

Р.А. Иванов^{1, 3}, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения

419

Контактная информация:

Иванов Роман Александрович, врач отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Научно-исследовательского института детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: isxiks@gmail.com

Статья поступила: 17.07.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание многофакторной природы, которое зачастую требует назначения генно-инженерных биологических препаратов. Назначение последних имеет ряд особенностей и рисков, а также зависит от множества факторов. Рассмотрены результаты применения устекинумаба в качестве препарата выбора при наличии сопутствующего метаболического синдрома у ребенка с синдромом Дауна, а также случая неэффективности предшествующей биологической терапии ингибиторами TNF α . **Описание клинических случаев.** Представлено описание двух клинических случаев терапии с применением устекинумаба у детей с псориазом тяжелого течения. В первом случае рассмотрена ситуация выбора системной терапии у ребенка, страдающего синдромом Дауна и имеющего сложный коморбидный фон: ожирение и стеатогепатит. Второй случай интересен выбором тактики лечения у пациента с отягощенным по псориазу семейным анамнезом, длительно получающего метотрексат, а затем этанерцепт с последующей потерей эффективности и выраженным обострением заболевания на фоне отсутствия патогенетической терапии. **Заключение.** Исходя из результатов исследований и рассмотренных клинических ситуаций, можно утверждать, что устекинумаб является предпочтительным биологическим препаратом для лечения детей с тяжелым течением псориаза, имеющих коморбидные патологии и нуждающихся в переключении биологического агента в связи с неэффективностью предшествующей терапии.

Ключевые слова: дети, псориаз, генно-инженерные биологические препараты, устекинумаб, коморбидность, синдром Дауна, неалкогольная жировая болезнь печени, выживаемость терапии

Для цитирования: 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>

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное многофакторное заболевание, возникающее у генетически предрасположенных лиц [1]. Наряду с поражением кожи и ее придатков для псориаза характерно вовлечение в патологический процесс суставов, органов сердечно-сосудистой и других систем, что ассоциировано с высоким риском развития (по сравнению с общей популяцией) ряда коморбидных заболеваний и состояний, значительно снижающих качество жизни

детей и влияющих на тяжесть течения болезни [2]. В их числе психические расстройства (клиническая депрессия, тревожные расстройства), ювенильный псориаз, артрит, метаболический синдром (ожирение, гипертония, нарушение углеводного и липидного обмена) и воспалительные заболевания кишечника [3].

Псориазом страдает в среднем до 3% мирового населения, при этом заболевание может проявиться в любом возрасте [4, 5]. Приблизительно каждый третий случай болезни манифестирует в возрасте до 18 лет [6].

Распространенность псориаза в детской популяции составляет 0,7% и линейно увеличивается с возрастом — от 0,2% в возрасте до 1 года и до 2,5% в возрасте 18 лет [7, 8]. За последние 50 лет показатель заболеваемости псориазом детей увеличился более чем вдвое [9, 10]. Вместе с этим установлено, что ранняя манифестация псориаза связана с более тяжелым течением болезни, высоким риском развития коморбидных патологий (инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, артрит), в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза [2, 10].

В основе патогенеза псориаза лежит нарушение врожденного и приобретенного звеньев иммунитета за счет преобладания одного из них, а также сопутствующей дисрегуляции эндогенных сигналов опасности, провоспалительных цитокинов и хемокинов. В совокупности это приводит к сложному взаимодействию нескольких типов клеток с развитием стойкого системного воспалительного процесса, последующей неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и нарушению процесса их дифференцировки [11]. Помимо этого, длительное системное воспаление повышает риск развития вышеуказанных коморбидных патологий, а также некоторых аутоиммунных заболеваний [3, 12, 13].

Ключевую роль в иммунопатогенезе псориаза занимают Т-клеточное звено иммунитета, а также ряд провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha; TNF α), интерлейкины (IL) 12, -17, -22 и -23, образующие так называемую IL-23/IL-17 сигнальную ось [14]. TNF α , IL-12 и -23 подавляют продукцию противовоспалительного цитокина IL-10, модулируют прайминг наивных Т-клеток к собственным клеточным структурам (антигенам), а также стимулируют их пролиферацию и дифференцировку в Th1, Th17 и Th22, увеличивая таким образом их выживаемость [15]. Высвобождающиеся из этих клеток провоспалительные цитокины — интерферон гамма

(interferon gamma; IFN γ), TNF α , IL-22 и -17 — вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, стимулируют экспрессию ими антимикробных пептидов и хемокинов, активирующих и привлекающих субпопуляции лейкоцитов в места псориазических высыпаний, поддерживая тем самым «порочный» круг патологического процесса [16, 17].

