

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Э.Т. Амбарчян², В.В. Иванчиков², А.Д. Кузьминова², А.Г. Шандра²,
Е.А. Вишнева^{1, 2}, Г.В. Ревуненков^{1, 2}, К.А. Валялов^{1, 2}

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Изменение толщины эпикардиальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование*

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел. (моб.): +7 (915) 400-00-02, тел. (раб.): +7 (929) 840-00-02, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Обоснование. Псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одним из маркеров, связанных с течением ССЗ, является эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), толщина которой выше у пациентов с псориазом. Оценка ЭЖТ может служить полезным инструментальным показателем ССЗ у пациентов с псориазом. Данные о влиянии генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), применяемой в лечении псориаза, на толщину ЭЖТ ограничены. Изучение влияния ГИБТ на ЭЖТ может улучшить понимание методов профилактики развития ССЗ у пациентов с псориазом. **Цель исследования** — изучить изменение толщины ЭЖТ на фоне ГИБТ. **Методы.** Было проведено проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 56 детей с псориазом тяжелой и среднетяжелой степени тяжести. Пациентам перед инициацией ГИБТ проводились трансэхокардиальная двумерная эхокардиография в М-режиме с оценкой толщины ЭЖТ и определение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Через 16 нед проводилась повторная оценка показателей. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от иницированной терапии — адалимумабом, секукинумабом и устекинумабом. При разделении на группы получаемой терапии учитывался возраст пациентов: в группу адалимумаба включение осуществлялось с 4 лет, в группы секукинумаба и устекинумаба — с 6 лет. В остальном процесс распределения на группы проходил случайным образом. Результаты исследования подвергались обработке с использованием методов описательной статистики: результаты изменения толщины ЭЖТ и индекса PASI в отдельных группах сравнивались с использованием Т-критерия Уилкоксона, результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. **Результаты.** До начала терапии у 56 пациентов среднее значение ЭЖТ составило 2,11 мм, среднее значение PASI — 18,32 балла. В группе адалимумаба среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии составляло 2,1 мм, через 16 нед терапии данный показатель снизился до 1,77 мм. Среднее значение изменения толщины ЭЖТ составило 0,33 мм, медиана динамики — 0,17 мм [ДИ 0,33 ± 0,25]. В группе устекинумаба среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии составило 2,13 мм, через 16 нед терапии — 1,69 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,44 мм, медиана динамики — 0,38 [ДИ 0,44 ± 0,13]. В группе секукинумаба среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии составило 2,08 мм, через 16 нед — 1,82 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,27 мм, медиана динамики — 0,27 мм [ДИ 0,27 ± 0,07]. Оценка параметров с применением Т-критерия Уилкоксона показала статистически значимое снижение показателя ЭЖТ после терапии во всех группах ($p \leq 0,05$). В группе адалимумаба 73% пациентов смогли достигнуть значения PASI 50, 6% — PASI 75. 21% пациентов не смогли достигнуть улучшения уровня PASI 50. Среднее значение PASI до начала терапии составило 16,73 балла, после 16 нед — 6,4 балла, среднее значение динамики составило 10,33 балла, медиана динамики — 7 баллов [ДИ 10,33 ± 4]. В группе устекинумаба все участники достигли PASI 50, 75,3% — PASI 75 и 8% — PASI 90, PASI 100 было зарегистрировано у 16,7% пациентов. Среднее значение PASI до начала терапии составило 22,17 балла, после 16 нед — 3,67 балла, среднее значение динамики составило 19,28 балла, медиана динамики — 17 баллов [ДИ 18,5 ± 3,03]. В группе секукинумаба все участники достигли улучшения PASI 50, 47% — PASI 75 и 11% — PASI 90. Медиана PASI до начала терапии составила 14,29 балла, после 16 нед — 3,71 балла, среднее значение PASI до начала терапии составило 14,29 балла, после 16 нед — 3,7 балла, среднее значение динамики составило 10,59 балла, медиана динамики — 10 баллов [ДИ 10,59 ± 2,27]. Оценка параметров с применением Т-критерия Уилкоксона показала статистически значимое уменьшение индекса PASI после терапии во всех группах ($p \leq 0,05$). За период наблюдения за участниками исследования не было зафиксировано нежелательных явлений, которые бы привели к отмене терапии. **Заключение.** Во всех группах наблюдалось уменьшение толщины ЭЖТ, снижение индекса PASI. Наибольшая динамика показателей толщины ЭЖТ и индекса PASI отмечалась в группе пациентов, получавших устекинумаб. Ограничением исследования служили небольшая выборка пациентов и отсутствие контрольной группы без псориаза. **Ключевые слова:** псориаз, эпикардиальная жировая ткань, дети, устекинумаб, секукинумаб, адалимумаб

* Часть пациентов ($n = 12$), включенных в настоящее исследование, принимала участие в другом исследовании, результаты которого были опубликованы нами ранее (<https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>). В этой работе мы изучали концентрацию лептина и пищевое поведение пациентов, а также параметры эпикардиальной жировой ткани у пациентов с псориазом и избыточной массой тела или ожирением в сравнении с пациентами с псориазом и без ожирения.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Кузьмина А.Д., Шандра А.Г., Вишнева Е.А., Ревуненков Г.В., Валялов К.А. Изменение толщины эпикардальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):406–414. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — распространенное хроническое заболевание, сопровождающееся усиленной пролиферацией эпидермальных клеток, aberrантной кератинизацией и воспалением в дерме, вызванным активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [1]. Распространенность псориаза варьирует в диапазоне от 2,0 до 3,5% в общей популяции, но в некоторых регионах заболеваемость достигает 8,5% [2, 3]. Псориаз составляет 4,1% всех дерматозов, наблюдаемых у детей младше 16 лет в Европе и Северной Америке [4]. В Российской Федерации псориаз составляет около 4% от общей суммы дерматологической патологии у детей в возрасте до 16 лет [5].

