

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 2</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 2</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

## Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Псориаз — это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое может развиваться в любом возрасте человека. Примерно 20–30% пациентов сообщают о возникновении первых высыпаний в период до 18 лет жизни. Одним из коморбидных состояний псориаза является псориатический артрит. Его признаки могут варьировать от легких до крайне деструктивных форм. Боль в суставах, скованность и отек являются наиболее распространенными симптомами. Раннее начало лечения псориатического артрита позволяет контролировать повреждение суставов, которое обычно происходит в течение первых 2 лет заболевания. Среднетяжелое и тяжелое течение псориаза и псориатического артрита может потребовать системной терапии, однако данных об эффективности и токсичности системных агентов в детской популяции не много. В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности этанерцепта при псориатическом артрите в детском возрасте.

**Ключевые слова:** дети, псориаз, псориатический артрит, этанерцепт

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 444–451. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2146

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи, в 20–30% случаев манифестирующее в возрасте до 18 лет [1]. Распространенность патологии в раз-

ных странах варьирует в пределах от 0,5 до 3,8% [2]. При этом в период между 1970 и 2000 гг. заболеваемость детским псориазом увеличилась более чем вдвое [3]. На долю детей приходится приблизительно 0,7% всех

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 2</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 2</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Marina U. Pomazanova<sup>1, 5</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

## Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood

Psoriasis is chronic inflammatory skin disease that can develop at any age. Approximately 20–30% of all patients report about first rashes before the age of 18. Psoriatic arthritis is one of psoriasis comorbid conditions. Its signs can range from mild to extremely severe destructive forms. Arthralgia, joint stiffness and swelling are the most common symptoms. Early psoriatic arthritis treatment onset allows to control joint damage which usually occurs during the first 2 years of the disease. The moderate and severe course of psoriasis and psoriatic arthritis may require systemic therapy, however, there is not much data on the efficacy and toxicity of systemic agents in the pediatric practice. This article provides the review of studies on etanercept efficacy and safety in children with psoriatic arthritis.

**Key words:** children, psoriasis, psoriatic arthritis, etanercept

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Kuptsova Daria G., Pomazanova Marina U. Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 444–451. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2146

случаев псориаза, и она возрастает с 0,12% в возрасте 1 года до 1,2% в возрасте 18 лет [3]. Как и у взрослых, у детей наиболее распространенной формой заболевания является хронический бляшечный псориаз, который составляет 30–60% всех зарегистрированных случаев болезни [4]. В дебюте заболевания как у детей, так и у взрослых обычно поражается волосистая часть головы и лицо. Вместе с тем у детей чаще, чем у взрослых, диагностируют инверсный псориаз, затрагивающий область половых органов [4].

### ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориаз считается системным воспалительным заболеванием, патогенез которого опосредован Т-клетками и высоким содержанием провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию ряда коморбидных заболеваний [5], одним из которых является псориатический артрит (ПсА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов из группы серонегативных спондилоартритов [6]. Его симптомы могут варьировать от легких до крайне деструктивных форм. Боль в суставах, скованность и отек являются наиболее распространенными признаками ПсА [7]. Как и в случае с другими заболеваниями, протекающими с артритом, раннее начало лечения ПсА позволяет контролировать повреждение суставов, которое обычно происходит в течение первых 2 лет развития болезни [8].

Распространенность ПсА, по разным оценкам, составляет от 6 до 42% среди пациентов с бляшечным псориазом [9]. Примерно у 70% больных старше 18 лет симптомы ПсА предшествуют возникновению кожных проявлений псориаза [10]. В отличие от взрослых, в детском возрасте артрит предшествует кожным проявлениям псориаза примерно у 1/2 детей с ПсА [11]. В отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей (Москва) в 2014–2020 гг. было проведено обследование и лечение 1496 пациентов детского возраста с псориазом (здесь и далее в тексте представлены неопубликованные данные). Диагноз ПсА установлен у 188 (12,6%) детей, из них дебюту кожного синдрома артрит предшествовал у 73 (38,8%) пациентов. При этом ПсА диагностировали одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек — в 91 (48,4%) и 97 (51,6%) случаях соответственно.