Раскрытие механизмов патогенеза псориаза привело к созданию новых методов системного лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). С появлением ГИБП появилась возможность добиться выраженного клинического улучшения более чем у половины пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, в отношении которых стандартные методы терапии (наружное лечение в комбинации с фототерапией UVB 311 нм) и «классические» иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) недостаточно эффективны [18–20]. ГИБП позволили достичь значительного снижения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index; PASI), вплоть до уменьшения тяжести и распространенности псориаза на 90% (PASI-90) и даже состояния абсолютно чистой кожи (PASI-100) с длительным поддержанием терапевтического эффекта, что особенно важно для пациентов детского и подросткового возраста [18–20]. Кроме того, в отличие от традиционной системной терапии, ГИБП являются относительно безопасным вариантом лечения, а также позволяют снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и модифицировать течение коморбидных патологий в долгосрочной перспективе [21–23]. В настоящее время для использования у детей с псориазом в Российской Федерации одобрено 5 биологических препаратов: этанерцепт и адалимумаб (ингибиторы TNF α), секукинумаб и иксекизумаб (ингибиторы IL-17), а также устекинумаб (ингибитор IL-12/IL-23) [20]. Однако биологическая терапия этой болезни имеет свои особенности и сопряжена с нежелательными явлениями, обусловлен-

Roman A. Ivanov^{1, 3}, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Administration Details of Genetically Engineered Biologic Drug (Ustekinumab) in Children with Psoriasis and Comorbid Metabolic Syndrome or in Case of Previous Biological Therapy Failure: Case Studies

Background. Psoriasis is a chronic immune-mediated disease with multifactorial nature. It often requires administration of genetically engineered biologic drugs. They have a number of features and risks that depend on various factors. The results of ustekinumab administration as a drug of choice in patients with comorbid metabolic syndrome in a child with Down syndrome, as well as a case of inefficacy of previous biologic therapy with TNF α inhibitors are considered. **Clinical cases description.** Two clinical cases of ustekinumab administration in children with severe psoriasis have been described. In the first case, we had to choose systemic therapy for the child suffering from Down syndrome and having complex comorbid background: obesity and steatohepatitis. The second case was interesting due to the family history of psoriasis in the patient, who received methotrexate for a long time, and then etanercept with subsequent loss of efficacy and severe disease aggravation without any pathogenetic therapy. **Conclusion.** Ustekinumab is the favorable genetically engineered biologic drug (according to the studies results and the clinical cases data) for children with severe psoriasis who have comorbid pathologies and who require the change in biologic agent due to its inefficacy.

Keywords: children, psoriasis, genetically engineered biologic drugs, ustekinumab, comorbidity, Down syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, therapy survivability

For citation: Ivanov Roman A., Murashkin Nikolay N. Administration Details of Genetically Engineered Biologic Drug (Ustekinumab) in Children with Psoriasis and Comorbid Metabolic Syndrome or in Case of Previous Biological Therapy Failure: Case Studies. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):419–429. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>

ными возрастом больных, а также влиянием (в том числе и отрицательным) ГИБП на коморбидные и сопутствующие заболевания. В частности, требует осторожности применение ГИБП из группы ингибиторов IL-17 при подозрении на наличие воспалительных заболеваний кишечника; в случае подтверждения этого диагноза назначение ингибиторов IL-17 противопоказано, поскольку может спровоцировать обострение заболевания [24, 25].

Учитывая раннюю манифестацию псориаза, высокий риск развития коморбидных состояний вследствие хронического системного воспаления, наличие в некоторых случаях сопутствующих патологий и необходимость обеспечения длительного, а главное — эффективного лечения с хорошим профилем безопасности, перед клиницистом возникает ряд важных вопросов, касающихся определения тактики ведения пациентов детского возраста и предпочтительного метода лечения, включая выбор конкретного системного препарата в качестве первой линии терапии в зависимости от индивидуальных (биологических) особенностей пациента и клинической характеристики болезни. Ниже рассмотрены особенности применения и обоснования терапевтического преимущества ГИБП устекинумаб как препарата выбора в терапии псориаза у детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

О пациенте

Пациент И., возраст 13 лет, мужского пола. Обратился с жалобами на распространенные высыпания, выраженный зуд.