Патогенез псориаза

Псориаз — воспалительный процесс вызван взаимодействием пролиферирующих кератиноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов с развитием аутовоспалительных и аутоиммунных реакций [6]. Иницируют воспаление в дебюте псориаза дендритные клетки [7]. Происходит это в результате активации toll-подобных рецепторов дендритных клеток иммунными комплексами [6].

Активированные дендритные клетки перемещаются в лимфатические узлы и секретируют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкины IL-23 и IL-12 [7]. Последние два индуцируют деление и дифференцировку Т-хелперов Th17 и Th1 [7].

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Eduard T. Ambarchyan², Vladislav V. Ivanchikov², Anastasia D. Kuzminova², Anna G. Shandra², Elena A. Vishneva^{1, 2}, Grigori V. Revunenkov^{1, 2}, Kirill A. Valyalov^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Changes in Epicardial Fatty Tissue Thickness in Pediatric Patients with Psoriasis and on Biological Therapy: Prospective Cohort Study*

Background. Psoriasis is an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD). One of the markers associated with the CVD course is epicardial fatty tissue (EFT) that is thicker in psoriasis patients. EFT assessment can be used as a useful indicator of CVD in psoriasis patients. The data about the effect of genetically engineered biological therapy (GEBT), used for psoriasis management, on the EFT thickness is limited. Examination of GEBT effects on EFT may improve our understanding of CVD prevention in psoriasis patients. **Objective.** The aim of the study is to study the changes in EFT thickness on GEBT. **Methods.** A prospective cohort study included 56 children with severe and moderate psoriasis. Patients underwent transthoracic two-dimensional echocardiography (M-mode) with EFT thickness assessment and PASI (Psoriasis Area and Severity Index) scoring before the GEBT initiation. All the parameters were re-evaluated after 16 weeks. All patients were divided into three groups according to the initiated therapy: adalimumab, secukinumab and ustekinumab. When dividing the therapy received into groups, the age of the patients was taken into account: inclusion in the adalimumab group was carried out from 4 years, in the secukinumab and ustekinumab groups — from 6 years. Otherwise, the process of group assignment was random. The study results were processed using descriptive statistics methods: the changes in EFT thickness in individual groups were compared via the Wilcoxon test, and results were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. **Results.** Before the start of therapy, in 56 patients the mean of EFT thickness was 2.11 mm, the mean PASI — 18.32. The adalimumab group had the following indicators: the mean EFT thickness before the therapy was 2.1 mm, and it has decreased to 1.77 mm after 16 weeks of therapy. The mean change in EFT thickness was 0.33 mm, and the median — 0.17 mm [CI 0.33 ± 0.25]. The ustekinumab group: the mean EFT thickness before the therapy was 2.13 mm, 16 weeks after — 1.69 mm. The mean change in EFT thickness was 0.44 mm, and the median — 0.38 [CI 0.44 ± 0.13]. The secukinumab group: the mean EFT thickness before the therapy was 2.08 mm, 16 weeks after — 1.82 mm. The mean change in EFT thickness was 0.27 mm, and the median — 0.27 [CI 0.27 ± 0.07]. Evaluation of indicators via Wilcoxon test has shown statistically significant decrease in the EFT after therapy in all groups ($p \leq 0.05$). 73% of patients achieved PASI 50, and 6% — PASI 75 in the adalimumab group. 21% of patients did not achieve PASI 50. The mean PASI score before therapy was 16.73 points, and after 16 ± 4 weeks — 6.4 points, the mean dynamics was 10.33 points, the median dynamics was 7 points [CI 10.33 ± 4]. All patients achieved PASI 50, 75.3% — PASI 75, 8% — PASI 90, and 16.7% — PASI 100 in the ustekinumab group. The mean PASI score before therapy was 22.17 points, and after 16 weeks — 3.67 points, the mean dynamics was 19.28 points, the median dynamics was 17 points [CI 18.5 ± 3.03]. All patients achieved PASI 50, 47% — PASI 75, and 11% — PASI 90 in the secukinumab group. The median PASI before therapy was 14.29 points, and after 16 ± 4 weeks — 3.71 points, the mean PASI score before therapy was 14.29 points, and after 16 weeks — 3.7 points, the mean dynamics was 10.59 points, the median dynamics was 10 points [CI 10.59 ± 2.27]. Evaluation of indicators via Wilcoxon test has shown statistically significant decrease in the PASI after therapy in all groups ($p \leq 0.05$). There were no adverse events leading to cessation of therapy during the follow-up period. **Conclusion.** All groups have shown decrease in the in EFT thickness and in the PASI score. The most significant dynamics was observed in the ustekinumab group. Research limitations were the small patients sample and the absence of a control group (participants without psoriasis).

Keywords: psoriasis, epicardial fatty tissue, children, ustekinumab, secukinumab, adalimumab

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Kuzminova Anastasia D., Shandra Anna G., Vishneva Elena A., Revunenkov Grigori V., Valyalov Kirill A. Changes in Epicardial Fatty Tissue Thickness in Pediatric Patients with Psoriasis and on Biological Therapy: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):406–414. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>

* Several patients ($n = 12$) enrolled in this study have participated in another study; its results were published by us earlier (<https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>). We have studied leptin levels and patient eating behavior, as well as epicardial fatty tissue parameters in patients with psoriasis and overweight or obesity compared to patients with psoriasis and no obesity.

Цитокины Th17-лимфоцитов, а именно IL-17, IL-21 и IL-22, активируют избыточную пролиферацию кератиноцитов в эпидермисе [8]. Воспалительный путь TNF- α –IL-23–Th17 является ключевым для бляшечного псориаза и, соответственно, мишенью для лекарственной терапии болезни.

