

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, М.А. Леонова¹, Л.А. Опрятин¹, Д.В. Федоров¹, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Е.С. Павлова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

Болезнь-модифицирующая терапия псориаза в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 09.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Прогресс в понимании механизмов, лежащих в основе хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как вульгарный псориаз, привел к появлению новых вариантов лечения, основной целью которых является облегчение симптомов. Кроме того, эти знания могут стать основой для новых стратегий достижения глубокой ремиссии или ремиссии без лечения, то есть модификации заболевания с потенциальным влиянием на сопутствующие состояния. Однако достижение этой цели требует дальнейшего изучения таких важных аспектов, как определение модификации заболевания и показателей активности болезни, дальнейшее понимание механизмов патогенеза, этиологии и системных побочных эффектов, окон потенциальных возможностей, биомаркеров для успешной стратификации пациентов и вмешательства, а также соответствующего дизайна исследования. Раннее вмешательство с использованием генно-инженерных биологических препаратов, таких как секукинумаб, представляет собой новый сдвиг парадигмы для улучшения результатов при иммуноопосредованных заболеваниях, необходимы доказательства для определения его полезности при псориазе. Высокий уровень устойчивого очищения кожи, наблюдаемый на фоне применения секукинумаба по сравнению со стандартным лечением и применением фототерапии, свидетельствует о потенциальной пользе раннего лечения биологическими препаратами для достижения полного очищения кожи и нормализации качества жизни, обучения и повседневной активности. Также это может служить обоснованием для изменения стратегии лечения пациентов с впервые выявленным умеренно тяжелым бляшечным псориазом.

Ключевые слова: псориаз, дети, секукинумаб, болезнь-модифицирующая терапия

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Савелова А.А., Павлова Е.С. Болезнь-модифицирующая терапия псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):295–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2799>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexander I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Mariya A. Leonova¹, Leonid A. Opryatin¹, Dmitry V. Fedorov¹, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Ekaterina S. Pavlova¹

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

Disease-Modifying Treatment of Psoriasis in Children

Advances in understanding the mechanisms underlying chronic inflammatory skin diseases, such as psoriasis vulgaris, have led to implementation of new treatment options aimed at symptoms relieving. Moreover, this data may become the basis for new strategies to achieve sustained or treatment-free remission, that is disease modification with potential impact on comorbid conditions. However, achieving this goal requires further study of such crucial aspects as the terms of disease modification and disease activity indicators, deeper understanding of pathogenesis mechanisms, etiology, and systemic side effects, possible opportunities, biomarkers for successful patient stratification and intervention, as well as the adequate study design. Early intervention with genetically engineered biologic drugs such as secukinumab represents new paradigm shift in improvement of immune-mediated diseases outcomes. However, new evidence is needed to determine its efficacy in psoriasis. High level of sustained skin clearance observed on secukinumab therapy compared to standard treatment and phototherapy indicates the potential benefit of early biologic drugs treatment to achieve complete skin clearance and improvement in quality of life, education, and daily activities. It can also become a background for changing treatment strategies for patients with newly diagnosed moderate-to-severe plaque psoriasis.

Keywords: psoriasis, children, secukinumab, disease-modifying treatment

For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Mariya A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitry V., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Pavlova Ekaterina S. Disease-Modifying Treatment of Psoriasis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(5):295–300. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2799>

ОБОСНОВАНИЕ

В 2014 г. статья «Глобальное бремя кожных болезней в 2010: анализ, распространенность и их воздействие» привлекла внимание общественности к псориазу как к важному неинфекционному заболеванию, заслуживающему особого внимания специалистов [1].

Хронические воспалительные заболевания кожи представляют собой спектр иммуноопосредованных воспалительных заболеваний с отчетливыми клиническими и патогистологическими характеристиками [2]. Они рассматриваются как сложные генетические нарушения с взаимодействиями между генами и окружающей средой. Хотя патомеханизмы, лежащие в основе таких нозологий, как красный плоский лишай, нуммулярная экзема, гнойный гидраденит или гранулематозные заболевания, не изучены или изучены лишь частично [3–6]. Прогресс в понимании генетики и иммунопатологии вульгарного псориаза был значительным и привел к ряду новых терапевтических разработок [7]. Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи и оказывает существенное влияние на качество жизни, создавая значительное социально-экономическое бремя [8].