Со слов родителей, первые высыпания появились на коже половых органов в возрасте 9 лет, родители связывают появление высыпаний со стрессом в связи с началом учебного года. С течением времени высыпания распространились на туловище и конечности. В возрасте 10 лет в детской поликлинике по месту жительства был установлен диагноз «псориаз», по поводу которого пациент получал наружное лечение топическими глюкокортикостероидами и кератолитическими средствами с временным незначительным положительным эффектом. В связи с неэффективностью наружной терапии неоднократно получал стационарное лечение по месту жительства, включавшее курсы узкополосной фототерапии UVB 311 нм, внутривенное введение глюконата кальция, курсовое введение дексаметазона, также применялись сорбенты, ферментные и антигистаминные препараты. Однако после курса лечения ремиссия продолжалась в течение нескольких недель с последующим выраженным обострением кожного процесса. В результате чего в возрасте 11 лет пациент был госпитализирован в Научно-исследовательский институт (НИИ) детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей (Москва). Индекс массы тела (ИМТ) на момент поступления — 20,1 кг/м² (избыточная масса тела). Была инициирована терапия метотрексатом в дозе 10 мг подкожно 1 раз в неделю (расчет по площади поверхности тела; ППТ) с выраженной положительной динамикой — снижением тяжести течения, уменьшением площади высыпаний и выраженности зуда. Значительное ухудшение с появлением новых распространенных высыпаний, корок и сильного чувства зуда на фоне комбинированной терапии (наружная терапия топическими глюкокортикостероидами, фототерапия и системная иммуносупрессивная терапия препаратом метотрексат с динамической коррекцией дозы по ППТ) наблюдалось через 2 года после инициации метотрексата. В связи с этим был госпитализирован повторно.

Семейный анамнез по вульгарному псориазу не отягощен. У ребенка имеются сопутствующие заболевания: синдром Дауна, мозаичный вариант, экзогенно-конституциональное ожирение.

Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже волосистой части головы, туловища и конечностей. Представлен папулами ярко-розового цвета и папулами, сливающимися в инфильтрированные бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхности, в области голеней имеются пластинчатые, плотно прилегающие чешуйко-корки желтого цвета. На коже волосистой части головы отмечаются единичные папулезные элементы, имеет место мелкопластинчатое шелушение. По периферии элементов наблюдается периферический венчик Пильнова, характерен симптом псориаитической триады. Отмечена псориаитическая ониходистрофия — поражение ногтевых пластин в виде множественных точечных вдавлений. Индекс PASI = 27,3. ИМТ = 25,7 кг/м², ожирение (рис. 1.). Жалоб на боль и скованность суставов не предъявляет.

Предварительный диагноз

Вульгарный псориаз, распространенный, тяжелое, прогрессирующее течение. Синдром Дауна, мозаичный вариант. Экзогенно-конституциональное ожирение.

Динамика и исходы

В результате биохимического анализа крови выявлено повышение активности печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза — 58 Ед/л, норма < 42 Ед/л; аланинаминотрансфераза — 64 Ед/л, норма < 40 Ед/л), увеличение концентрации триглицеридов (1,86 ммоль/л; норма 0,34–1,6 ммоль/л), общего холестерина (7,4 ммоль/л; норма 3,3–6,5 ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (4,89 ммоль/л; норма 1,55–3,63); уровень концентрации глюкозы и инсулина — на верхних границах референсного интервала. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки гепатомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени (по типу жирового гепатоза), вторичных изменений поджелудочной железы.

Пациент был проконсультирован гастроэнтерологом, выставлен диагноз: «Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в исходе конституционально-экзогенного ожирения, стеатогепатит умеренной степени активности». Дополнительно проведено денситометрическое исследование паренхимы печени. Обнаружено диффузное умеренное снижение плотности ткани (39–49 НУ) по типу жирового гепатоза.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Размеры лимфоузлов средостения и корней легких — в пределах нормальных величин.

Установлен окончательный диагноз: «Вульгарный псориаз, распространенный, тяжелое, прогрессирующее течение. Синдром Дауна, мозаичный вариант. Экзогенно-конституциональное ожирение. НАЖБП. Стеатогепатит умеренной степени активности».