Псориаз, ожирение и эпикардальная жировая ткань

Пациенты, страдающие псориазом, имеют высокий риск нарушений липидного обмена [9], развития артериальной гипертензии [10], ишемической болезни сердца [11], ожирения [12], сахарного диабета 2-го типа [13] и метаболического синдрома [14, 15]. Более того, показана связь между тяжестью псориаза и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа [16, 17]. Способствуют этому провоспалительные цитокины, вырабатываемые Th1 и Th17-клетками, — TNF- α , интерферон гамма, IL-1, -2, -6, -8, -17 [18, 19]. Ожирение и избыточная масса тела у детей с псориазом ассоциированы с высоким риском тяжелого течения псориаза, а также с необходимостью в назначении, в том числе в высоких дозах, системной иммуносупрессивной терапии, что может приводить к увеличению риска возникновения побочных эффектов [20–22]. Кроме того, у таких пациентов чаще обнаруживается центральное отложение жировой ткани [23]. И у детей [24], и у взрослых с псориазом [25] отмечена большая толщина эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) в сравнении с лицами без псориаза. ЭЖТ — висцеральная жировая ткань, локализованная между миокардом и висцеральным перикардом, анатомически и функционально связанная с миокардом и коронарными артериями [26]. ЭЖТ служит частью защиты сердца от механических повреждений и травм [27], а ее клетки способны синтезировать провоспалительные цитокины и адипокины — низкомолекулярные белки с про- или противовоспалительной активностью [27]. Анатомическая близость ЭЖТ к миокарду и отсутствие разделяющих фасций гипотетически может способствовать диффузии адипокинов в кровоток и их системному воздействию, однако важность такого механизма остается предметом дискуссий [27]. Внимание исследователей к ЭЖТ связано с тем, что последняя является фактором риска развития ССЗ [28–30] из-за своей способности оказывать многофакторное воздействие на процесс генеза ССЗ [31, 32]. В некоторых работах продемонстрировано снижение ЭЖТ на фоне терапии агонистами GLP1R (Glucagon-like peptide-1 receptor — рецептор к глюкагоноподобному пептиду-1) [33] и ингибиторами SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа) [34]. Исследования сердечно-сосудистых исходов показали, что терапия этими препаратами снижает частоту неблагоприятных событий, при этом объем развивающихся эффектов предполагает механизмы, выходящие за рамки улучшения гликемического контроля, хотя причины не полностью выяснены [35].

Вопросы терапии псориаза у детей

Наиболее перспективными лекарственными средствами для лечения псориаза у детей являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [30]. Некоторые работы демонстрируют влияние ингибиторов TNF- α на массу тела: терапия последними в течение 24 нед приводила к увеличению массы тела у пациентов с псориазом на $3,8 \pm 2,5\%$, а количества жировой ткани — почти на $8,6 \pm 10,5\%$ [36]. Авторы исследования объясняют этот нежелательный эффект торможением липолиза в адипоцитах в результате блокирования рецепторов TNF- α [36]. В другом исследовании было продемонстри-

ровано увеличение массы тела на фоне терапии этанерцептом ($1,5 \pm 2,7$ кг) и инфликсимабом ($2,5 \pm 3,3$ кг) [37]. В крупном обсервационном исследовании, в котором сравнивали между собой эффективность и безопасность терапии адалимумабом, этанерцептом и устекинумабом у детей, исследователи отмечали случаи увеличения массы тела у пациентов, получавших терапию ингибиторами TNF- α , чего не наблюдалось на фоне терапии устекинумабом [38]. В другом исследовании устекинумаб в меньшей степени оказывает влияние на массу тела — 2% против 11% в контрольной группе, которая получала ингибиторы TNF- α [39]. О влиянии ГИБП на риск развития ССЗ данные не столь многочисленны — проводилась оценка влияния ГИБП на ряд маркеров, связанных с развитием ССЗ, по результатам метаанализа, ингибиторы TNF- α приводили к снижению уровня С-реактивного белка, а устекинумаб продемонстрировал снижение активности воспаления аорты [40]. Также устекинумаб демонстрирует снижение ряда провоспалительных маркеров, связанных с ССЗ [41]. Влияние генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) на толщину ЭЖТ изучали только в одном исследовании — обнаружено уменьшение толщины ЭЖТ на фоне терапии ингибиторами TNF- α у пациентов с ревматоидным артритом [42]. Исследование влияния ГИБТ на толщину эпикардального жира представляет интерес, учитывая взаимосвязь между псориазом, ССЗ и толщиной ЭЖТ, принимая во внимание последнюю как один из маркеров сердечно-сосудистого риска. Однако уровень влияния ГИБТ на риски развития ССЗ путем изменения толщины ЭЖТ еще предстоит установить.

Цель исследования

Цель данного исследования — изучить изменение толщины ЭЖТ на фоне ГИБТ у детей со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в период с января по май 2023 г. на базе многопрофильного дневного педиатрического стационара и отделения дерматологии Научно-клинического центра №2 Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва).

Критерии соответствия

Критерии включения

Критериями включения были:

- наличие бляшечного прогрессирующего псориаза среднетяжелой или тяжелой степени тяжести;
- возраст от 4 до 17 лет;
- отсутствие противопоказаний к проведению терапии генно-инженерными биологическими препаратами, отсутствие терапии биологическими препаратами в анамнезе.

Описание критериев соответствия

Ключевым критерием для включения пациента в исследование было наличие прогрессирующего бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени, которые ранее не получали ГИБТ, с целью исключения влияния ГИБП на оцениваемый параметр — толщину ЭЖТ.

Подбор участников в группы

При подборе и разделении на группы получаемой терапии учитывался возраст пациентов: в группу адалимумаба

включение осуществлялось с 4 лет, в группы секукинумаба и устекинумаба — с 6 лет. В остальном процесс распределения на группы проходил случайным образом.

Критерии не включения

Наличие противопоказаний к проведению ГИБТ.

Критерии исключения

Проводимая ранее ГИБТ.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Всем пациентам в качестве основного критерия проводилась оценка толщины ЭЖТ методом ультразвукового исследования до начала ГИБТ и через 16 нед.