Подобно ПсА у взрослых, клиническая картина при ювенильном ПсА отличается высокой гетерогенностью [12]. Так, поражение ногтей и дактилит отмечаются у 50% пациентов детского возраста, энтезит — у 27% [12]. От 40 до 88% детей с ПсА имеют поражения одного или нескольких суставов, а развитие аксиальной спондилоартропатии затрагивает 10–40% пациентов [13]. М. Stoll и соавт. описали два пика заболеваемости ПсА в детском возрасте: первый — у детей младшего возраста (1–2 года), второй — в раннем подростковом периоде (8–12 лет). У девочек в возрасте до 5 лет чаще диагностировали дактилит и поражение мелких суставов с антителами к ядерным антигенам, у более старших детей — персистирующий олигоартрит, спондилит и энтезит [12]. Согласно нашим данным, отмечено два пика дебюта заболевания: в период младшего (6–9 лет) и старшего (15–17 лет) школьного возраста.

J. M. Moll и V. Wright определили 5 подтипов ПсА [14]:

- моно- или олигоартрит;
- полиартрит;
- ПсА с поражением дистальных межфаланговых суставов;
- псориатический спондилит и/или сакроилеит;
- мутилирующий артрит.

Возможна любая комбинация признаков заболевания: периферический артрит (моно-, олиго- или полиартикулярный с или без вовлечения дистальных межфаланговых суставов), энтезит, дактилит, спондилит и/или сакроилеит, а также поражение ногтей [15]. Периферический артрит (олиго- или полиартикулярный) является наиболее распространенным признаком заболевания (рис. 1, 2), тогда как мутилирующий артрит считается относительно редким.

### Аксиальная спондилоартропатия

Среди пациентов с псориатическим спондилитом в возрасте до 10 лет раннее начало заболевания связано с HLA-B27, отягощенным семейным анамнезом по ПсА, энтезитом и изолированным осевым поражением (без периферического артрита). Позднее начало спондилита ассоциировано с полиартритом и отсутствием боли в спине [16].

Псориатический спондилит в изученной нами выборке наблюдался у 7–32% пациентов с ПсА и мог протекать бессимптомно (рис. 3, 4) [17]. Среди пациентов с ПсА из числа госпитализированных в НМИЦ здоровья детей частота спондилита составила 29,3% ( $n = 55$ ).

### Энтезит

Считается, что энтезит развивается примерно у 1/2 пациентов с ПсА (рис. 5) [18]. Согласно нашим данным, спондилит был диагностирован у 26% пациентов ( $n = 49$ ). Энтезит чаще проявляется на нижних конечностях, с поражением ахилловых сухожилий и подошвенной фасции [19]. Диагностика воспаления сухожилия часто основывается на субъективных оценках, даже если используют стандартизированные методы исследования.

**Рис. 1.** Пациент А., 7 лет. Периферический ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант

**Fig. 1.** Patient A., 7 years. Peripheral juvenile psoriatic arthritis, polyarticular form



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 2.** Пациент Б., 8 лет. Периферический ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант  
**Fig. 2.** Patient B. 8 years. Peripheral juvenile psoriatic arthritis, polyarticular form



*Примечание.* МРТ-картина умеренного синовита с неравномерным разрастанием синовиальной оболочки (отмечено стрелками) правых лучезапястного, межзапястных, запястно-пястных суставов, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых сочленений II и III пальцев; теносиновита сгибателей III пальца, лучевых разгибателей запястья и разгибателей пальцев кисти.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

*Note.* MRI scans of moderate synovitis with irregular proliferation of synovial membrane (shown with arrows) in right radiocarpal, intercarpal, carpometacarpal joints, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints of II and III fingers; tendinous synovitis of III finger flexor, radial extensors of the wrist and extensor digitorum.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

При этом болезненность часто не соответствует выраженности воспаления, определяемой при УЗИ или других методах визуализации [20]. Проведение УЗИ и МРТ связок у детей с псориазом позволяет значительно повысить точность диагностики энтезита [21].

