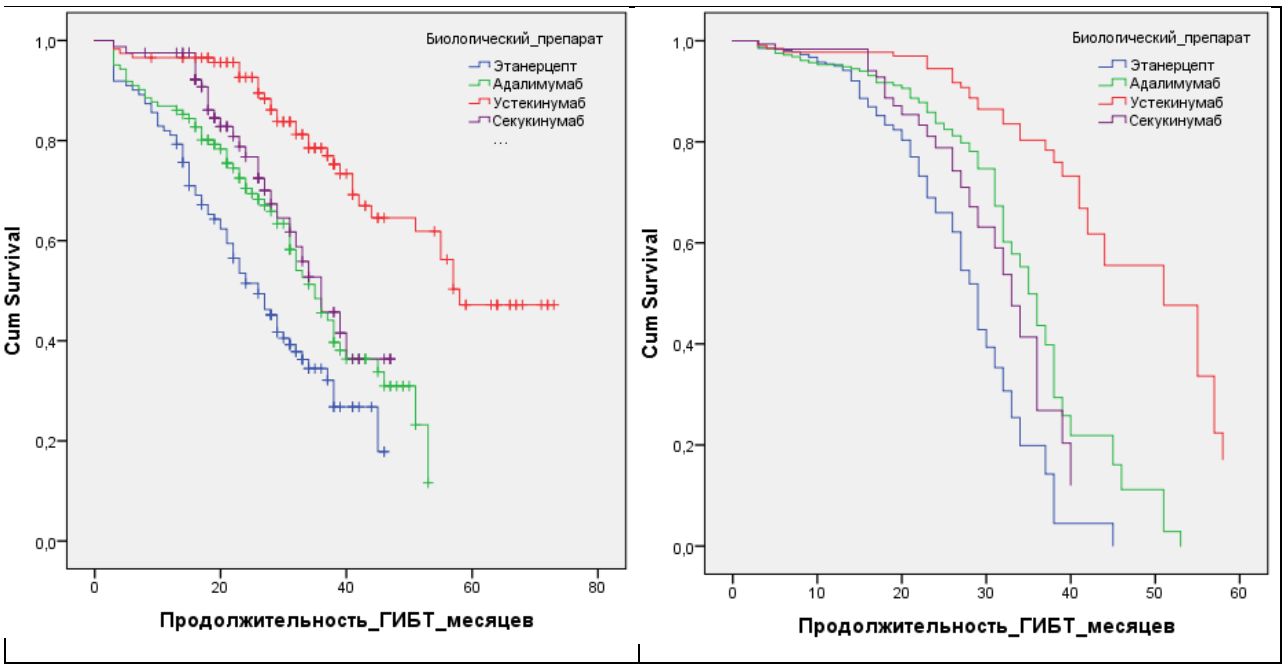


Рис. 42. Кривые выживаемости биологической терапии без влияния факторов риска (слева) и с учетом воздействия значимых предикторов отмены (справа)

Визуально на скорректированных кривых наблюдается снижение первоначальных значений медианы выживаемости терапии, особое внимание привлекает кривые выживаемости секукинумаба и устекинумаба, значительно отклонившиеся от своего первоначального положения – подобный характер изменений подчеркивает важность изучения и прогнозирования влияния множественных факторов риска наступления ранней неэффективности биологической терапии при ее назначении.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

6.1. Регистрация и описание серьезных нежелательных явлений, требующих отмену генно-инженерной биологической терапии у детей

Всего было установлено 22 случая развития серьезных НЯ на фоне получения пациентами детского возраста биологической терапии, повлекших за собой отмену применяемого биологического агента (табл. 87).

Таблица 87

Зарегистрированные серьезные нежелательные явления, сопровождающиеся отменой получаемой биологической терапии

Серьезное нежелательное явление, абс.	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Активация туберкулезной инфекции	1	1	-	-
Повышение печеночных трансаминаз >3 норм*	1	8	-	-
Развитие псориатического артрита	-	-	1	-
Развитие пустулезных высыпаний	-	-	1	-
Развитие воспалительных заболеваний кишечника	6	1	-	1
Рецидивирующий кандидоз	-	-	-	1

Примечание: * - включая подозрения на токсический гепатит

Применение этанерцепта было наиболее ассоциировано с развитием на фоне биологического лечения болезни Крона, как проявление парадоксальной реакции при использовании ингибиторов TNF-a. При данном серьезном НЯ основной тактикой была отмена спровоцировавшего данное серьезное НЯ биологического агента с переключением пациента на ГИБТ препаратами инфликсимаб или адалимумаб, в редких ситуациях производилась смена ГИБП на устекинумаб с дополнительным назначением сульфасалазина. Стоит отметить, что подобная парадоксальная реакция встречалась также в единичных случаях на фоне терапии адалимумабом и

секукинумабом, в последнем случае патология была вовремя заподозрена в результате проведения постоянного планового мониторинга уровня фекального кальпротектина.

Также ингибиторы TNF-а были связаны со случаями дебюта активной туберкулезной инфекции, вероятнее всего, в основе данного серьезного НЯ лежит реактивация латентного туберкулеза, кроме того, оба пациента ранее находились на длительном лечении системными иммунодепрессантами (метотрексат и циклоспорин). Данные случаи сопровождались консультацией фтизиатра и проведением курса специфической противотуберкулезной химиотерапии, затем, после достижения ремиссии заболевания пациенты были переведены на терапию биологическим препаратом устекинумаб с рекомендациями о динамическом наблюдении у фтизиатра и профилактическим приемом изониазида. Стоит отметить, что реактивации туберкулезной инфекции на фоне длительной терапии устекинумабом у данных пациентов зарегистрировано не было.

Другой значимой ассоциацией было обнаружение в рамках планового обследования пациентов повышения уровня печеночных трансаминаз >3 норм на фоне применения ингибиторов TNF-а без сопутствующей терапии гепатотоксичными препаратами, особенно адалимумаба, как на фоне отсутствия коморбидных патологий, так и, в единичных случаях, при наличии у пациента установленных диагнозов «метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени». В этих случаях производилась отмена биологического агента с последующим назначением курса гепатопротекторных препаратов. После нормализации уровня печеночных трансаминаз пациентам инициировалась терапия устекинумабом или секукинумабом, поскольку данные биологические агенты не оказывают значимого негативного влияния на функцию печени.

Серьезными НЯ, установленными на фоне приема устекинумаба, были манифестация псориатического артрита, сопровождающегося выраженным

дактилитом пальцев кистей рук, и развитие пустулезных высыпаний (пустулизация вульгарного псориаза), расцененных как парадоксальный пустулезный псориаз, индуцированный устекинумабом. В обоих случаях производилась отмена биологического агента с последующей незамедлительной инициацией секукинумаба, применение которого демонстрировало хороший терапевтический ответ и положительную динамику кожного патологического процесса.