Дополнительный показатель исследования

В качестве дополнительного показателя исследования перед началом терапии и через 16 нед после нее проводилась оценка индекса тяжести и площади псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Методы измерения целевых показателей

Всем пациентам перед инициацией ГИБТ была проведена трансторакальная двумерная эхокардиография в М-режиме с оценкой толщины ЭЖТ. Эхокардиография выполнялась стандартными методами с положением испытуемых лежа на левом боку. Оценка индекса PASI проводилась с использованием валидированных шкал и осмотра пациентов.

Статистические процедуры

Принцип расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Для обработки статистической информации использовался пакет программ Microsoft Office Excel, США. Все группы пациентов были однородны по полу, длительности заболевания и индексу массы тела. Проводилась оценка толщины ЭЖТ и индекса PASI во всех группах пациентов перед началом терапии и через 16 нед с последующим расчетом средних значений. Также проводилась оценка динамики изменения толщины ЭЖТ и PASI с определением среднего значения, медианы и доверительного интервала (ДИ). Результаты за период наблюдения сравнивались между собой с использованием *T*-критерия Уилкоксона и считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Все данные пациентов были анонимизированы, доступ к исходным табличным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеют соавторы публикации). Получено

одобрение Локального независимого этического комитета ЦКБ РАН № 154 от 18.06.2021 на проведение исследования. От всех участников было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

За период с январь по май 2023 г. отобраны 56 пациентов детского возраста, которым был установлен диагноз псориаза тяжелой и среднетяжелой степени тяжести (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследовании приняли участие 56 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст пациентов во всех группах составил 11,53 года. 53% пациентов были мужского пола, 47% — женского. Среднее значение PASI до момента начала ГИБТ составило 18,32 балла, минимальное значение соответствовало 3 баллам, максимальное — 46. Все пациенты были распределены в три группы, 15 пациентам была иницирована терапия адалимумабом, 24 — устекинумабом, 17 — секукинумабом. При сравнении групп пациентов между собой с расчетом *T*-критерия Уилкоксона не было выявлено статистически значимой разницы по полу, возрасту и PASI ($p \leq 0,05$). При разделении на группы получаемой терапии учитывался возраст пациентов: в группу адалимумаба включение осуществлялось с 4 лет, в группы секукинумаба и устекинумаба — с 6 лет. В остальном процесс распределения на группы проходил случайным образом.

Основные результаты исследования

Всем пациентам, участвующим в исследовании, была иницирована ГИБТ. Ингибитор TNF- α адалимумаб получали 15 пациентов, терапия ингибитором IL-12/23 устекинумабом была иницирована у 24 пациентов, группу применения ингибитора IL-17A секукинумаба составили 17 пациентов.

В группе пациентов, получавших адалимумаб (рис. 2), исходный показатель среднего значения толщины ЭЖТ составлял 2,1 мм, а на 16-й нед терапии — 1,77 мм. Таким образом, среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,33 мм, медиана динамики — 0,17 мм, [ДИ 0,33 $\pm$ 0,25]. Оценка показателя с расчетом *T*-критерия Уилкоксона показала статистически значимое снижение показателя толщины ЭЖТ после терапии ($p \leq 0,05$).

Среднее значение толщины ЭЖТ у пациентов, получавших устекинумаб (рис. 3), до начала терапии составило 2,13 мм, через 16 нед терапии — 1,69 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,44 мм, медиана динамики — 0,38 мм [ДИ 0,44 $\pm$ 0,13]. Сравнение значений с расчетом *T*-критерия Уилкоксона также показало статистически значимое ($p \leq 0,05$) различие между группами.

Рис. 1. Алгоритм формирования исследуемой группы

Fig. 1. Algorithm for study group formation

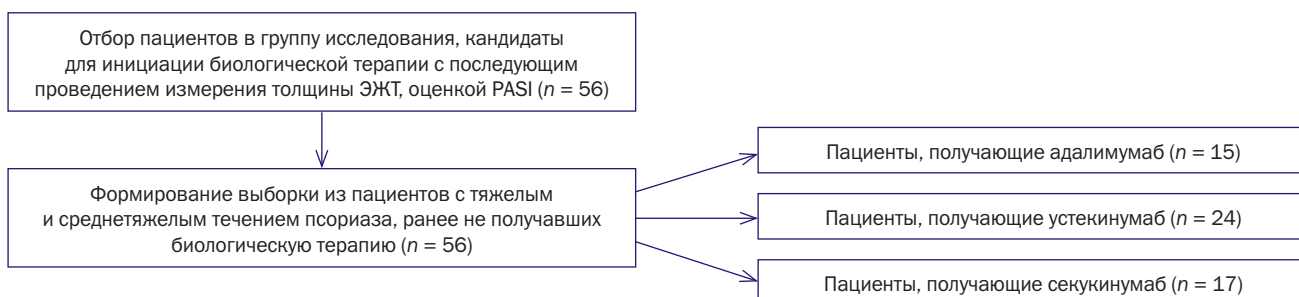


Рис. 2. Динамика изменения толщины ЭЖТ в группе пациентов, получавших адалимумаб

Fig. 2. Dynamics of changes in EFT thickness in the adalimumab group

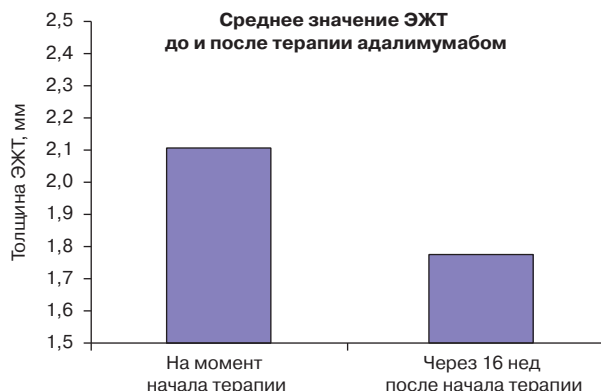


Рис. 4. Динамика изменения толщины ЭЖТ в группе пациентов, получавших секукинумаб