**Рис. 3.** Пациент С., 15 лет. Ювенильный псориатический анкилозирующий спондилоартрит  
**Fig. 3.** Patient S., 15 years. Juvenile psoriatic ankylosing spondyloarthritis



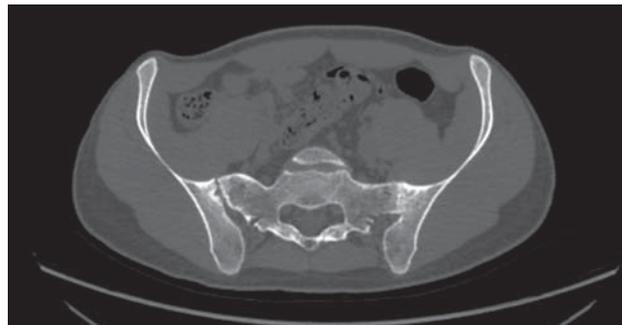
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

### Дактилит

Дактилит — одно из распространенных проявлений ПсА, наблюдающееся примерно у 40% пациентов как на нижних, так и на верхних конечностях [22]. Примерно у половины пациентов с дактилитом регистрируют поражения более чем одного пальца [19]. Среди пациентов, обследованных нами, дактилит был диагностирован у 72 (38%) человек (рис. 6, 7). По данным МРТ дактилит — это отек мягких тканей в сочетании с синовитом и теносиновитом [23].

**Рис. 4.** Пациент С., 15 лет. КТ-картина ювенильного псориатического анкилозирующего спондилоартрита (2-я стадия активности, рентгенологическая стадия 2, функциональный класс 2)

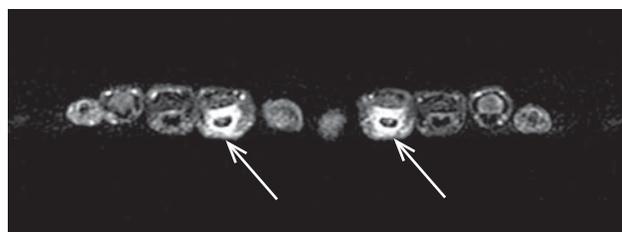
**Fig. 4.** Patient S., 15 years. CT scans of juvenile psoriatic ankylosing spondyloarthritis (2nd stage of activity, 2nd radiological stage, 2nd functional class)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 5.** Пациент М., 12 лет. Синовит у ребенка с распространенным псориазом

**Fig. 5.** Patient M., 12 years. Synovitis in the child with extensive psoriasis



*Примечание.* МРТ-картина синовита с неравномерным разрастанием синовиальной оболочки (отмечено стрелками) пястно-фалангового и дистального межфалангового суставов II пальца правой кисти с теносиновитом его сгибателей и перифокальным отеком мягких тканей.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

*Note.* MRI scans of synovitis with irregular proliferation of synovial membrane (shown with arrows) in metacarpophalangeal and distal interphalangeal joint of II finger on right hand with tendinous synovitis of its extensors and perifocal soft tissues edema.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 6.** Пациентка Д., 10 лет. Клиническая картина псориатического дактилита

**Fig. 6.** Patient D., 10 years. Clinical picture of psoriatic dactylitis



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 7.** Пациентка Д., 10 лет. Псориазический дактилит  
**Fig. 7.** Patient D., 10 years. Psoriatic dactylitis



*Примечание.* МРТ-картина участков отека костной ткани средней и дистальной фаланг II пальца правой кисти с отеком перифокальных мягких тканей.  
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
*Note.* MRI scans of bone tissue swelling sites on middle and distal phalanges of II finger on right hand with perifocal soft tissues edema.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

Рентгенологические признаки дактилита включали усиление сигнала на сухожилиях и отсутствие синовита и теносиновита [24], а гистологически наблюдалось повышение васкуляризации соединительной ткани и фибромиксоидное расширение фиброзной ткани с периваскулярным лимфоцитарным воспалением.