Применение секукинумаба сопровождалось единичным случаем возникновения неспецифического язвенного колита de novo, что требовало отмены препарата и назначения пациенту ингибитора TNF-a – адалимумаба в сочетании с сульфасалазином. Указанное серьезное нежелательное явление непосредственно связано с механизмом действия данной группы биологических препаратов – ингибиторов IL-17, имеющих высокий риск развития ВЗК, особенно при имеющейся наследственной предрасположенности. Другим серьезным нежелательным явлением, приведшем к отмене секукинумаба, был рецидивирующий кандидоз слизистой рта, рефрактерный к терапии флуконазолом (пациент также страдал сахарным диабетом I типа), после отмены биологического агента и терапии позаконазолом наблюдалось полное разрешение кандидоза, пациенту в дальнейшем была проведена инициация препарата устекинумаб. Развитие кандидоза кожи и слизистых при приеме секукинумаба также является распространенным нежелательным явлением, в основе которого лежит нарушение противогрибкового иммунитета, связанного с дисрегуляцией интерлейкина-17, а также ухудшением функции нейтрофильных и мононуклеарных лейкоцитов.

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

6.2. Регистрация и описание нежелательных явлений, возникших на фоне генно-инженерной биологической терапии у детей

Описанные далее случаи развития НЯ за 3-летний период не требовали постоянной/полной отмены используемого биологического агента, а также в большинстве случае регрессировали на фоне дополнительной лекарственной или симптоматической терапии без развития осложнений (табл. 88).

Таблица 88

Зарегистрированные нежелательные явления за 3-летний период

Нежелательное явление, абс.	Этанерцепт	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Тошнота	12	14	7	9
Диарея	18	11	5	16
Головная боль	24	21	16	15
ИВДП	59	38	23	27
Герпетическая инфекция	4	5	1	13
Кандидоз слизистой	2	1	-	7
Реакция в месте инъекции препарата	7	12	6	8

Примечание: ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей, включая назофарингит

В данную таблицу не были включены случаи повышения печеночных трансаминаз, поскольку данные проявления, вероятнее всего, были связаны с сопутствующим приемом метотрексата – наблюдалась нормализация лабораторных показателей после отмены причинного препарата (без прерывания ГИБТ) и проведения курса гепатопротекторной терапии.

Кандидоз слизистой рта и пищевода в данных случаях хорошо поддавался лечению флуконазолом и не требовал постоянной или временной отмены ГИБТ. Герпетическая инфекция была представлена рецидивирующей лабиальной формой, которая требовала назначения противовирусных средств с противогерпетической активностью для перорального приема при первых проявлениях заболевания. При подозрении на развитие инфекций верхних

дыхательных путей использовалась симптоматическая терапия, ГИБП временно отменялся (пациенты пропускали очередную плановую инъекцию) до полного выздоровления и разрешения симптомов респираторной инфекции. При тошноте, головной боли и диарее неинфекционного генеза в ряде случаев также назначалась симптоматическая терапия.

Особое внимание обращает на себя повышенная частота развития инфекций верхних дыхательных путей в группе получения этанерцепта, а также большое число случаев рецидивирующей герпетической и кандидозной инфекции при лечении пациентов секукинумабом.

Тем не менее за 3-летний период наблюдения в целом у всех ГИБП наблюдался благоприятный профиль безопасности и переносимости, сопоставимый с данными мировой научной литературы.

6.3. Расчет отношения шансов репортирования для определения потенциальных статистических сигналов о безопасности

Следующим этапом было вычислением коэффициента отношения шансов репортирования для интересующих комбинаций «лекарственное средство (ЛС) – нежелательное явление». Так, наиболее значимыми потенциальными статистическими сигналами о безопасности были следующие группы «ЛС–НЯ»:

- «Этанерцепт – развитие ВЗК» – ROR=6,561; 95% ДИ 1,305-32,971, вероятность наступления данного нежелательного события в 6,5 раз выше при использовании этанерцепта по сравнению с другими ЛС;
- «Этанерцепт – инфекции верхних дыхательных путей» – ROR=1,618; 95% ДИ 1,057-2,476, вероятность развития инфекции верхних дыхательных путей в 1,6 раз выше в случае назначения пациенту этанерцепта, чем при использовании других лекарственных средств, применяемых в рамках данного исследования;

- «Адалимумаб – повышение печеночных трансаминаз >3 норм» – ROR=22,000; 95% ДИ 2,897-178,041, вероятность развития этого НЯ в 22,0 раз выше у пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с остальными исследуемыми ЛС;
- «Секукинумаб – герпетическая инфекция» – ROR=4,503; 95% ДИ 1,906-10,636, вероятность наступления данного НЯ в 4,5 раз выше при приеме секукинумаба по сравнению с другими ГИБП;
- «Секукинумаб – кандидозная инфекция» – ROR=7,725; 95% ДИ 1,957-30,493, вероятность развития кандидозной инфекции в 7,7 раз выше при приеме секукинумаба по сравнению с другими биологическими агентами.

Данные наблюдения указывают на необходимость сохранения настороженности в отношении развития вышеперечисленных НЯ при использовании конкретных ГИБП у детей, страдающих псориазом, поскольку их развитие диктует не только проведение определенных терапевтических процедур и коррекции плана лечения, но и может привести к отмене назначенного биологического агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В превалирующем большинстве случаев с течением времени на фоне проводимого системного лечения биологическими препаратами наблюдалось постепенное уменьшение тяжести псориаза у детей и, соответственно, индекса PASI. Однако, вместе с этим отмечается и нарастающее со временем снижение показателя выживаемости биологической терапии, связанное в основном с прогрессирующей потерей эффективности – 34,7% случаев. Данные параметры могут оказывать влияние друг на друга и поэтому всегда должны рассматриваться совместно.

Самая высокая продолжительность получения ГИБП была установлена при назначении устекинумаба, самая низкая – этанерцепта, показатели выживаемости адалимумаба и секукинумаба были приблизительно равны друг другу и занимали промежуточное положение. При этом лучшие показатели скорости развития эффекта и выраженности снижения значений индекса PASI были достигнуты в случаях лечения пациентов такими препаратами, как устекинумаб и секукинумаб. Стоит также отметить, что статистически значимая максимальная эффективность, которая достигалась за наиболее короткий промежуток времени, равный 12-16 неделям лечения, была наиболее характерна для пациентов, получавших секукинумаб, по сравнению с другими биологическими агентами, рассматриваемыми в рамках данной работы. Доля случаев и вероятность достижения показателя индекса PASI 100 была также статистически значимо выше в случаях назначения секукинумаба на 12, 16 и 28 неделях наблюдения. При оценке влияния долгосрочной терапии (52 неделя лечения) на тяжесть течения заболевания секукинумаб и устекинумаб демонстрировали одинаковую эффективность.

Интересно, что высокая эффективность ГИБТ и факт быстрого достижения пациентом показателя индекса PASI 90 к 12 неделе терапии были сопряжены с лучшими показателями выживаемости терапии, а значит и с

более продолжительным периодом получения биологического агента до его отмены.

Также наблюдается выраженная разница достижения пациентами показателя индекса PASI 90 в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза: доля случаев была статистически значимо в несколько раз ниже у пациентов с семейной историей псориаза при получении ингибиторов TNF-a, причем данная тенденция сохранялась в течение всего периода наблюдения, тогда как при использовании устекинумаба или секукинумаба доля случаев, достигших показателя индекса PASI 90 со временем неуклонно росла, а разница между выборками постепенно уменьшалась к 28 неделе лечения, что связано с их лучшей эффективностью по сравнению с ингибиторами TNF-a. Кроме того, наличие у пациента отягощенного семейного анамнеза, статистически значимо снижало выживаемость биологической терапии.