Fig. 4. Dynamics of changes in EFT thickness in the secukinumab group

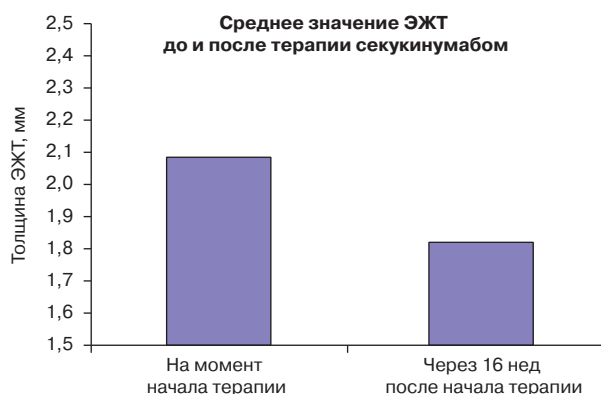


Рис. 3. Динамика изменения толщины ЭЖТ в группе пациентов, получавших устекинумаб

Fig. 3. Dynamics of changes in EFT thickness in the ustekinumab group

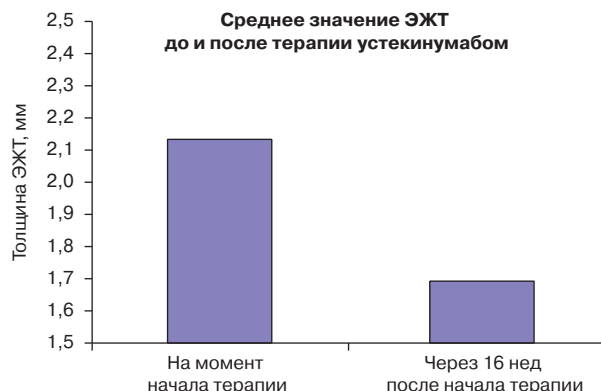
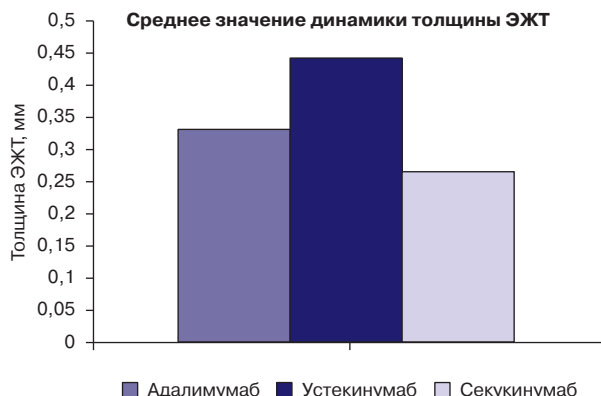


Рис. 5. Сравнение средних значений динамики изменения толщины ЭЖТ во всех группах пациентов

Fig. 5. Comparison of mean dynamics of changes in EFT thickness in all patient groups



Среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии секукинумабом (рис. 4) составило 2,08 мм, через 16 нед терапии — 1,82 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,26 мм, медиана динамики — 0,27 мм [ДИ 0,27 ± 0,07]. Оценка с расчетом Т-критерия Уилкоксона показала статистически значимое различие в группах ($p \leq 0,05$).

Сравнение между собой средних значений динамики толщины ЭЖТ во всех группах пациентов (рис. 5): наибольшее снижение (0,44 мм) продемонстрировано при терапии устекинумабом в сравнении с адалимумабом (0,33 мм) и секукинумабом (0,26 мм).

При сравнении медиан динамики изменения толщины ЭЖТ наибольшее снижение (0,38 мм) также наблюдалось при терапии устекинумабом в сравнении с адалимумабом (0,17 мм) и секукинумабом (0,27 мм) (рис. 6).

Большинство участников исследования продемонстрировали удовлетворительный ответ на проводимую терапию в виде достижения целевых значений PASI, однако эффективность терапии варьировала в зависимости от применяемого препарата.

Через 16 нед после начала терапии во всех группах было отмечено снижение средних значений толщины ЭЖТ (рис. 7). В группе адалимумаба наблюдалось снижение до 1,77 мм, в группе устекинумаба — до 1,69 мм. Секукинумаб продемонстрировал уменьшение толщины до уровня 1,82 мм.

В группе пациентов, получавших адалимумаб (рис. 8), 73% пациентов смогли достигнуть значения PASI 50, 6% — PASI 75. 21% пациентов на терапии адалимумабом не смогли достигнуть улучшения уровня PASI 50, ни у одного исследуемого не наблюдалось улучшения PASI 90 и PASI 100.

Среднее значение PASI до начала терапии составило 16,73 балла, после 16 нед — 6,4 балла, среднее значение динамики составило 10,33, медиана динамики PASI — 7 баллов [ДИ 10,33 ± 4]. При сравнении показателей с расчетом Т-критерия Уилкоксона демонстрировалось статистически значимое различие в значениях PASI до и после терапии ($p \leq 0,05$).

В группе пациентов, получавших устекинумаб (рис. 9), все участники достигли улучшения PASI 50, 75,3% — PASI 75 и 8% — PASI 90. Абсолютное отсутствие высыпаний на коже, т.е. PASI 100, было зарегистрировано у 16,7% пациентов.

Среднее значение PASI до начала терапии составило 22,16 балла, после 16 нед — 3,6 балла, среднее значение динамики составило 19,28 балла, медиана динамики — 17,1 балла [ДИ 18,5 ± 3,03]. Оценка с использованием Т-критерия Уилкоксона также показала статистически значимое улучшение в группе устекинумаба ($p \leq 0,05$).

В группе пациентов, получавших секукинумаб (рис. 10), все участники достигли улучшения PASI 50, 47% — PASI 75 и 11% — PASI 90, однако ни у кого не наблюдалось PASI 100.