### Поражение ногтей

Псориаз ногтей отличается наличие «симптома наперстка», лейконихии, онихолизиса, онихомадезиса, трахионихии, паронихии, онихогрифоза (рис. 8, 9) [25]. Псориаз ногтей является довольно болезненным состоянием и может привести к снижению работоспособности и качества жизни

пациента [25]. Распространенность различных поражений ногтей среди больных с ПсА составляет от 41 до 93% [26], причем поражение ногтей чаще встречается именно у пациентов с ПсА, чем у больных только с псориазом (15–50%) [26]. По данным, полученным нами в НМИЦ здоровья детей, поражение ногтей наблюдалось у 96 (51%) пациентов с ПсА. Поражения ногтей (в частности, точечные вдавления и онихолизис) были связаны с воспалением энтезиса в месте соединения сухожилия разгибателя с ногтевым ложем и часто коррелировали с вовлечением в патологический процесс дистального межфалангового сустава. По мнению S. Aydin и соавт., утолщение энтезиса сухожилия разгибателей по данным УЗИ чаще встречается у пациентов с клиническими изменениями ногтей, что также подтверждается и нашими наблюдениями [27]. Псориаз ногтей считают фактором риска развития ПсА у пациентов с псориазом, возможно, потому, что он является ранним признаком сухожильного воспаления [28].

Благодаря исследованиям в анатомии и методам визуальной диагностики учеными был внесен значительный вклад в понимание т.н. ногтевой единицы и ее прямой связи с дистальным межфаланговым суставом (рис. 10) [29].

Выделение такой взаимосвязанной структурной единицы, как суставно-энтезиально-ногтевой аппарат, позволило подчеркнуть важность воспалительных изменений энтезиса при ПсА у детей, а также помогло нам понять, почему у пациентов с ПсА, у которых обычно обнаруживают также энтезиты дистальных межфаланговых суставов, одновременно развиваются и изменения ногтевых пластин воспалительного характера [31].

**Рис. 8.** Пациент Е., 14 лет. Псориазическая эритродермия. Псориаз ногтей (онихолизис, онихомадезис, подногтевой гиперкератоз, масляные пятна, трахионихия)  
**Fig. 8.** Patient E., 14 years. Psoriatic erythroderma. Nail psoriasis (onycholysis, onychomadesis, hyperkeratosis subungualis, salmon patches, trachyonychia)



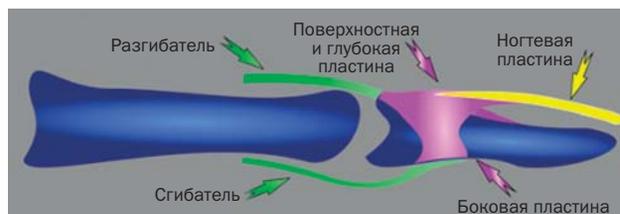
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 9.** Пациент Ф., 11 лет. Псориаз ногтей (трахионихия)  
**Fig. 9.** Patient F., 11 years. Nail psoriasis (trachyonychia)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 10.** Связи ногтевой пластины с дистальным межфаланговым суставом (адаптировано из [30])  
**Fig. 10.** Nail and distal interphalangeal joint (adapted from [30])



Источник: Jiaravuthisan M.M. и соавт., 2005.  
Source: Jiaravuthisan M.M. et al., 2005.