Дети с псориазом часто сталкиваются со стигматизацией, которая резко снижает качество их жизни, вызывая социальную изоляцию и трудности в обучении. Это может повлиять не только на период детства, но и на их дальнейшую жизнь, в том числе на выбор профессии и создание семьи [9]. Сообщается, что среди детей с псориазом в возрасте от 5 до 16 лет качество жизни, связанное со здоровьем, снижается на 30,5% [10]. Интересно, что ухудшение качества жизни у детей с псориазом, по-видимому, больше, чем с атопическим дерматитом (АтД), алопецией и акне [10]. Психологическое воздействие непредсказуемости течения кожных заболеваний приводит к подавленности и отсутствию удовлетворения от лечения [10]. Родители детей с псориазом часто также страдают от тревоги, вины и депрессии, что снижает качество их жизни и влияет на семейные взаимоотношения [11]. Ранняя диагностика и эффективное лечение, по-видимому, имеют решающее значение у педиатрических пациентов с псориазом, для того чтобы избежать будущих осложнений и стигматизации.

Как и большинство хронических воспалительных заболеваний кожи, псориаз демонстрирует некоторую степень изменчивости фенотипа и тяжести, варьируя от очень легких форм с единичными бляшками до тяжелых распространенных форм [2]. Поражение ногтей встречается часто и, по-видимому, связано с более поздней энтезопатией и псориатическим артритом (ПсА) [12]. Хорошо известно, что, помимо поражения суставов, сердечно-сосудистые заболевания являются одними из наиболее хорошо изученных сопутствующих заболеваний в контексте так называемого «псориатического марша» [13], который отличается от «атопического марша», поскольку иммунологические реакции имеют противоположную природу, обусловленную реакцией Th2, а не Th17.

Благодаря лучшему пониманию патологических механизмов, лежащих в основе псориаза, в настоящее время растет возможность исследования стратегий воздействия, направленных на его естественное течение и сопутствующие заболевания [14].

В течение длительного времени исследования воспаления были сосредоточены на понимании механизмов, приводящих к воспалительным реакциям в различных типах тканей. Достигнутый прогресс был преобразован в разработку многочисленных, в основном безопасных и эффективных, препаратов для борьбы со многими воспалительными состояниями, более или менее специфич-

ными для заболевания. Однако механизмы, объясняющие хронический аспект воспалительных процессов, таких как те, которые участвуют при псориазе, менее понятны. В связи с этим концепция «тканевой памяти» представляет большой интерес, и механизмы, лежащие в основе этой концепции, могут предложить возможности для инновационных терапевтических вариантов. Тканевая память относится к долгосрочным эффектам хронического воспалительного воздействия на клетки и ткани, даже после устранения первоначального воспалительного стимула. Концепция подразумевает, что воспаление может оставлять «память» в клетках и тканях, приводя к постоянным изменениям, например, в экспрессии генов вследствие эпигенетической регуляции и/или клеточного поведения, такого как генерация резидентных Т-клеток памяти в тканях (tissue-resident memory T cells; TRM) [15].

Многочисленные исследования показали, что молекулярные «отпечатки» псориаза не полностью разрешаются в клинически чистой коже даже после самого эффективного лечения, доступного в настоящее время, включая введение ингибиторов интерлейкина (IL) 17 и IL-23. Разрешившиеся поражения имеют молекулярный «рубец», состоящий из множества генных продуктов, которые не полностью нормализуются после лечения. Эти транскрипты можно сгруппировать в гены, связанные с воспалением, такие как IL-17, IL-22 и другие, и гены, связанные со структурой кожи [16]. Более того, патогенные TRM, по-видимому, сохраняются в местах клинически разрешившихся псориатических поражений. Даже после длительной терапии эти клетки не теряют своей способности продуцировать IL-17A [17], который может сигнализировать кератиноцитам и стимулировать их пролиферацию [18]. Хотя роль врожденных клеток не была подробно изучена, клетки Лангерганса, изолированные из разрешившихся псориатических поражений, могут продуцировать IL-23 после стимуляции, что делает их еще одним потенциальным фактором в перезапуске активации «спящих» TRM [19] и возможным повторном появлении псориатических высыпаний [20].