В связи с неэффективностью проводимой системной терапии, наличием НАЖБП в стадии стеатогепатита и конституционально-экзогенного ожирения иммуносупрессивный препарат метотрексат был отменен, проведена инициация терапии ГИБП — назначен устекинумаб, подкожно в область плеча в дозировке 45 мг. Скорректировано наружное лечение (рекомендованы

Рис. 1. Пациент И., 13 лет. Кожный патологический процесс при поступлении в стационар
Fig. 1. Patient I., 13 years old. Skin pathological process at admission to the hospital



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2021.
 Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

эмоленты, содержащие мочевины и салициловую кислоту), выполнен курс серных ванн и узкополосной фототерапии UVB 311 нм. Назначены гепатопротекторы, низкокалорийная диета, даны рекомендации на дом.

Через 4 нед пациент поступил повторно для второй инъекции устекинумаба. Клиническая картина кожного патологического процесса с выраженным положительным эффектом в виде регресса большинства высыпаний, сохранились единичные эритематозные пятна с четкими границами, локализирующиеся преимущественно в области нижних конечностей, инфильтрация отсутствовала. PASI на момент

повторного осмотра составил 1,8 (рис. 2). Кроме того, отмечена нормализация активности печеночных трансаминаз.

Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями по продолжению терапии препаратом устекинумаб по месту жительства.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

О пациенте

Пациент С., возраст 16 лет, мужского пола. Обратился с жалобами на распространенные высыпания, выраженный зуд.

Рис. 2. Пациент И., 13 лет. Кожный патологический процесс через 4 нед после первой инъекции устекинумаба
Fig. 2. Patient I., 13 years old. Skin pathological process 4 weeks after the first ustekinumab administration



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2021.
 Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

Со слов родителей, первые высыпания появились в возрасте 6 лет на коже волосистой части головы. Семейный анамнез отягощен: у отца ребенка вульгарный псориаз. С течением времени высыпания распространились на лицо, туловище и конечности. В возрасте 8 лет был установлен диагноз «вульгарный псориаз», по поводу которого пациент неоднократно проходил лечение в стационаре по месту жительства с применением наружных средств, курсов узкополосной фототерапии UVB 311 нм, внутривенного введения десенсибилизирующих средств — с незначительной и непродолжительной положительной динамикой. С течением времени заболевание приобрело более распространенный, часто рецидивирующий характер и плохо поддавалось обычным методам лечения. По причине этого в возрасте 12 лет пациенту был назначен метотрексат в дозировке 10 мг в неделю — с положитель-

ной динамикой. Однако на фоне терапии метотрексатом, продолжающейся в течение 1 года, появились жалобы, связанные с плохой переносимостью препарата в виде нарастающего чувства тошноты, головной боли, эпизодов рвоты после инъекции, которые слабо купировались противорвотными средствами. По лабораторным данным отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз до 3 норм, что в совокупности с другими жалобами потребовало отмены препарата и назначения гепатопротективной терапии. Это повлекло за собой ухудшение кожного патологического процесса, резистентного к наружному лечению и фототерапии. В возрасте 14 лет пациенту была инициирована генно-инженерная терапия препаратом этанерцепт, в результате которой к 24 нед удалось добиться снижения индекса PASI на 50% от исходного значения. Но уже в течение 5 последующих месяцев лече-

ния пациент стал отмечать появление новых высыпаний. В связи с недостаточной эффективностью этанерцепт был отменен. Через 3 мес после отмены наблюдалось выраженное ухудшение кожного патологического процесса. Для определения дальнейшей тактики ведения пациент был направлен в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей.

Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже волосистой части головы, лица, туловища и конечностей. Представлен папулами ярко-розового цвета и папулами, сливающимися в инфильтрированные бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхнос-

ти. В области лица высыпания представлены гладкими, резко ограниченными бляшками ярко-розового цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Также в области голеней имеются пластинчатые, плотно прилегающие чешуйко-корки, а на коже волосистой части головы наблюдаются сплошные бляшки, некоторые из которых покрыты асбестовидными чешуйками. По периферии элементов отмечается эритематозный венчик Пильнова. Ногтевые пластины не изменены. Жалоб на боль и скованность суставов не предъявляет. Индекс PASI = 37,5 (рис. 3).

Предварительный диагноз

Вульгарный псориаз, распространенный, тяжелое, прогрессирующее течение.