Как правило, своевременно (<2 лет после установления диагноза) назначенная ГИБТ связана с лучшей продолжительностью ожидаемого получения ГИБП до наступления отмены, эффективностью лечения и большей частотой случаев достижения пациентами показателя индекса PASI 90 по сравнению с отсроченной инициацией (>2 лет после установления диагноза), причем более выраженное влияние на указанные показатели биологической терапии наблюдаются в случае назначения ингибиторов TNF-a, тогда как секукинумаб и устекинумаб менее зависимы от данного параметра и демонстрируют отличные показатели выживаемости и эффективности даже при отсроченном назначении. Возможной причиной является сохранение патологической экспрессии провоспалительных цитокинов и формирование в коже пула Т-клеток памяти при длительном стаже болезни и отсроченной инициации ГИБТ – формирование «молекулярного рубца». Который незначительно нормализуется ингибиторами TNF-a, в отличие от устекинумаба и секукинумаба, значимо

снижающих остаточные уровни провоспалительных цитокинов и подавляющих резидентные Т-клетки памяти в пораженной коже, обеспечивая тем самым более стабильную иммунологическую среду и высокую эффективность вне зависимости от продолжительности заболевания. Вместе с этим было обнаружено значимое снижение выживаемости терапии при длительном (>6 месяцев) предшествующем лечении пациента метотрексатом и циклоспорином, тогда как их краткосрочное назначение (<6 месяцев) до инициации биологического лечения не оказывало значимого влияния на продолжительность получаемой в последующем ГИБТ. Интересно, что более выраженное влияние на выживаемость предшествующего длительного применения метотрексата отмечалось в случаях получения пациентами в дальнейшем ингибиторов TNF-a и секукинумаба, тогда как назначение в последующем устекинумаба не сопровождалось изменением продолжительности терапии. Длительное или краткосрочное применение ацитретина и сульфасалазина также не оказывало влияния на выживаемость ГИБТ. Это указывает не только на нецелесообразность длительного иммуносупрессивного лечения такими небиологическими препаратами, как метотрексат и циклоспорин, особенно при их недостаточной эффективности, но и на необходимость раннего назначения ГИБТ у пациентов, имеющих необходимые критерии для проведения биологического лечения.

Назначение в качестве сопутствующей терапии метотрексата приводило к статистически значимому увеличению эффективности и выживаемости ингибиторов TNF-a (адалимумаб и этанерцепт) по сравнению с монотерапией этими биологическими агентами (без дополнительной иммуносупрессии метотрексатом), что связано как с увеличением эффективности за счет синергизма препаратов, так и благодаря снижению выраженных иммуногенных свойств данного класса биологических агентов. В отличие от ингибиторов TNF-a назначение метотрексата совместно с устекинумабом и секукинумабом не сопровождалось улучшением

продолжительности их получения или повышением их эффективности. Ацитретин и сульфасалазин при совместном назначении с изучаемыми в рамках работы ГИБП также не оказывали какого-либо значимого влияния на выраженность снижения значений индекса PASI или выживаемость проводимого лечения. Напротив, применение циклоспорина в комбинации с ГИБП сопровождалось кратковременным положительным влиянием на эффективность последних, однако в долгосрочной перспективе было ассоциировано с потерей эффективности, частыми эпизодами ухудшения общего состояния пациентов и развитием нежелательных явлений, что приводило к утяжелению течения псориаза и отмене препарата. В дополонение к этому было установлено отрицательное влияние циклоспорина на показатель выживаемости всех изучаемых ГИБП, что, в свою очередь, может объясняться несколькими возможными гипотезами. Во-первых, использование циклоспорина повышает эффективность биологической терапии на начальных сроках ее использования, позволяя добиться за короткий промежуток времени показателя индекса PASI 50 или PASI 75, чего могло не произойти на фоне монотерапиии назначенным биологическим агентом (что особенно актуально при использовании ингибиторов TNF-a), а недостаточный ответ был бы расценен как «первичная неэффективность ГИБТ» с последующей заменой биологического агента, т.е. сопустствующее использование циклоспорина может в ряде случаев дать неправильное представление об эффективности и выживаемости биологических препаратов, ухудшая прогноз и течение заболевания у пациента, находящегося на заведомо неэффективном лечении. Второй причиной может выступать режим назначения циклоспорина, варьирующийся между пациентами в широком диапазоне, как и малое время возможного непрерывного получения препарата (значительно меньшее по сравнению с метотрексатом), связанное в том числе и с его токсическими свойствами. Третье возможное объяснение лежит в основе механизмов воздействия циклоспорина на иммунные клетки, сопровождающегося

нарушением функции $CD4^{+}CD25^{high(+)}$ Treg-клеток (способных ингибировать нежелательные иммунологические ответы и поддерживать кожный иммунологический гомеостаз, предотвращая аутоиммунные реакции), ингибирующее действие которых значительно снижено при вульгарном псориазе, и индукцией секреции IL-2 и IFN-γ, являющегося одним из ключевых провоспалительных цитокинов в начальных стадиях развития псориаза. Таким образом, нельзя исключить тот факт, что в определенных случаях (связанных с дозировкой и/или режимом приема) циклоспорин способен «переключить» регуляторный профиль клеток на воспалительный, способствующий переходу Treg-лимфоцитов в эффекторные Т-клетки, например, Th17-лимфоциты, и ухудшению течения псориаза даже на фоне получаемого биологического лечения.

Назначение однократного курса физиотерапевтического лечения в виде фототерапии UVB 311нм №15 в режиме 5р/неделю пациентам, которым была установлена недостаточная эффективность ГИБТ ингибиторами TNF-a (пограничное улучшение PASI 40-49) сопровождалось кратковременным улучшением течения псориаза с последующим резким ухудшением и увеличением значений индекса PASI, что неминуемо приводило к замене биологического препарата. Добавление метотрексата к биологической терапии ингибиторами TNF-a в случае их недостаточной эффективности к 12 неделе наблюдения хоть позволяет добиться постепенного улучшения эффективности проводимого лечения, однако, такой подход также не выступает в качестве долгосрочного решения недостаточной эффективности проводимого биологического лечения, приводя к неизбежной смене биологического агента по причине ухудшения течения заболевания к 52 неделе наблюдения. Соответствующие наблюдения были получены и в отношении показателя выживаемости ГИБТ: назначение однократного курса ФТЛ или метотрексата не оказывало значимого влияния на выживаемость терапии и неуклонно приводило лишь к ее отсроченной на

непродолжительный период отмене, при этом назначение метотрексата позволяет продлить этот нежелательный временной интервал на больший период времени, нежели проведение однократного курса ФТЛ. Перечисленные сведения указывают на нерациональность назначения какой-либо дополнительной небиологической терапии при установлении недостаточной эффективности ГИБП к 12 неделе лечения, поскольку подобная тактика ведет лишь к отсроченной отмене неэффективного биологического агента, сопровождающегося ухудшением тяжести течения основного заболевания, что является недопустимым еще и по причине выраженного снижения эффективности и выживаемости следующей линии биологической терапии.