Рис. 6. Сравнение медианы динамики изменения толщины ЭЖТ во всех группах пациентов

Fig. 6. Comparison of median dynamics of changes in EFT thickness in all patient groups

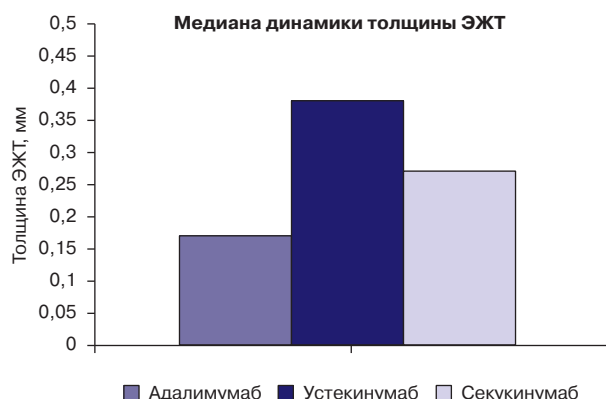
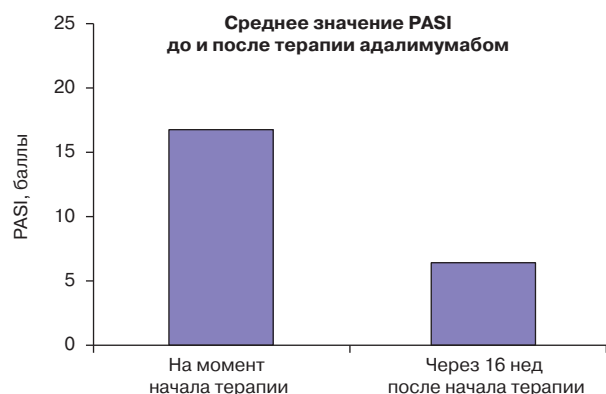


Рис. 8. Динамика изменения PASI в группе пациентов, получавших адалимумаб

Fig. 8. PASI dynamics in the adalimumab group



Среднее значение PASI до начала терапии составило 14,29 балла, после 16 нед — 3,7 балла. Среднее значение динамики PASI составило 10,59 балла, медиана динамики — 10 баллов [ДИ 10,59 ± 2,27]. Оценка показателей на основании *T*-критерия Уилкоксона демонстрирует статистически значимое различие в значениях PASI до и после терапии в группе секукинумаба ($p \leq 0,05$).

Как мы видим, среднее значение динамики составило 19,28 балла в группе устекинумаба, 10,33 в группе адалимумаба и 10,59 в группе секукинумаба (рис. 11).

При сравнении медианы динамики PASI в трех группах (рис. 12) устекинумаб также показал наибольшее снижение в виде 17,10 балла, в то время как адалимумаб продемонстрировал 7 баллов, а секукинумаб — 10 баллов.

При сравнении показателей отдельных групп с общей совокупностью мы видим, что в группе адалимумаба отмечается меньшее снижение значения PASI в виде 6,4 балла, в то время как устекинумаб продемонстрировал снижение до уровня 3,6 балла, а секукинумаб — до 3,7 балла (рис. 13).

Во время наблюдения за участниками исследования серьезных нежелательных явлений, которые привели бы к отмене терапии, зарегистрировано не было (см. таблицу). В отношении назофарингита проводилась симптоматическая терапия с положительным исходом, а реакции в месте инъекций препаратов разрешались самостоятельно. Все зарегистрированные нежелательные явления приведены в таблице.

Рис. 7. Изменение толщины ЭЖТ во время терапии во всех исследуемых группах

Fig. 7. Changes in EFT thickness during therapy in all study groups

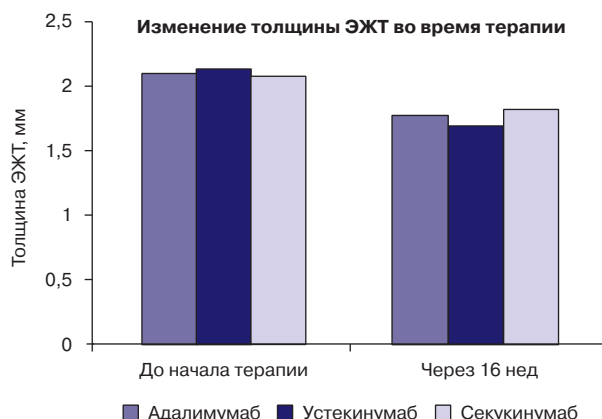
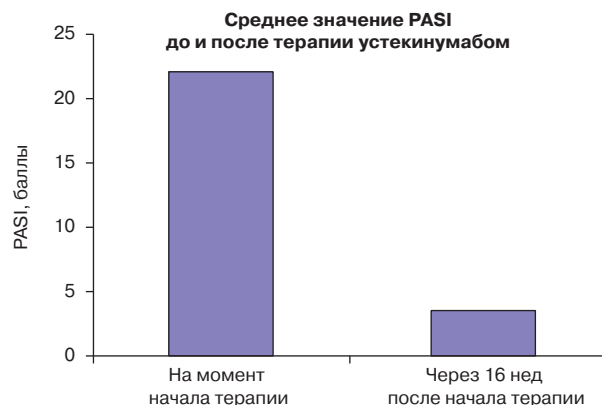


Рис. 9. Динамика изменения PASI в группе пациентов, получавших устекинумаб

Fig. 9. PASI dynamics in the ustekinumab group



ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Во всех группах испытуемых отмечалось статистически значимое уменьшение толщины ЭЖТ и уменьшение индекса PASI ($p \leq 0,05$) при использовании оценки данных с расчетом *T*-критерия Уилкоксона. При сравнительной оценке показателей динамики уменьшения толщины ЭЖТ и уменьшения индекса PASI устекинумаб продемонстрировал наибольшие значения.