Рис. 3. Пациент С., 16 лет. Кожный патологический процесс при поступлении в стационар
Fig. 3. Patient S., 16 years old. Skin pathological process at admission to the hospital



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2022.
Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

Динамика и исходы

После дообследования пациента, оценки общего состояния здоровья, исключения псориатического артрита, увеита, воспалительных заболеваний кишечника, а также остро-воспалительных, очаговых и инфильтративных изменений в легких было принято решение инициировать терапию препаратом устекинумаб, подкожная инъекция в область плеча в дозировке 45 мг. Учитывая большую площадь поражения, наружная терапия была ограничена использованием эмо-лентов. Пациент был выписан домой с рекомендациями по продолжению терапии препаратом устекинумаб. Вторая подкожная инъекция в дозировке 45 мг была проведена по месту жительства через 4 нед после первой.

Через 16 нед пациент поступил повторно для очередной (третьей) инъекции препарата устекинумаб и оценки состояния в динамике. Клиническая картина кожного патологического процесса с выраженным улучшением в виде регресса высыпаний, сохранялись единичные эритематозные пятна с четкими границами, локализующиеся преимущественно в области нижних конечностей, инфильтрация отсутствовала. В местах прошлых высыпаний наблюдалась поствоспалительная гипопигментация. PASI на момент повторного осмотра составил 0,4 (рис. 4).

Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями по продолжению терапии препаратом устекинумаб по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Манифестация псориаза тяжелого течения в детском возрасте требует назначения эффективной терапии, и в частности ГИБП. К сожалению, любой препарат этого класса постепенно теряет эффективность, а значит, со временем возникает необходимость его замены [26]. В связи с этим нашло распространение понятие «выживаемость терапии», которое является комплексным показателем эффективности и безопасности лечения. Выживаемость может быть представлена в виде временного отрезка, где начальной точкой является инициация препарата, а конечной — его отмена в результате недостаточной эффективности, развития серьезных нежелательных реакций или непереносимости лекарственного средства [27]. Важно отметить, что каждая последующая смена биологического препарата ведет к снижению показателя выживаемости терапии в связи с более высоким риском отмены [28].

ГИБП являются более безопасными для лечения пациентов с псориазом, страдающих различными коморбидными заболеваниями, и поэтому более предпочтительны у таких больных в сравнении с метотрексатом и другими традиционными системными препаратами [22, 23]. Однако следует помнить, что различные коморбидные заболевания и состояния, среди которых наиболее частым является ожирение, могут негативно влиять на эффективность и выживаемость биологической терапии [29–31]. Вследствие этого возникает проблема назначения оптимального препарата первой и последующих линий терапии для достижения ее целей в совокупности с наилучшим показателем выживаемости ГИБП, что требует индивидуального подхода к каждому пациенту [32].

С нашей точки зрения, в вышеописанных клинических случаях наиболее предпочтительным было назначение детям устекинумаба (Стелара, Janssen, США) — полностью человеческого моноклонального антитела, специфично связывающегося с белком p40, общим для IL-12 и IL-23, ингибирующего таким образом связывание p40 с рецептором IL-12Rβ1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток, т.е. действие препарата обусловле-

но подавлением биоактивности указанных цитокинов. В настоящее время устекинумаб одобрен для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у детей в возрасте ≥ 6 лет [33]. Устекинумаб может положительно влиять на клиническое течение не только псориаза, но и псориатического артрита (показание, одобренное только у взрослых), а также воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и язвенного колита), что достигается посредством таргетного воздействия и блокирования выработки провоспалительных цитокинов Th1- и Th17-клеток, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний [34, 35].

Известно, что у пациентов с синдромом Дауна доля Th1-клеток выше, чем у здоровых лиц, что связано с большей экспрессией IFN γ — одного из ключевых цитокинов патогенеза псориаза [36]. Помимо этого, оба состояния (псориаз и синдром Дауна) увеличивают риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий [37]. В таких случаях назначение устекинумаба может быть более эффективным и предпочтительным — как за счет патогенетического воздействия на широкий спектр ключевых провоспалительных цитокинов, так и по причине невливания на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии [38, 39]. В этой связи интересны результаты исследований, согласно которым блокада IL-12/IL-23 может кратковременно уменьшать воспаление аортальных сосудов с более стойким снижением продукции воспалительных цитокинов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 40]. Кроме того, метаанализ последних исследований показал, что устекинумаб является более эффективным по сравнению с другими ГИБП и «классическими» иммуносупрессорами у пациентов с псориазом и сопутствующим ожирением [41]. Также продемонстрировано, что устекинумаб, в отличие от ингибиторов TNF α , не увеличивает ИМТ, не влияет на метаболизм глюкозы или чувствительность тканей к инсулину и даже способен снижать сывороточные концентрации адипоцитокинов (хемерина и резистина) у пациентов с псориазом, что может улучшить метаболический профиль и, следовательно, тяжесть течения основного заболевания [41–43]. В описанном нами случае (№ 1) у пациента, помимо избыточной массы тела, была диагностирована и НАЖБП, течение которой может усугубиться на фоне терапии ингибиторами TNF α [44]. Напротив, назначение устекинумаба не сопровождалось повышением активности печеночных ферментов. Именно поэтому устекинумаб признан наиболее безопасным вариантом терапии у пациентов с псориазом, которые ранее получали гепатотоксические препараты и/или при наличии патологии печени, в том числе НАЖБП [45].