Бионаивные пациенты демонстрировали не только более выраженное улучшение течения заболевания и длительную эффективность проводимой им ГИБТ, но и статистически значимо более высокие значения средней и медианы выживаемости по сравнению с теми, кто уже ранее получал биологические препараты. Вместе с этим каждая последующая линия биологической терапии также приводит к выраженному снижению показателя выживаемости и обладает меньшей эффективностью по сравнению с предыдущей, что выражается в уменьшении доли случаев пациентов, способных достичь показателя индекса PASI 90, наряду с меньшей продолжительностью получения ГИБТ, отличной от первой линии терапии. Более того, факт отсутствия ответа на индукционный курс (первичная неэффективность) ранее применяемого биологического агента может значимо повлиять на выживаемость и эффективность следующей линии терапии, снижая значения медианы и среднего ожидаемого времени получения ГИБТ, а также уменьшая долю пациентов, достигших показателя индекса PASI 90 на фоне проведения следующей линии ГИБТ приблизительно на 20%, что придает особое значение проблеме эффективной замены биологических агентов.

Так, выраженное снижение эффективности и выживаемости биологической терапии наблюдается при переключении ингибиторов TNF-a между собой (особенно в случае переключения адалимумаба на этанерцепт), что, в свою очередь, может объясняться не только однонаправленным механизмом действия препаратов (воздействие на одну и ту же мишень патологического процесса), но и высокой иммуногенностью данных биологических агентов по сравнению с секукинумабом и устекинумабом. Поэтому внутриклассовое переключение ингибиторов TNF-a в настоящее время не является предпочтительной стратегией замены биологических агентов, особенно при наличии других современных биологических препаратов. Устекинумаб, длительное время использующийся в качестве «препарата следующей линии терапии», продемонстрировал хорошие показатели эффективности и выживаемости вне зависимости от причины переключения и ранее используемого биологического агента, что позволяет использовать его в качестве «последней линии терапии» (как после ингибиторов TNF-a, так и после секукинумаба), когда исчерпаны все остальные тактические возможности замены ГИБП. Секукинумаб демонстрировал сохранение эффективности и выживаемости препарата при первичной неэффективности ранее назначаемого лечения, что делает его препаратом выбора в ситуациях подбора биологической терапии для пациентов, не ответивших на индукционный курс одной или нескольких линий биологической терапии. Кроме того, назначение секукинумаба показано при наступлении вторичной неэффективности ингибиторов TNF-a, поскольку также не сопровождается статистически значимой потерей эффективности препарата и выраженным снижением продолжительности получения биологической терапии, хоть данные показатели и находятся ниже своих «бионаивных» значений. Напротив, не рекомендуется смена терапии на секукинумаб при предшествующем длительном применении устекинумаба, поскольку в таком случае наблюдается выраженное снижение эффективности и выживаемости секукинумаба вместе с уменьшением

процентной доли пациентов, которые могли бы добиться показателя индекса PASI 90, что делает широко распространенную терапевтическую тактику повсеместного «переключения устекинумаба на секукинумаб» довольно спорной, если в запасе есть другие доступные варианты замены, например, на ингибиторы TNF-a с или без сопутствующего назначения метотрексата. Подобная динамика выраженного снижения эффективности и выживаемости секукинумаба, назначенного после биологической терапии устекинумабом, может быть обусловлена тем, что указанные биологические агенты частично имеют одинаковые точки приложения, хоть и на несколько разных уровнях патологического пути развития псориаза: ингибирование IL-12/23, также ингибирует терминальную дифференцировку Th17-клеток и секрецию ими IL-17 – ключевого провоспалительного цитокина, ответственного за основные проявления заболевания. В случаях установления факта неэффективности терапии такими препаратами, как устекинумаб и секукинумаб, может рассматриваться их замена на адалимумаб, подобная тактика приводит к наименьшему снижению эффективности и продолжительности получения следующей линии проводимой ГИБТ по сравнению с назначением этанерцепта. Исходя из вышеперечисленных данных можно предположить, что выживаемость секукинумаба может быть намного выше, полученного в работе значения, поскольку препарат в большинстве случаев был назначен пациентам, которые ранее уже получали ГИБТ (35,8% случаев терапии у бионаивных пациентов), что также подтверждается представленными ранее таблицами «дожития» препарата.

Определенно, SDS ИМТ ≥2,0 (ожирение I, II и III степени) негативно влияет не только на тяжесть течения псориаза, но и на показатели выживаемости и эффективности проводимой биологической терапии, значимо снижая действие ингибиторов TNF-a. Наиболее рекомендованными препаратами в данном случае являются ГИБП устекинумаб и секукинумаб, характеризующиеся не только выраженным снижением тяжести заболевания

за короткий промежуток времени (12-16 недель), но и долгосрочной эффективностью без значимого снижения ожидаемого времени получения ГИБТ по сравнению с ингибиторами TNF-a. Идентичная картина наблюдалась и при наличии у пациентов установленного метаболического синдрома, в критерии диагностики которого также входит SDS ИМТ ≥2,0.

Псориатический артрит выраженно снижает показатели выживаемости и эффективности (в том числе долгосрочной) этанерцепта и незначительно снижает соответствующие показатели при использовании устекинумаба, наиболее рекомендованными препаратами в этой клинической ситуации являются секукинумаб или адалимумаб, показатели эффективности которых соответствуют таковым при отсутствии коморбидных патологий, при этом секукинумаб в данном случае демонстрировал лучшие значения среднего и медианы ожидаемого времени получения ГИБТ, также не отличающиеся от тех, что были установлены в выборке пациентов, получавших секукинумаб и не имеющих коморбидных состояний.

Эффективность адалимумаба и устекинумаба при воспалительных заболеваниях кишечника была сходна с их соответствующими параметрами, установленными у пациентов без коморбидных патологий, но при этом устекинумаб демонстрировал более выраженное снижение значений индекса PASI на фоне ВЗК. Однако, если выживаемость адалимумаба при сопутствующих ВЗК статистически значимо не отличалась от показателя, установленного в случаях применения данного ГИБП у пациентов, не имеющих каких-либо коморбидных заболеваний, то применение устекинумаба было ассоциировано с выраженным снижением продолжительности его применения. Важно помнить, что на выживаемость ГИБТ может влиять множество различных факторов, повышающих кумулятивный риск наступления неэффективности и отмены биологического препарата. Так, в роли наиболее значимых предикторов для прогнозировния отмены ГИБТ выступают: отягощенный семейный анамнез, остроченное

назначение биологического лечения, ожирение II-III степени, наличие у пациента метаболического синдрома, псориатического артрита или ВЗК, факт предшествующей длительной терапии метотрексатом или циклоспорином, достижение показателя индекса PASI 50-74 к 12 неделе биологического лечения (вместо достижения показателя индекса PASI 75).