Ввиду отсутствия специфических комбинированных индексов оценки активности ПсА традиционно применяют методы, которые были разработаны для ревматоидного артрита либо анкилозирующего спондилита (Disease Activity Score, DAS; Simplified Disease Activity Index, SDAI), при этом они недостаточно коррек-

тно отражают клиническую картину ПсА [32]. В 1996 г. были предложены критерии ответа на лечение при ПсА — PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [32]. В настоящий момент несколько комбинированных индексов, адаптированных для ПсА, находятся в стадии разработки. В 2011 г. был опубликован комбинированный индекс оценки активности ПсА — CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), значения которого хорошо коррелируют с общей оценкой активности заболевания по мнению пациента и врача и другими показателями активности болезни [33]. CPDAI широко используют для определения степени тяжести заболевания и решения вопроса о назначении лечения [33]. Кроме того, на 3-й Всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту (2012) были представлены новые комбинированные индексы оценки активности ПсА: mCPDAI (modified Composite Psoriatic Disease Activity Index), DAPSA (Disease Activity index for PsA), PASDAS (PsA Disease Activity Score), предлагаемые к использованию при оценке степени тяжести заболевания как врачом, так и пациентом [34].

### ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Отдельные случаи умеренного течения кожных проявлений псориаза в детском возрасте зачастую купируются применением наружных средств (глюкокортикостероидов, кальципотриола). Среднетяжелое и тяжелое течение псориаза и ПсА требует проведения системной терапии, однако данных об эффективности и безопасности системных лекарственных препаратов в детской популяции не много [35, 36].

Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) [37] и GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [38], лечение «наивных» больных со среднетяжелым ПсА, которые ранее не использовали иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, преимущественно с периферическим артритом, предлагается начинать с базовых противоревматических препаратов. Вместе с тем GRAPPA рекомендует опережающую тера-

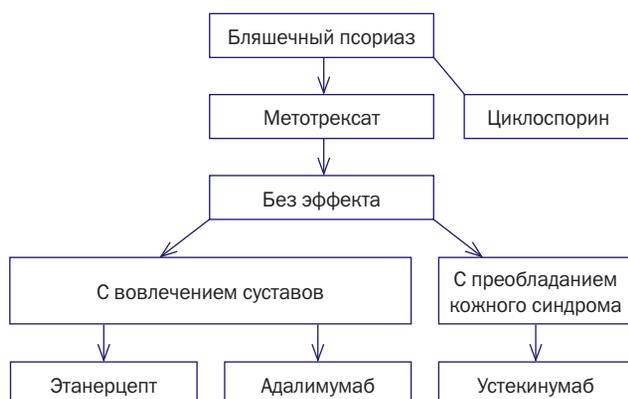
пию в зависимости от степени тяжести заболевания или наличия специфических признаков, таких как энтезит [37–39]. В качестве первого базового противоревматического препарата (при отсутствии противопоказаний) EULAR рекомендует использовать метотрексат. Эта рекомендация основана на эффективности препарата при ревматоидном артрите. Исследование TICOPA продемонстрировало эффективность терапевтической тактики ведения пациентов для достижения контроля активности заболевания, основанной на использовании в качестве базовой терапии метотрексата с последующим поэтапным усилением терапии генно-инженерными биологическими препаратами [38]. Согласно рекомендациям EULAR, коррекцию лечения необходимо осуществлять через 3 мес и 6 мес наблюдения в случае отсутствия должного клинического ответа на лечебные мероприятия [37]. Согласно рекомендациям экспертов GRAPPA, более раннее назначение биологических препаратов показано пациентам с малосимптомными формами ПсА и активным периферическим артритом, аксиальным артритом, наличием дактилитов, энтезитов, изолированным и спондилоартритом и неблагоприятным прогнозом течения заболевания с целью предупреждения ранней инвалидизации [40, 41].

Согласно российским рекомендациям, у детей со среднетяжелой или тяжелой формами псориаза в сочетании с ПсА препаратом первой линии является метотрексат, в случае его неэффективности, а также выраженности проявлений артрита, рекомендовано использовать ингибиторы TNF  $\alpha$ . При преобладании кожного синдрома рекомендовано применение устекинумаба [42, 43]. Алгоритм назначения системной терапии псориаза у детей, разработанный нами, представлен на рис. 11.