Что касается второго клинического случая, выбор в пользу устекинумаба можно аргументировать лучшими показателями эффективности и наибольшей продолжительностью сохранения ответа на терапию по сравнению с ингибиторами TNF α как у бионаивных пациентов, так и у лиц, ранее получавших ГИБП [46, 47]. Кроме того, у пациента имелись такие значимые предикторы неэффективности терапии, как отягощенный по псориазу семейный анамнез и применение этанерцепта в прошлом, что еще раз подчеркивает необходимость назначения устекинумаба, отличающегося оптимальным показателем выживаемости терапии [46], более высоким, чем у этанерцепта [26]. Более того, схема терапии устекинумабом предполагает меньшее по сравнению с другими ГИБП количество инъекций с большим промежутком времени между ними, что положительно влияет на приверженность лечению, а также повышает качество жизни пациентов, особенно детей

Рис. 4. Пациент С., 16 лет. Кожный патологический процесс через 16 нед после третьей инъекции устекинумаба
Fig. 4. Patient S., 16 years old. Skin pathological process 16 weeks after the third ustekinumab administration



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2022.
 Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

и подростков [48]. Интересно также отметить, что длительная предшествующая терапия «классическими» иммуносупрессивными препаратами, а также выбор в пользу ингибиторов $TNF\alpha$ вместо устекинумаба являются значимыми предикторами прекращения лечения биологическими агентами в дальнейшем [49]. Это указывает на наличие тенденции к лучшему ответу на определенные ГИБП [20]. Подобная закономерность отслеживается и в истории пациента из второго клинического случая. Приведенные данные заставляют переосмыслить стандартные алгорит-

мы лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, указывая на целесообразность раннего назначения ГИБП, и в частности устекинумаба, в том числе «переступая» в некоторых случаях назначение «классических» иммунодепрессантов.

Широко известно, что в результате терапии псориазные высыпания полностью регрессируют, не оставляя каких-либо видимых следов, однако после прекращения лечения не только могут распространяться по всему кожному покрову, но и появляются снова на тех же участках

кожи. Интересно, что у некоторых пациентов псориазные высыпания появляются только на определенных участках; такие поражения, как правило, носят ограниченный характер [50]. Рецидив псориазных высыпаний на прежних местах характерен для большинства случаев типичного течения вульгарного псориаза, в том числе для описанных нами клинических случаев. В попытках объяснить данный феномен был проведен ряд исследований, в которых изучались изменения на клеточном и молекулярном уровнях в ранее пораженной псориазом коже, которые могли бы способствовать повторному возникновению псориаза. Предполагается, что ключом к разгадке данного явления могут служить остаточные уровни провоспалительных цитокинов и сохраняющиеся в тканях резидентные Т-клетки памяти [51–53]. Кроме того, обсуждается роль так называемого «молекулярного рубца» — генов остаточной болезни (в том числе с сохранившейся патологической экспрессией провоспалительных цитокинов), экспрессия которых подавляется лечением менее чем на 75% по сравнению с исходным уровнем [50]. Оказалось, что после лечения устекинумабом уровни экспрессии только 18% связанных с заболеванием генов не вернулись к исходному (до болезни) состоянию, тогда как после лечения этанерцептом этот показатель составил 23% [50]. Эти результаты указывают на меньший «молекулярный рубец» в случае терапии устекинумабом, поскольку данный препарат создает более стабильную среду в области регрессирующих высыпаний за счет лучшего (по сравнению с этанерцептом) снижения экспрессии IL-17 Т-клетками, индуцированного блокадой IL-23, что в итоге приводит к снижению риска рецидива заболевания [50].