Знание и предсказание развития возможных НЯ также является важным фактором продолжительного лечения пациента ГИБП, позволяя при необходимости скорректировать план лечения вместо отмены биологического агента. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов TNF-a (особенно этанерцепта) при наличии у пациента предрасположенности и семейного анамнеза ВЗК, а также указания в истории заболевания частых инфекций верхних дыхательных путей или отоларингологических патологий инфекционной природы. Стоит избегать назначение адалимумаба и этанерцепта у пациентов с наличием метаболического синдрома или патологией печени, а также сохранять настороженность в отношении часто рецидивирующих герпетических и кандидозных инфекций у пациентов, находящихся на терапии секукинумабом.

Особое внимание заслуживает группа случаев, характеризующаяся не только отличным ответом на проводимую ГИБТ с достижением показателя индекса PASI 100 к 12 неделе терапии, но и имеющая при этом самые высокие показатели выживаемости терапии среди всей выборки. Эти наблюдения демонстрируют важность индивидуализированного подбора ГИБТ для каждого отдельного пациента, основывающегося на анализе множества внутренних и внешних/контролируемых факторов: начиная от отягощенного семейного анамнеза вместе с фактом биологической наивности индивида и заканчивая своевременным назначением наиболее подходящего под конкретные нужды и специфические критерии пациента биологического агента с учетом проводимого ранее или необходимого сопутствующего

системного «классического» лечения. Данная тактика направлена не только на увеличение эффективности проводимого лечения и повышения вероятности наступления показателя индекса PASI 100 за короткий период времени, но и должна проводиться с целью достижения пациентом наиболее высоких показателей выживаемости терапии, позволяя отсрочить нежелательную процедуру переключения биологических агентов, что особенно актуально для пациентов детского возраста.

В конечном итоге подобные случаи позволяют сформировать новую концепцию терапии, выделив отдельную категорию пациентов, так называемых «супер-респондеров», характеризующихся длительным периодом получения назначенной им ГИБТ с сохранением ее эффективности, тем не менее подобные результаты могут быть связаны в том числе с иммунологическим/цитокиновым профилем пациентов. Перспективы достижения таких долгосрочных результатов лечения поднимают современные стандарты оказания медицинской помощи и ставят перед специалистами новые приоритетные цели, которые можно решить благодаря изучению эффективности и выживаемости ГИБТ с учетом влияния на данные показатели множества возможных параметров и выявлением предикторов, увеличивающих риск отмены биологической терапии, у пациентов детского возраста, страдающих псориазом тяжелого течения. Что еще раз подчеркивает актуальность проведенного исследования и ценность полученных результатов, поскольку эти сведения могут использоваться для принятия ключевых решений в широкой клинической практике, а также для формирования новых терапевтических стратегий, стандартизированных рекомендаций и оптимизации имеющихся алгоритмов назначения/смены ГИБП. Кроме того, результаты исследования подтверждают возрастающую роль назначения биологических препаратов на ранней стадии лечения заболевания, минуя длительную терапию небиологическими иммуносупрессивными препаратами.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженное снижение значений индекса PASI на 12 неделе лечения было характерно при использовании препарата секукинумаб ($p<0,001$). К 28 неделе наблюдения устекинумаб развил сопоставимый уровень терапевтического ответа с секукинумабом ($p=0,267$), значительно опережая показатели эффективности терапии ингибиторами TNF-a. Устекинумаб и секукинумаб демонстрировали также долгосрочную эффективностьпо достижению индикаторных показателей PASI 90, PASI 100 (значимо превосходящую этанерцепт и адалимумаб, $p<0,001$) к 52 неделе терапии.
2. Самая высокая средняя продолжительность получения биологической терапии была рассчитана для устекинумаба (54,9 месяцев) и статистически значимо отличалась от выживаемости других биологических агентов ($p<0,001$). Самые низкие значения выживаемости демонстрировал этанерцепт (26,7 месяцев), показатели выживаемости адалимумаба и секукинумаба статистически значимо не отличались между собой (34 месяца, $p=0,387$) и занимали промежуточное положение.
3. Установлено, что факт достижения пациентом показателя PASI 90 к 12 неделе лечения сопряжен с лучшими показателями выживаемости терапии по сравнению с пациентами, достигшими показателя индекса PASI 50-74 и PASI 75-89 ($p<0,001$): 66 месяцев против 25 и 42 месяцев соответственно.
4. Определено, что увеличение индекса массы тела оказывало статистически значимое влияние ($p<0,001$) на эффективность проводимой генно-инженерной биологической терапииу детей с псориазом, выразившееся в значимом снижении доли пациентов, достигших индикаторного показателя PASI 90 к 12 неделе лечения (29,5% при нормальной массе тела против 5,1% при ожирении II степени и 0% – ожирении III степени), а также показателя выживаемости терапии, продемонстрировавшего

длительность сохранения эффекта равную 26 месяцам при ожирении II-III степени против 42 месяцев при нормальной массе тела (p=0,005).

5. Установлено, что сопутствующеее назначение сульфасалазина или ацитретина в комбинации с генно-инженерной биологической терапией не оказывало статистически значимого влияния (p=0,765 и p=0,758 соответственно) на продолжительность и эффективность применения пациентами биологического лечения. Терапия метотрексатом в сочетании с ингибиторами TNF-a сопровождалось более высокой выживаемостью и эффективностью биологических агентов (p=0,009 для этанерцепта и p=0,019 для адалимумаба). Комбинированная терапия с метотрексатом и устекинумабом (p=0,331) или секукинумабом (p=0,118) не продемонстрировала значимых отличий показателей выживаемости и эффективности в сравнении с монотерапией указанными генно-инженерными биологическими препаратами. Циклоспорин статистически значимо снижал выживаемость и долгосрочную эффективность всех генно-инженерных биологических препаратов.
6. Бионаивные пациенты имеют статистически значимо (p<0,001) более выраженное улучшение течения заболевания и более длительную продолжительность генно-инженерной биологической терапии по сравнению с теми, кто уже ранее получал биологическое лечение: 56 против 48 месяцев для устекинумаба, 36 против 30 месяцев для секукинумаба, 33 против 26 месяцев для адалимумаба и 27 против 18 месяцев для этанерцепта. Наиболее значимое снижение выживаемости было обнаружено при переключении терапии с устекинумаба на секукинумаб и с адалимумаба на этанерцепт (p<0,001).
7. Определены статистически значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска отмены биологической терапии при псориазе у детей: отягощенный семейный анамнез (HR=1,677), отсроченное (>2 лет после установления диагноза) назначение генно-инженерной биологической терапии (HR=1,447), наличие у пациента метаболического

синдрома (HR=3,947), псориатического артрита (HR=2,337) или воспалительных заболеваний кишечника (HR=4,938), предшествующее лечение метотрексатом (HR=3,085) или циклоспорином (HR=4,538) длительностью более 6 месяцев, отсутствие достижения показателя PASI 75 к 12 неделе лечения (HR=13,180).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: учеб. пособие; М-во здравоохранения Московской обл., ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Фак. усовершенствования врачей, Каф. педиатрии. - М. : Форте принт, 2013. ISBN 978-5-905757-39-6.
2. Зайцев В.М., Савельев С.И. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие. Цифра. 2013.
3. Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей. Медицинский алфавит. 2022; (8): 80–85. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85.
4. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):451–458. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2323.
5. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):419–429. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458.
6. Круглова ЛС, Осина АВ, Хотко АА. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. Обзор литературы. КМКВ. 9ноя.2018;(3):191-6.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Псориаз у детей и взрослых. 2020. 66 с.
8. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNFα и IL12/23 в терапии псориаза у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 455–463. doi: 10.15690/pf.v15i6.1983.

9. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Помазанова М.Ю., Купцова Д.Г., Козырь Я.В., Бакулев А.Л. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 531–537. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2153
10. Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 460–467. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
11. Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Нам Л.Н., Иванов Р.А. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):446-450. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2322.
12. Трухачева Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие. – Ростов-на-Дону, 2017. – 324 с.
13. Хайрутдинов ВР, Белоусова ИЭ, Самцов АВ. Иммунный патогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 2016;92(4):20-26. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-20-26.
14. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математикостатистическая обработка данных медицинских исследований. ВМедА. 2011.
15. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010 Jan;44(1):e20-2. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181a745e7.
16. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production

of interleukin-17. J Biol Chem. 2003 Jan 17;278(3):1910-4. doi: 10.1074/jbc.M207577200.

17. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-α antibody for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003574.
18. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, et al. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:979–982.
19. Augustin M., Kruger K., Radtke M.A. et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. Dermatology2008; 216(4): 366—372.
20. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Jul;79 Suppl 7:S10-7. doi: 10.4103/0378-6323.115506.
21. Baker D, Hadjicharalambous C, Gnanapavan S, Giovannoni G. Can rheumatologists stop causing demyelinating disease? Mult Scler Relat Disord. 2021 Aug;53:103057. doi: 10.1016/j.msard.2021.103057.
22. Benezeder, Theresa, and Peter Wolf. "Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease)." Seminars in immunopathology vol. 41,6 (2019): 633-644. doi:10.1007/s00281-019-00766-z.
23. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol. 2011;20(4):303–307.doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
24. Branisteanu, D. E., Georgescu, S., Serban, I. L., Pinzariu, A. C., Boda, D., Maranduca, M. A., Glod, M., Branisteanu, C. I., Bilibau, R., Dimitriu, A., Nicolescu, A. C., Branisteanu, D. C."Management of psoriasis in children (Review)". Experimental and Therapeutic Medicine 22, no. 6 (2021): 1429. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10864.
25. Cai J, Cui L, Wang Y, Li Y, Zhang X, Shi Y. Cardiometabolic Comorbidities in Patients With Psoriasis: Focusing on Risk, Biological Therapy, and

Pathogenesis. Front Pharmacol. 2021 Nov 4;12:774808. doi: 10.3389/fphar.2021.774808.

26. Caiazzo G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, Balato A. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. Front Immunol. 2018 Aug 13;9:1668. doi: 10.3389/fimmu.2018.01668.
27. Cannizzaro MV, Franceschini C, Esposito M. Hepatitis B reactivation in psoriasis patients treated with anti-TNF agents: prevention and management. Psoriasis (Auckl). 2017;7:35-40. https://doi.org/10.2147/PTT.S108209.
28. Carvalho AV, Romiti R, Souza CD, Paschoal RS, Milman LM. Psoriasis comorbidities: complications and benefits of immunobiological treatment. An Bras Dermatol. 2016 Nov-Dec;91(6):781-789. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165080.
29. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. J Immunol. 2014 Apr 1;192(7):3111-20. doi: 10.4049/jimmunol.1302313.
30. Cheuk S., Wikén M., Blomqvist L., Nylén S., Talme T., Ståhle M., Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. J. Immunol. 2014;192:3111–3120. doi: 10.4049/jimmunol.1302313.
31. Chovatiya R, Silverberg JI. Pathophysiology of Atopic Dermatitis and Psoriasis: Implications for Management in Children. Children (Basel). 2019;6(10):108. Published 2019 Oct 4. doi:10.3390/children6100108.
32. Clark R.A., Chong B., Mirchandani N., Brinster N.K., Yamanaka K., Dowgiert R.K., Kupper T.S. The Vast Majority of CLA+ T Cells Are Resident in Normal Skin. J. Immunol. 2006;176:4431–4439. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4431.
33. Cordoro K.M., Hitraya-Low M., Taravati K., Sandoval P.M., Kim E., Sugarman J., Pauli M.L., Liao W., Rosenblum M.D. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult

psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2017;77:417–424. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.017.

34. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, Guo C, Dellavalle R, Grada A, Wong P, La Vecchia C, Tam LS, Cooper KD, Naghavi M. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 16;8:743180. doi: 10.3389/fmed.2021.743180.
35. Davidson L, van den Reek JM, van Hunsel F, de Jong EM, Kullberg BJ. Global Risk of Bacterial Skin Infections and Herpesviridae Infections with Ustekinumab, Secukinumab, and Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors: Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions from the World Health Organization Pharmacovigilance Center. Acta Derm Venereol [Internet]. 2022 Feb. 11 [cited 2023 Apr. 9];102:adv00648.
36. Deng, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 50(3), 377–389. doi:10.1007/s12016-016-8535-x.
37. Di Lernia V, Macca L, Peterle L, Ingrasciotta Y, Trifirò G, Guarneri C. Efficacy of Systemic Biologic Drugs in Pediatric Psoriasis: Evidence From Five Selected Randomized Clinical Trials. Front Pharmacol. 2022 Apr 5;13:847308. doi: 10.3389/fphar.2022.847308.
38. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014 Aug 1;4(8):a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354.
39. Di Meglio, Paola et al. “Psoriasis.” Cold Spring Harbor perspectives in medicine vol. 4,8 a015354. 1 Aug. 2014, doi:10.1101/cshperspect.a015354.
40. Diak P, Siegel J, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2517-24. doi: 10.1002/art.27511.

41. Dogra S, Kumar B. Epidemiology of skin diseases in school children: a study from northern India. Pediatr Dermatol. 2003 Nov-Dec;20(6):470-3. doi: 10.1111/j.1525-1470.2003.20602.x.
42. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Aug;34(8):1695-1706. doi: 10.1111/jdv.16273.
43. Eissing L, Rustenbach SJ, Krensel M, Zander N, Spehr C, Radtke MA, Naldi L, Augustin M. Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Jul;30(7):1100-6. doi: 10.1111/jdv.13634.
44. Elvina M. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. 2020 - 1(5) OAJBS.ID.000147.
45. Eoin Keating, MD, et al, De novo Anti-TNF-α-induced Congestive Heart Failure in a Patient With Turner Syndrome and Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Diseases, Volume 26, Issue 12, December 2020, Pages e161–e162.
46. Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TE, Nuij VJ, van der Woude CJ, et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017 Oct;23(10):1783–9.
47. Eshwar V, Kamath A, Shastry R, Shenoy AK, Kamath P. A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Nov 7;15(11):1365. doi: 10.3390/ph15111365.
48. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2015 Sep-Oct;19(5):450-6. doi: 10.1177/1203475415586332.
49. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157(4):238-244.
50. Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. J Dermatol Sci. 2013 Oct;72(1):3-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.028.

51. Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, Shimauchi T, Ito T, Aoshima M, Otobe E, Hashizume H, Yagi H, Tokura Y. Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis. J Invest Dermatol. 2020 Oct;140(10):2073-2076.e6. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.024.
52. Gallais Sérézal, I., Hoffer, E., Ignatov, B., Martini, E., Zitti, B., Ehrström, M., & Eidsmo, L. (2018). A skewed pool of resident T cells triggers psoriasis-associated tissue responses in never-lesional psoriasis skin. Journal of Allergy and Clinical Immunology. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.048.
53. Garber C, Creighton-Smith M, Sorensen EP, Dumont N, Gottlieb AB. Systemic treatment of recalcitrant pediatric psoriasis: A case series and literature review. JDrugsDermatol. 2015;14:881–886.
54. 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.
55. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigian DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of ustekinumab on vascular inflammation in psoriasis (the VIP-U trial). J Invest Dermatol. 2020;140(1):85-93 e2.
56. Gerova VA, Stoynov SG, Katsarov DS, Svinarov DA. Increased intes- tinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. World J Gastroenterol. 2011;17(17):2211–2215.
57. Giretzlehner M, Ganitzer I, Haller H. Technical and Medical Aspects of Burn Size Assessment and Documentation. Medicina. 2021; 57(3):242. https://doi.org/10.3390/medicina57030242.
58. Gisondi, P., Bellinato, F., Girolomoni, G., & Albanesi, C. (2020). Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. FrontiersinPharmacology, 11. doi:10.3389/fphar.2020.00117.
59. Golhen K, Winskill C, Theiler M, Buettcher M, Yeh YH, Zhang N, Welzel T, Pfister M. Understanding efficacy-safety balance of biologics in moderate-to-

severe pediatric psoriasis. Front Med (Lausanne). 2022 Sep 26;9:944208. doi: 10.3389/fmed.2022.944208.

60. Gondo GC, Koons S, Metcalf C, Bell SJ, Mehta NN. Viewing Psoriasis as a Systemic Disease for Better Health Outcomes. JID Innov. 2021 Mar 4;1(2):100007.
61. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. Arch Dermatol. 2005;141:82–4.
62. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. J Dermatolog Treat. 2008;19(1):5-21. doi: 10.1080/09546630701364768.
63. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):649-57.
64. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370(9583):263–271.
65. Grjibovski AM, Olsen AO, Magnus P, Harris JR. Psoriasis in Norwegian twins: contribu- tion of genetic and environmental effects. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Nov; 21(10):1337–43.
66. Gunter NV, Yap BJM, Chua CLL, Yap WH. Combining Understanding of Immunological Mechanisms and Genetic Variants Toward Development of Personalized Medicine for Psoriasis Patients. FrontGenet. 2019 May 3;10:395. doi: 10.3389/fgene.2019.00395.
67. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. Gastroenterology. 2002;122(7):1987–2000.
68. Hawkes, J. E., Chan, T. C., & Krueger, J. G. (2017). Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 140(3), 645–653. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.004.

69. J. M. Weinberg, M. Lebwohl (eds.), Advances in Psoriasis, https://doi.org/10.1007/978-3-030-54859-9_25.
70. Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. Int J Dermatol. 2016 Mar;55(3):296-302. doi: 10.1111/ijd.12879.
71. Ju, Jingyi et al. "Crohn's disease exacerbated by IL-17 inhibitors in patients with psoriasis: a case report." BMC gastroenterology vol. 20,1 340. 15 Oct. 2020, doi:10.1186/s12876-020-01474-x.
72. Kalb RE, Fiorentino DF et. al Risk of Serious Infection with Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
73. Kang BY, O'Haver J, Andrews ID. Pediatric Psoriasis Comorbidities: Screening Recommendations for the Primary Care Provider. J Pediatr Health Care. 2021 May-Jun;35(3):337-350. doi: 10.1016/j.pedhc.2020.12.006.
74. Kara T, Topkarcı Z, Yılmaz S, Akaltun İ, Erdoğan B. Pediatric patients with psoriasis and psychiatric disorders: premorbidity and comorbidity in a case-control study. J Dermatolog Treat. 2019 Mar;30(2):129-134. doi: 10.1080/09546634.2018.1476653.
75. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. Int J Dermatol. 2019 Jun;58(6):649-658. doi: 10.1111/ijd.14246.
76. Kellen, Roselyn et al. "Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents." Pediatric health, medicine and therapeutics vol. 7 109-120. 19 Sep. 2016, doi:10.2147/PHMT.S75836.
77. Kim J.C., Kim S.M., Soh B.W., Lee E.S. Comparison of Cytokine Expression in Paediatric and Adult Psoriatic Skin. Acta Derm. Venereol. 2020;100:adv00058. doi: 10.2340/00015555-3396.

78. Kim, Hye One et al. “Pediatric Psoriasis: From New Insights into Pathogenesis to Updates on Treatment.” Biomedicines vol. 9,8 940. 2 Aug. 2021, doi:10.3390/biomedicines9080940.
79. Kishimoto, M., Komine, M., et al. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real- world setting in Japan. The Journal of Dermatology, 2019. doi:10.1111/1346-8138.15146.
80. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, et al. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Int J Dermatol. 2004;43(9):654–8.
81. Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, Youn JI. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. J Dermatol. 2012;39:260–4.
82. Landells I, Marano C, Hsu MC et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 594–603.
83. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. J Am Acad Dermatol. 2004 Oct;51(4):563-9. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.012.
84. Lanna C, Mancini M, Gaziano R, et al. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. Cell Cycle. 2019;18(20):2581-2589. doi:10.1080/15384101.2019.1653099.
85. Laura C. Coates, Nadia Corp, Danielle A. van der Windt, Denis O'Sullivan, Enrique R. Soriano and Arthur Kavanaugh GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 Update. The Journal of Rheumatology March 2022, jrheum.211331
86. Lee E, Trepicchio WL, et. al Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp Med. 2004 Jan 5;199(1):125-30. doi: 10.1084/jem.20030451.

87. Lezcano Carduz VP, Mingo Botín D, Durán Poveda SP. Squamous Cell Neoplasm of the Ocular Surface in a Patient With Psoriasis Treated With Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors. Cornea. 2015 Jul;34(7):833-4. doi: 10.1097/ICO.0000000000000465.
88. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7): 1200–5.
89. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management. J Psoriasis Psoriatic Arthritis. 2019 Apr;4(2):70-80. doi: 10.1177/2475530318810851.
90. Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. Sci Rep. 2018 Oct 30;8(1):16068. doi: 10.1038/s41598-018-34293-y.
91. Lin, Andrew M et al. "Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis." Journalofimmunology (Baltimore, Md.: 1950) vol. 187,1 (2011): 490-500. doi:10.4049/jimmunol.1100123.
92. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, Ascolani M, Scarozza P, Chiricozzi A, et al. Psoriasis Phe- notype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. J Crohn's Colitis. 2015 Sep;9(9):699–707.
93. LR Braathen, G Botten, T Bjerkedak. Prevalence of psoriasis in Norway. Acta Derm Venereol (Stockh), 142 (1989), pp. 5-8.
94. Lund C, Browder N. The estimation of areas of burns. Surg Gynecol Obstet. - 1944. - 79. - P. 352 - 358.
95. Magnolo N, et al. A phase III open-label, randomized multicenter study to evaluate efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: 24-week results. JAmAcadDermatol. 2021:S0190–9622(21)02509-3. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.066.
96. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. Semin Immunopathol. 2016;38(1):11-27. doi:10.1007/s00281-015-0539-8.

97. Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, et al. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor α and interferon gamma. J Cell Sci. 2000;113(Pt 11):2085–2090.
98. Mankia S, Peters JE, Kang S, Moore S, Ehrenstein MR. Tuberculosis and anti-TNF treatment: experience of a central London hospital. Clin Rheumatol. 2011 Mar;30(3):399-401. doi: 10.1007/s10067-010-1605-1.
99. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):400-408. doi:10.1136/ard.2009.117762.
100. Marks R., Barton S., Shuttleworth D., Finlay A.Y. Assessment of diseases progress in psoriasis. Arch Dermatol 1989; 125: 235—240.
101. Matos, Tiago R et al. "Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing αβ T cell clones." The Journal of clinical investigation vol. 127,11 (2017): 4031-4041. doi:10.1172/JCI93396.
102. McCroskery P, Wallace CA, et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. Pediatr Rheumatol Online J. 2010 Jun 14;8:18. doi: 10.1186/1546-0096-8-18.
103. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, Mac- Donald JK, Feagan BG. Methotrexate for in- duction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug;(8):CD003459.
104. Montes de Oca Pedrosa A, Oakley A, Rogers J, Rangaitaha Epiha M. PASI vs PO-PASI: Patient-Oriented PASI (PO-PASI) is comparable to clinician score PASI [published online ahead of print, 2021 Nov 10]. Australas J Dermatol. 2021;10.1111/ajd.13738. doi:10.1111/ajd.13738.
105. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. ArchDermatolRes 2011; 303: 1–10.
106. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? Exp Dermatol. 2014 Oct;23(10):705-9. doi: 10.1111/exd.12437.

107. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. Front Immunol. 2018 Nov 28;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746.

108. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. J Dermatolog Treat. 2018 Aug;29(5):460-466. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393.

109. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. JAMADermatol. 2017; 153(7):698–704. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0499.

110. 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.

111. Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. Pediatr Dermatol. 2019;36(3):290–297. doi: 10.1111/pde.13772.

112. Paller, A. S., Siegfried, E. C., et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016;74(2), 280–287.e3. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.056.

113. 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.

114. Papp, K., Thaçi, D., et. al Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet, 2017. 390(10089), 40–49. doi:10.1016/s0140-6736(17)31189-3.

115. Phan, C., Beauchet, A., et al. Biological treatments for paediatric psoriasis (BiPe): A retrospective observational study on biological drug survival in daily

practice in childhood psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019. doi:10.1111/jdv.15579.

116. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. BrJDermatol. 2020;183(4):664–672. doi: 10.1111/bjd.19018.

117. Praveenkumar U, Ganguly S, Ray L, Nanda SK, Kuruvila S. Prevalence of Metabolic Syndrome in Psoriasis Patients and its Relation to Disease Duration: A Hospital Based Case-Control Study. J Clin Diagn Res. 2016 Feb;10(2):WC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/17791.7218.

118. Pugliese D., Daperno M., Fiorino G. et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: an IG-IBD study. Dig. Liver Dis. 2019. Vol. 51. № 7. P. 972–977.

119. Rapp, SR, Feldman, SR, Exum, ML, Fleischer, AB Jr, and Reboussin, DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999; 41: 401–407.

120. Raychaudhuri SP, Gross J. Comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. Pediatr Dermatol. 2000;17:174–8.

121. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1475. Published 2019 Mar 23. doi:10.3390/ijms20061475.

122. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. Ther Adv Chronic Dis. 2018;9(8):147-158. doi:10.1177/2040622318772705.

123. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005 Aug;44(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/keh658.

124. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. FrontImmunol. 2019;10:1764. Published 2019 Jul 26. doi:10.3389/fimmu.2019.01764.

125. Stefanaki C, Lagogianni E, Kontochristopoulos G, et al. Psoriasis in children: a retrospective analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(4):417–21.

126. Stoll ML, Punaro M: Psoriatic juvenile idiopatic arthritis: a tale of two subgroups. Curr Opin Rheumatol 2011; 23: 437-43.

127. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA: Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. Arthritis Rheum 2006; 54: 3564-72.

128. Strober B.E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J.J., Gordon K.B., Gottlieb A.B., Kavanaugh A.F., Korman N.J., Krueger G.G., Leonardi C.L. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. DermatolTher (Heidelb). 2012 Dec; 2 (1):1.

129. Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Lowes MA, Krueger JG. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. J Invest Dermatol. 2011 Feb;131(2):391-400. doi: 10.1038/jid.2010.280.

130. Summers deLuca L, Gommerman JL. Fine-tuning of dendritic cell biology by the TNF superfamily. Nat Rev Immunol. 2012 Apr 10;12(5):339-51. doi: 10.1038/nri3193.

131. Sun HY, Phan K, Paller AS, Sebaratnam DF. Biologics for pediatric psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Dermatol. 2022 Jan;39(1):42-48. doi: 10.1111/pde.14870.

132. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. ArthritisRheum. 2006; 54: 2665–73.

133. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit KH. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2010;62(6):979–87.

134. Tollefson MM, Van Houten HK, Asanta D, Yao X, Maradit Kremers H. Association of psoriasis with comorbidity development in children with psoriasis. JAMA Dermatol. 2018;154:286-292.

135. Torrelo A. The use of biologics for childhood psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Oct;33(10):1816. doi: 10.1111/jdv.15855. PMID: 31617632.

136. van Puijenbroek E.P., Bate A., Leufkens H.G.M., Lindquist M., Orre R., Egberts A.C.G. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2002;11:3–10. doi: 10.1002/pds.668.

137. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut. 2007 Sep;56(9):1226-31.

138. Vu TT, Koguchi-Yoshioka H, Watanabe R. Skin-Resident Memory T Cells: Pathogenesis and Implication for the Treatment of Psoriasis. J Clin Med. 2021 Aug 26;10(17):3822. doi: 10.3390/jcm10173822.

139. Warren, R. B., Smith, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). Journal of Investigative Dermatology, 2015;135(11), 2632–2640. doi:10.1038/jid.2015.208.

140. Wils P., Bouhnik Y., Michetti P. et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 14. № 2. P. 242–250.e1–2.

141. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor

necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):81-90.

142. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. ArchDermatol. 2012 Nov;148(11):1244-50.

143. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, et al. BADBIR Study Group. Drug survival of adalimumab, ustekinumab, and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) [published online March 2, 2020. Br J Dermatol. doi: 10.1111/bjd.18981.

144. Zhang L., Li Y., Yang X., Wei J., Zhou S., Zhao Z., Cheng J., Duan H., Jia T., Lei Q., et al. Characterization of Th17 and FoxP3(+) Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients. Scand. J. Immunol. 2016;83:174–180. doi: 10.1111/sji.12404.

145. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, et al. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han. Int J Dermatol. 2002;41(10):663–9.

146. Zorlu, O., Bülbül Başkan, E., et al. Predictors of drug survival of biologic therapies in psoriasis patients. JournalofDermatologicalTreatment. 2020;1–17. doi:10.1080/09546634.2020.1763240.