Из всех разрешенных к применению биологических препаратов наиболее изученным при псориазе у детей является этанерцепт — полностью димерный белок человека, состоящий из Fc-части человеческого IgG<sub>1</sub>, связанного с внеклеточным лигандсвязывающим доменом рецептора TNF p75 [43]. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью 264 нед этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/нед сравнивали с плацебо у 211 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени течения. Было установлено значительное преимущество этанерцепта на 12-й и 96-й нед, PASI 75 и PASI 90 от исходного уровня оставался относительно постоянным и составлял примерно от 60 до 70% и от 30 до 40% соответственно, без значительных побочных эффектов [44, 45]. Высокая эффективность и относительная безопасность этанерцепта, назначенного детям с псориазом в течение 12 нед, была показана и в 96-недельном рандомизированном контролируемом исследовании [46, 47]. Этанерцепт успешно применяли также и в лечении младенцев, детей младшего возраста и подростков с эритродермическим, генерализованным пустулезным и ладонно-подошвенным псориазом [45]. Согласно нашим данным, лечение этанерцептом 49 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет в течение 52 нед привело к значимому

Рис. 11. Алгоритм системной терапии детей с псориазом

Fig. 11. Algorithm of systemic treatment of children with psoriasis



снижению индекса PASI (в среднем с 24,5 до 6,2 балла) [48]. В другом двойном слепом исследовании [46] Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) оценивали в начале исследования, а также на 2-й, 4-й и 12-й нед. На 12-й нед участники в группе этанерцепта продемонстрировали большее снижение оценки CDLQI по сравнению с группой плацебо (медиана 67% против 16%) [46]. На 36-й нед среднее снижение CDLQI составило 63 и 59% для исходного значения в группах этанерцепта и плацебо соответственно [46].

Особого внимания заслуживают данные 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (138 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет) с интермиттирующим (предупреждающим обострение) введением этанерцепта [49, 50]. Эффективность лечения оценивали по критерию PASI 75 каждые 4 нед на протяжении 12 нед. В первом периоде исследования дети были рандомизированы 1:1 и получали в течение 12 нед 1 раз/нед плацебо или этанерцепт (0,8 мг/кг п/к, максимально — 50 мг при весе  $\geq$  62 кг). Во втором периоде все пациенты получали этанерцепт в течение 24 нед. В третьем периоде (12 нед) к концу 36-й нед наблюдения пациенты, достигшие PASI 75, были повторно рандомизированы и получали плацебо или этанерцепт до тех пор, пока сохранялся ответ на уровне PASI 75. Пациенты, у которых ответ на терапию был ниже PASI 75, были исключены из исследования. В результате было показано, что в группе этанерцепта поддерживали или восстанавливали PASI 75 в конце 12-недельного периода 52/65 (80%) пациентов. Ответ PASI 75 при каждом визите в течение 12-недельного периода наблюдения сохраняли 45/64 (70%) пациентов, получавших этанерцепт, и 35/65 (54%) пациентов в группе плацебо. Ни у одного пациента не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и инфекций, ни один пациент не был исключен из исследования из-за нежелательных явлений [49, 50].

В исследовании CLIPPER ( $n = 127$ ) была описана безопасность и эффективность этанерцепта (1 раз/нед, 0,8 мг/кг, но не более 50 мг/нед) у детей с распространенным олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным артритом или ПсА на протяжении 6 лет. Было показано, что доля пациентов, достигших неактивной стадии заболевания согласно критериям тяжести ювенильного идиопатического артрита Американской коллегии ревматологов (JIA ACR 90, JIA ACR 100 и JADAS) после первых 2 лет лечения, составила 58, 48 и 32% соответственно. После дополнительных 4 лет наблюдения доля пациентов с неактивным заболеванием (из числа оставшихся в исследовании) составила 46, 35 и 24% соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: головная боль — у 28 (22%), 5,3 на 100 пациенто-лет; артралгия — у 24 (19%), 4,6 на 100 пациенто-лет; гипертермия — у 20 (16%), 3,8 на 100 пациенто-лет. Число нежелательных явлений, исключая инфекции и реакции в месте инъекции, к концу первого года снизилось с исходных 193 до 37, а в течение 6-го года наблюдения незначительно повысилось (до 61). Был зарегистрирован один случай злокачественной опухоли (лимфома Ходжкина), не было зафиксирова-