Ограничение исследования

Ограничением нашего исследования служили сравнительно небольшая выборка пациентов и отсутствие контрольной группы пациентов без псориаза, что ограничивало нас в выборе методов описательной статистики. Другим ограничением служила методика измерения толщины ЭЖТ с использованием эхокардиографии — данный метод исследования не позволял визуализировать ЭЖТ у пациентов с выраженной подкожно-жировой клетчаткой. Также в группе пациентов, получавших устекинумаб и секукинумаб, минимальный возраст был ограничен шестью годами, в группе адалимумаба — четырьмя годами.

Интерпретация результатов исследования

Тренды современной детской дерматологии демонстрируют, что настоящее и будущее в терапии псориаза

Рис. 10. Динамика изменения PASI в группе пациентов, получавших секукинумаб
Fig. 10. PASI dynamics in the secukinumab group

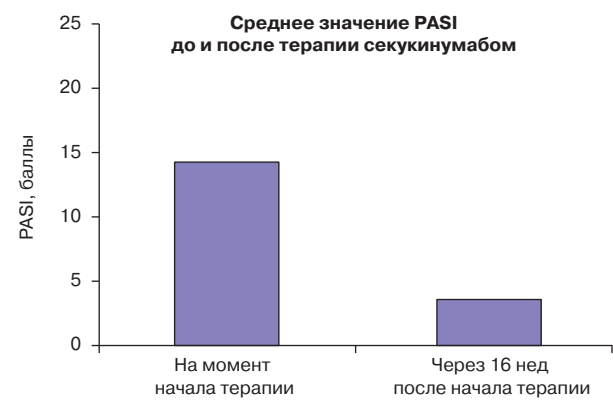


Рис. 12. Сравнение медианы динамики PASI во всех группах
Fig. 12. Comparison of median PASI dynamics in all groups

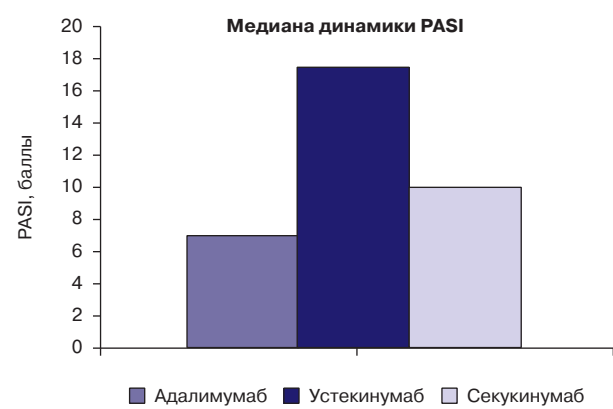


Рис. 11. Сравнение среднего значения динамики PASI во всех группах
Fig. 11. Comparison of mean PASI dynamics in all patient groups

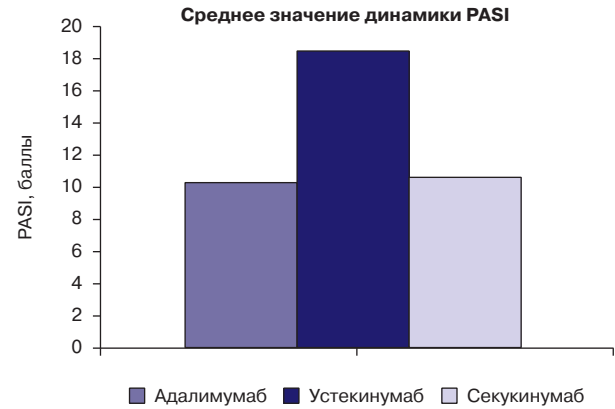


Рис. 13. Сравнение средних значений PASI до начала терапии и результатов в группах через 16 нед от начала терапии
Fig. 13. Comparison of mean PASI before treatment and results in groups after 16 weeks from start therapy

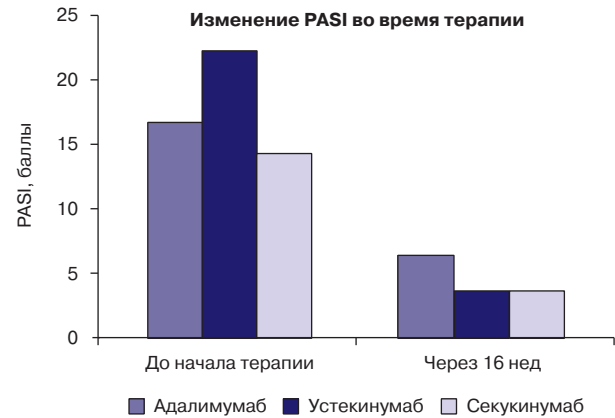


Таблица. Зарегистрированные нежелательные явления
Table. Reported adverse events

Нежелательные явления, n	Группы пациентов		
	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Назофарингит	1	1	2
Инфильтрат в месте введения препарата	3	0	1

остается за применением ГИБП. Обладая возможностью таргетно ингибировать ключевые молекулы в каскаде воспаления, ГИБП позволяют контролировать течение заболевания, обладая высоким профилем эффективности и безопасности.

Важной вехой в применении ГИБП является их потенциальное использование в профилактическом ключе, целью которого является нивелирование патологического воздействия коморбидных состояний, частота которых велика у пациентов с псориазом, включая педиатрическую популяцию. Одной из актуальных и часто встречаемых сопутствующих патологий являются ожирение и ССЗ. В настоящее время имеются работы, которые оценивают влияние ГИБП на различные биохимические маркеры, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями

[41], однако нами была найдена только одна публикация, связанная с оценкой изменения толщины ЭЖТ на фоне терапии ГИБП [42], что обуславливает актуальность проведенного нами исследования.