Другим важным вопросом для размышления является выбор между устекинумабом и ингибиторами IL-17 в качестве препарата первой линии терапии. При сравнении выживаемости терапии у бионаивных пациентов, получавших иксекизумаб, секукинумаб или устекинумаб, самый высокий показатель через 12 мес наблюдался у последнего и составил 89% по сравнению с 86% для иксекизумаба и 78% для секукинумаба. Указанные различия были статистически значимыми и сохранялись до 48 мес наблюдения [28].

Из других особенностей устекинумаба необходимо отметить перспективы использования препарата при псориазическом артрите у детей. Устекинумаб признан эффективным препаратом для лечения взрослых пациентов с этим заболеванием, ранее не получавших биологическую терапию, и пациентов с псориазическим артритом, ранее получавших ингибиторы TNF α , при этом наилучшие результаты были достигнуты у бионаивных пациентов. В настоящее время использование устекинумаба рекомендовано при лечении псориазического артрита после неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и обычных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, а также в качестве альтернативы или после наступления неэффективности анти-TNF α -препарата [34]. К тому же устекинумаб является перспективным терапевтическим агентом как для индукционной, так и для поддерживающей терапии активной фазы болезни Крона, но его место в алгоритме лечения по отношению к ингибиторам TNF α и антиинтегриновым препаратам еще предстоит выяснить [34, 48]. Помимо этого, устекинумаб является эффективным и безопасным средством лечения эритродермического псориаза у детей, а также может быть рассмотрен как одно из альтернативных средств терапии ладонно-подошвенного псориаза в детском возрасте [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение системной терапии пациентам с псориазом, в том числе ГИБП, всегда должно проводиться с учетом особенностей пациента, наличия сопутствующих и коморбидных патологий, а также факторов риска, ассоциированных с неэффективностью проводимой терапии или влияющих на продолжительность терапевтического эффекта. Знание этих нюансов и умение прогнозировать отдаленные результаты лечения являются крайне важными в аспекте выбора оптимального ГИБП в сложных клинических ситуациях, поскольку именно такой подход поможет достичь долговременной ремиссии заболевания, снизить риск нежелательных явлений и значимо повысить качество жизни пациента. На основании результатов исследований, а также отдельных клинических наблюдений можно утверждать, что устекинумаб является одним из предпочтительных ГИБП для лечения детей с тяжелым течением псориаза, имеющих коморбидные патологии и нуждающихся в переключении с одного ГИБП на другой в связи с неэффективностью предшествующей терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное информированное добровольное согласие законных представителей пациентов на проведение фотосъемки и использование фотоматериалов в образовательных и научных целях, в т.ч. в публикациях книг и/или статей (в случае пациента № 1 согласие получено 23.07.2021, пациента № 2 — 08.06.2022).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed informed voluntary consent on taking photographs and using photo materials for educational and scientific purposes, including its publication in books and/or articles (patient № 1 — signed on 23.07.2021, patient № 2 — 08.06.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Р.А. Иванов — получение гонораров за научное консультирование от компаний Pfizer, Pierre Fabre.

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

DISCLOSURE OF INTEREST

Roman A. Ivanov — receiving fees for scientific counseling from companies Pfizer, Pierre Fabre.