но случаев активного туберкулеза, демиелинизирующих расстройств или случаев смерти [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПсА поражает более 40% детей с псориазом. Клиническая картина заболевания достаточно гетерогенна, развитие симптомов в детском возрасте ассоциировано с более тяжелым течением заболевания во взрослом возрасте. В связи с этим следует активно выявлять малосимптомные формы ПсА с целью своевременной инициации системного лечения и профилактики ранней инвалидизации ребенка. По результатам многочисленных исследований доказано, что этанерцепт эффективно снижает степень тяжести кожного патологического процесса, уменьшая индекс PASI, активность ПсА в детском возрасте в режиме монотерапии, а также задерживает развитие деструктивных процессов в суставах, повышает функциональную активность больных, демонстрирует хорошую переносимость и высокую безопасность.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента С. (рис. 3) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию фотографии, представленной на рисунке, в медицинском журнале (дата подписания 20.04.2020). Фотографии остальных пациентов обезличены.

## INFORMED CONSENT

Patient S. mother (Fig. 3) has signed written voluntary informed consent on publication of the photo presented on the figure, in medical journal (signed on 20.04.2020). Other patients' photos are impersonalized.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена и опубликована при финансовой поддержке компании Pfizer.

## FINANCING SOURCE

The article has been supported by Pfizer.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas. Libriderm.

**А. И. Материкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Biderma. Libriderm.

**Э. Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Biderma. Libriderm.

**В. В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Biderma. Libriderm.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas. Libriderm.

**Alexander I. Materikin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma. Libriderm.

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma. Libriderm.

**Roman V. Epishev** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma. Libriderm.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

**А. И. Материкин**

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

**Э. Т. Амбарчян**

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

**Л. А. Опрятин**

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**Д. Г. Купцова**

<https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther*. 2009;22(1):34–39. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01214.x.
2. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–987. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029.
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke M, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
4. Круглова Л.С., Тамразова О.Б., Иванов Р.А. Псориаз в детском возрасте: клиническое течение и тактика ведения // *Журнал Международной Медицины. Педиатрия/Неонатология*. — 2019. — Т. 2. — № 36. — С. 19–25. [Kruglova LS, Tamrazova OB, Ivanov RA. Psoriasis in childhood: clinical course and management tactics. *Journal of International Medicine. Pediatrics/Neonatology*. 2019; 2(36):19–25. (In Russ).]
5. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):677–687. doi: 10.1038/jid.2010.340.
6. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(9):531–442. doi: 10.1038/nrrheum.2014.106.
7. Mayo Clinic. *Psoriatic Arthritis — Symptoms and Causes*. 2016. Available online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/symptoms-causes/syc-20354076>. Accessed on December 12, 2017.
8. Lindqvist URC, Alenius G-M, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register — 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(4):668–673.
9. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14–17. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
10. Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):634–641. doi: 10.1038/nrrheum.2009.210.
11. Nigrovic P. Juvenile psoriatic arthritis: bathwater or baby? *J Rheumatol*. 2009;36(9):1861–1863. doi: 10.3899/jrheum.090510.
12. Stoll M, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):437–443. doi: 10.1097/BOR.0b013e328348b278.
13. Flato B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: long term outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(3):642–650. doi: 10.3899/jrheum.080543.
14. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
15. Eder L, Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):316. doi: 10.1007/s11926-013-0316-4.
16. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1409–1414. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x.
17. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
18. McGonagle D, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology*. 2012;225(2):100–109. doi: 10.1159/000341536.
19. Sakkas L, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):325–334. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005.
20. Weiss PF, Chauvin NA, Klink AJ, et al. Detection of enthesitis in children with enthesitis-related arthritis: dolorimetry compared to ultrasonography. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):218–227. doi: 10.1002/art.38197.
21. Coates L, Hodgson R, Conaghan P, Freeston J. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):805–822. doi: 10.1016/j.berh.2012.09.004.
22. Gladman D, Ziouza O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1357–1359. doi: 10.3899/jrheum.130163.
23. Healy P, Groves C, Chandramohan M, Helliwell P. MRI changes in psoriatic dactylitis—extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(1):92–95. doi: 10.1093/rheumatology/kem315.
24. Tuttle KS, Vargas SO, Callahan MJ, et al. Enthesitis as a component of dactylitis in psoriatic juvenile idiopathic arthritis: histology of an established clinical entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:7. doi: 10.1186/s12969-015-0003-2.
25. Love T, Gudjonsson J, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis — results from the cross-sectional

- Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1441–1444. doi: 10.3899/jrheum.111298.
26. Love T, Gudbjornsson B, Gudjonsson J, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. *J Rheumatol.* 2007;34(10):2082–2088.
27. Aydin S, Castillo-Gallego C, Ash Z, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology.* 2012;225(3):231–235. doi: 10.1159/000343607.
28. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский Алфавит. Дерматология.* — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 25–28. [Kruglova LS, Hotko AA, Petriy MA. Early prescription of genetically engineered biological therapy for patients with psoriasis. *Medical Alphabet. Dermatology.* 2019;1(7):25–28. (In Russ).]
29. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis — a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):253–256. doi: 10.1093/rheumatology/kel214.
30. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073.
31. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171:1123–1128. doi: 10.1111/bjd.13272.
32. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2013–2020. doi: 10.1002/art.1780391210.
33. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272–277. doi: 10.1136/ard.2010.129379.
34. Helliwell P, FitzGerald O, Pedersen R, et al. Comparison of composite disease activity scores in psoriatic arthritis. In: 3th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012 “Psoriasis — a global health challenge”, June 27 — July 1, 2012, Stockholm, Sweden. Abstr. pp. 4–5; P009.
35. Di Lernia V, Guarneri C, Stingeni L, et al. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(3):217–219. doi: 10.1080/09546634.2017.1364692.
36. Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis — efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):9–16. doi: 10.1080/14740338.2018.1391787.
37. Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490–498. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466.
38. Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2273–2276. doi: 10.3899/jrheum.140875.
39. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 1):i37–i46. doi: 10.1093/rheumatology/kez383.
40. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10012):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
41. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):743–750. doi: 10.1038/nrrheum.2016.183.
42. Оказание медицинской помощи детям с псориазом / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.Н. Мурашкина — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 64 с. [Okazanie meditsinskoj pomoshchi detyam s psoriazom. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, eds. Moscow: PEDIATR; 2016. 64 p. (In Russ).]
43. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2017. — № 6. — С. 100–107. [Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, Ambarchian ET, Materikin AI. Systemic psoriasis treatment at an early age (part II): issues of biological therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;(6):100–107. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107.
44. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a Randomized, Controlled Phase 3 Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1112–1124. doi: 10.1002/art.40851.
45. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, 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.e1–3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
46. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):64–70. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.060.
47. Paller A, Pariser D, Siegfried E, Kricorian G. Safety and efficacy of etanercept treatment in children and adolescents with plaque psoriasis: 96-week results of open-label extension study. Conference: 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, AAD Miami, FL United States. Conference Start: 20100305 Conference End: 20100309. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3 Suppl 1):AB11.
48. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF $\alpha$  и IL12/23 в терапии псориаза у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 455–463. [Murashkin NN, Ambarchian ET. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF $\alpha$  and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2018;15(6):455–463. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i6.1983.
49. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl):105–111. doi: 10.1016/mjd.2003.554.
50. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, et al. Intermittent Etanercept Therapy in Pediatric Patients With Psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):769–774. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.046.
51. Foeldvari I, Constantin T, Vojinovic J, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):125. doi: 10.1186/s13075-019-1916-9.