Использование ЭЖТ как маркера риска ССЗ и висцерального ожирения является перспективной методикой благодаря простому и доступному методу визуализации и возможности рутинной оценки при использовании ультразвуковой диагностики [21]. Важность ЭЖТ в развитии ССЗ подчеркивается многочисленными исследованиями во взрослой популяции пациентов. Точное влияние снижения толщины ЭЖТ на риски развития сердечно-сосудистой патологии еще предстоит оценить, однако потенциальный эффект ГИБП дает возможность в будущем рассматривать подобную терапию как модифицирующую сердечно-сосудистые неблаго

гоприятные исходы. Актуальность проблемы подчеркивается тем, что псориаз сам по себе является независимым фактором риска ССЗ, поэтому возможность его модифицировать представляется привлекательной для клиницистов.

Ранее проводимые исследования у взрослых пациентов продемонстрировали уменьшение толщины ЭЖТ на фоне терапии анти-TNF- α -препаратами [42]. Полученные нами результаты подтверждают эффективность подобной терапии и в детской популяции, а также демонстрируют снижение толщины ЭЖТ при применении ингибиторов интерлейкинов. Устекинумаб показал наибольшую динамику изменения толщины ЭЖТ, также в группе пациентов, получавших устекинумаб, было зарегистрировано наименьшее число нежелательных явлений. Полученные результаты показывают терапевтические возможности воздействия на ЭЖТ в особых группах пациентов, что может оказаться полезным в контексте профилактики ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ЭЖТ является областью интереса исследователей из-за тесной связи с ССЗ. Для пациентов с псориазом данная тема представляется актуальной, так как псориаз — независимый фактор риска ССЗ, и такие пациенты имеют большую толщину ЭЖТ по сравнению с общей популяцией. ГИБТ демонстрирует возможности воздействовать на толщину ЭЖТ, что может влиять на течение ССЗ у пациентов с псориазом, однако это требует дальнейших исследований с целью выявления влияния изменения толщины ЭЖТ на риск развития ССЗ. Одним из привлекательных ГИБП для терапии детского псориаза является ингибитор IL-12/23 устекинумаб. Устекинумаб обладает комфортным графиком индукции и поддержания терапии, высоким профилем безопасности и «выживаемости», что было продемонстрировано в исследованиях CADMUS и CADMUS Jr. [43–45]. Тенденция толщины ЭЖТ к снижению под влиянием устекинумаба может служить одной из опорных точек при выборе терапии у коморбидных пациентов и позволит рассматривать его как препарат первой линии у детей с псориазом и ожирением или избыточной массой тела.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>
2. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x)
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–385. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
4. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):170–181. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13382>
5. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2021. — Т. 97. — № 4. — С. 8–32. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261> [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik*

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B. V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Э.Т. Амбарчян

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

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

А.Д. Кузьмина

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

А.Г. Шандра

<https://orcid.org/0000-0002-9240-6627>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Г.В. Ревуненков

<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

К.А. Валялов

<https://orcid.org/0000-0002-2528-2601>

Dermatologii i Venerologii. 2021;97(4):8–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261>

6. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>

7. Kamata M, Tada Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol*. 2022;13:941071. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941071>

8. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*. 2013;48(7):839–846. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0678-9>

9. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Aberrations in Lipid Expression and Metabolism in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6561. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126561>

10. Piasterico S, Orlando G, Messina F. Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9063. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23169063>

11. Zhang L, Wang Y, Qiu L, Wu J. Psoriasis and cardiovascular disease risk in European and East Asian populations: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):421. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02617-5>
12. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7499. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23147499>
13. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(3):293–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00590-y>
14. Gerdes S, Mrowietz U, Boehncke WH. Comorbidity in psoriasis. *Hautarzt.* 2016;67(6):438–444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3805-3>
15. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: A possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):271–276. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x>
16. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms2006147>
17. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(2):e000062. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000062>
18. Puig L, Costanzo A, Muñoz-Elías EJ, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):773–781. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.20963>
19. Mudigonda P, Mudigonda T, Feneran AN, et al. Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatol Online J.* 2012;18(10):1.
20. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633–639. doi: <https://doi.org/10.1159/000455840>
21. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и соавт. Лептин и эпикардальный жир: новые маркеры псориаза у детей? Проспективное одномоментное исследование // *Педиатрическая фармакология.* — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 242–249. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>
22. Ambarchyan T, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Leptin and Epicardial Fat: New Markers of Psoriasis in Children? Prospective Cross-Sectional Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(3):242–249. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>
23. Bryld LE, Sorensen TI, Andersen KK, et al. High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(5):488–493. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0931>
24. Kittler NW, Cordero KM. Pediatric Psoriasis Comorbidities. *Skin Therapy Lett.* 2020;25(5):1–6.
25. Ambarchian E, Ivanchikov V, Kuzminova A, et al. Comparison of epicardial adipose tissue thickness of paediatric patients with concomitant moderate to severe psoriasis and control group. Poster Presentations. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(S2):10–89. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15301>
26. Wang X, Guo Z, Zhu Z, et al. Epicardial fat tissue in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2016;15:103. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0271-y>
27. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: Close, but very different. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(7):625. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.575>
28. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(11):450–457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.07.003>
29. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):380–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.002>
30. de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J.* 2008;29(6): 777–783. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm564>
31. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(9):593–606. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
32. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6): 363–371. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>
33. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(2):311–316. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21718>
34. Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0516-8>
35. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):595–605. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00179-0)
36. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- α treatment. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):446–451. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2011.01439.x>
37. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor- α therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(3):341–344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02429.x>
38. Phan C, Beauchet A, Burztein AC, et al. Biological treatments for paediatric psoriasis : a retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1984–1992. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15579>
39. Gisondi P, Conti A, Galdo G, et al. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;168(5): 1124–1127. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12235>
40. González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2021;141(10):2402–2411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.03.024>
41. 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>
42. Lima-Martínez MM, Campo E, Salazar J, et al. Epicardial fat thickness as cardiovascular risk factor and therapeutic target in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and nonbiological therapies. *Arthritis.* 2014;2014:782850. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/782850>
43. 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>
44. 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>
45. 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>