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

ORCID

Р.А. Иванов

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

Н.Н. Мурашкин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Greb J, Goldminz A, Elder J, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>
- Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А. и др. Коморбидности псориаза в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 460–467. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149> [Murashkin NN, Kruglova LS, Kovalenko IA, et al. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):460–467. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149>]
- 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: <https://doi.org/10.1111/pde.13772>
- 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: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>
- de Jager MEA, de Jong EM, Meeuwis KAP, et al. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(11):1333–1339. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03645.x>
- Pinson R, Sotoodian B, Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:121–129. doi: <https://doi.org/10.2147/PTT.S87650>
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–636. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x>
- Murzina E. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *Open Acc J Bio Sci*. 2020;2(1):207–209. doi: <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
- Branisteanu DE, Georgescu S, Serban IL, et al. Management of psoriasis in children (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1429. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10864>
- Lanna C, Mancini M, Gaziano R, et al. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. *Cell Cycle*. 2019;18(20):2581–2589. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1653099>
- Furue K, Ito T, Tsuji G, et al. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018;154(1):21–27. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12891>
- Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>
- Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol*. 2020;11:594735. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594735>
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):377–389. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8535-x>
- Kurtovic NO, Halilovic EK. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. *Med Arch*. 2018;72(6):410–413. doi: <https://doi.org/10.5455/medarch.2018.72.410-413>
- 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(4):594–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.002>
- Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649–658. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14246>
- Di Lernia V, Macca L, Peterle L, et al. Efficacy of Systemic Biologic Drugs in Pediatric Psoriasis: Evidence From Five Selected Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:847308. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847308>
- Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.042>
- Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.679>
- Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1128–1134. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12768>
- Wu X, Tian J, Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1112. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01112>
- Ju J, Dai Y, Yang J, et al. Crohn's disease exacerbated by IL-17 inhibitors in patients with psoriasis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):340. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01474-x>
- Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*. 2018;8(1):16068. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34293-y>
- No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatol Treat*. 2017;29(5):460–466. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1398393>
- Graier T, Salmhofer W, Jonak C, et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-IL-17 antibodies: a time period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol*. 2020;184(6):1094–1105. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19701>
- Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2016;55(3):296–302. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12879>
- Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):450–458. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17738>
- Pirro F, Caldarola G, Chiricozzi A, et al. Impact of body mass index on the efficacy of biological therapies in patients with psoriasis: a real-world study. *Clin Drug Investig*. 2021;41(10):917–925. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01080-z>
- Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей // *Медицинский алфавит*. — 2022. — № 8. — С. 80–85. — doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85> [Ivanov RA. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical alphabet*. 2022;(8):80–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>]
- 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. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):664–672. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19018>
- Dobbin-Sears I, Roberts J, O'Rielly DD, Rahman P. Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(10):191–198. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622318781760>
- Takeuchi I, Arai K, Kyodo R, et al. Ustekinumab for children and adolescents with inflammatory bowel disease at a tertiary children's hospital in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(1):125–130. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15128>

36. Mariyath OKR, Pinto J. Unstable psoriasis in Down's syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003;69:61–63.
37. Sismour B, D'Acutto K. Down syndrome, severe psoriasis, and increased risk for cardiovascular events. *JAAPA.* 2019;32(12):31–33. doi: <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000604860.71819.c1>
38. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, et al. Association of ustekinumab vs TNF inhibitor therapy with risk of atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):700–707. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0001>
39. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):862–872. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10257.x>
40. Koschitzky M, Navrazhina K, Garshick MS, et al. Ustekinumab reduces serum protein levels associated with cardiovascular risk in psoriasis vulgaris. *Exp Dermatol.* 2022;31(9):1341–1351. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14582>
41. Dalamaga M, Papadavid E. Can we better strategize our choice of pharmacotherapy for patients with co-morbid psoriasis and obesity? *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(11):1303–1308. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1603294>
42. Peralta C, Hamid P, Batool H, et al. Psoriasis and Metabolic Syndrome: Comorbidities and Environmental and Therapeutic Implications. *Cureus.* 2019;11(12):e6369. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6369>
43. Wu MY, Yu CL, Yang SJ, Chi CC. Change in body weight and body mass index in psoriasis patients receiving biologics: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):101–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.103>
44. Feagins LA, Flores A, Arriens C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a potential consequence of tumor necrosis factor-inhibitor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(10):1154–1160. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000421>
45. Kluszo EH, Parcheta P, Witkowska AB, Krecisz B. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: therapeutic implications. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(4):468–474. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.83983>
46. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323> [Ivanov RA, Murashkin NN. Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(5):451–458. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>]
47. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):851–861.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.017>
48. Kellen R, Silverberg NB, Lebwohl M. Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents. *Pediatric Health Med Ther.* 2016; 7:109–120. doi: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S75836>
49. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):662–669.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.033>
50. Benezeder T, Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):633–644. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>
51. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192(7):3111–3120. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302313>
52. Gallais S  r  al I, Hoffer E, Ignatov B, et al. A skewed pool of resident T cells triggers psoriasis-associated tissue responses in never-lesional psoriasis skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4): 1444–1454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.048>
53. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J Clin Invest.* 2017;127(11):4031–4041. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI93396>
54. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 531–537. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2153> [Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV, et al. Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(6):531–537. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2153>]

ОСНОВЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. РУКОВОДСТВО. ВЫПУСК 23

Под общей редакцией В.Ю. Альбицкого
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 416 с.

Книга содержит информацию о становлении и развитии социальной педиатрии в качестве важной составляющей педиатрической науки и практики. Подробно описаны этико-правовые основы охраны здоровья матери и ребенка. Основные разделы посвящены методам изучения, ведущим тенденциям и закономерностям в состоянии здоровья детского населения, влияющим на него социальным детерминантам, проблемам и путям совершенствования организации медико-социальной помощи детям.