В связи со сложностью течения псориаза и предполагаемым необходимым многомерным подходом научное сообщество начало решать вопрос определения модификации заболевания при псориазе [21].

Два основных аспекта должны быть четко разделены для определения модификации заболевания при воспалительных заболеваниях кожи:

- воздействие на само заболевание, то есть хроническое воспаление в коже;
- воздействие на сопутствующие заболевания, то есть «псориатический марш» соответственно.

Учитывая первый аспект, определение может быть похоже на то, что предлагается для аллерген-специфической иммунотерапии [22] и применимо к любому виду хронического воспалительного заболевания кожи: «Любое вмешательство, которое устойчиво влияет на патогенетические механизмы и естественное течение заболевания, приводящее к устойчивой ремиссии после прекращения лечения» [23].

Лекарственные средства, соответствующие этим критериям, могут быть квалифицированы как препараты для лечения псориаза, изменяющие течение заболевания.

МЕХАНИЗМЫ И МИШЕНИ ПРИ ВУЛЬГАРНОМ ПСОРИАЗЕ

Подобно АтД, генетические аспекты псориаза сложны, и на данный момент выявлен ряд локусов и полиморфных генов, при этом роль эпигенетической регуляции только начинает изучаться [24]. Помимо связи с локусами HLA-Cw6 [25], анализы ассоциаций по всему геному пока-

зали некоторые связи с ключевыми молекулами в иммунологическом пути псориаза, такими как рецептор для IL-23 [26]. Однако патофизиология псориаза считается более «однородной», чем при АтД, и ее можно схематически описать как каскадный путь [27], последовательно вовлекающий фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-23, IL-17A и IL-17F.

Таким образом, IL-23 и IL-17 были признаны центральной осью патогенеза псориаза, а также ПсА и энтезита [28]. Они представляют собой наиболее важные мишени для недавно разработанных методов системной терапии [29] (см. рисунок), на которые успешно реагирует большой процент пациентов.

Что касается сопутствующих псориатических заболеваний, IL-17F, по-видимому, представляет особый интерес, поскольку этот цитокин также экспрессируется в синовиальной ткани [30]. Однако в тканях CD103/CD49a+/CD8 IL-17A-продуцирующие TRM играют важную роль в хронизации поражений, поскольку их можно обнаружить в клинически разрешившихся бляшках [31] даже после успешной терапии ингибитором TNF- α этанерцептом [16]. Остаточные проявления заболевания характеризуются провоспалительными цитокинами, такими как IL-17 и IL-22. Эти клетки, которые привлекаются медиаторами, такими как CCL20, вырабатываемый локально воспалительными клетками, являющимися частью порочного круга, в котором IL-23, вероятно, играет центральную роль [32]. Блокада CD49a предотвращает развитие псориаза в животных моделях [33]. Этот механизм способствует хроническим поражениям и их «возрождению» после терапии. К сожалению, хотя и имеются некоторые доказательства роли эпигенетической регуляции при псориазе [34], отсутствует понимание возможных недостаточных естественных механизмов, противодействующих воспалительной реакции при этом заболевании, которые могли бы быть использованы для будущих стратегий, направленных на модификацию заболевания. Таким образом, текущие усилия должны быть сосредоточены либо на восходящих воспалительных цитокинах, таких как главный регулятор IL-23, либо на более нисходящих — на уровне IL-17A и IL-17F и порочном круге, включающем TRM и их молекулы адгезии.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА МОДИФИКАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

С середины 2000-х гг. было разработано четыре поколения биологических препаратов для системной терапии псориаза в зависимости от точки воздействия [35]:

- первое поколение представляют биологические препараты, блокирующие TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и цертолизумаб);
- второе поколение представлено биологическим препаратом анти-p40 (общим для IL-12 и IL-23) устекинумаб;
- третье поколение биологических препаратов было нацелено на биологию IL-17, его представители — секукинумаб и иксекизумаб (оба анти-IL-17A), бимекизумаб (анти-IL-17A и IL-17F) и бродалумаб (анти-IL-17R);
- четвертое поколение направлено на IL-23 и включает в себя гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб и мирикизумаб.

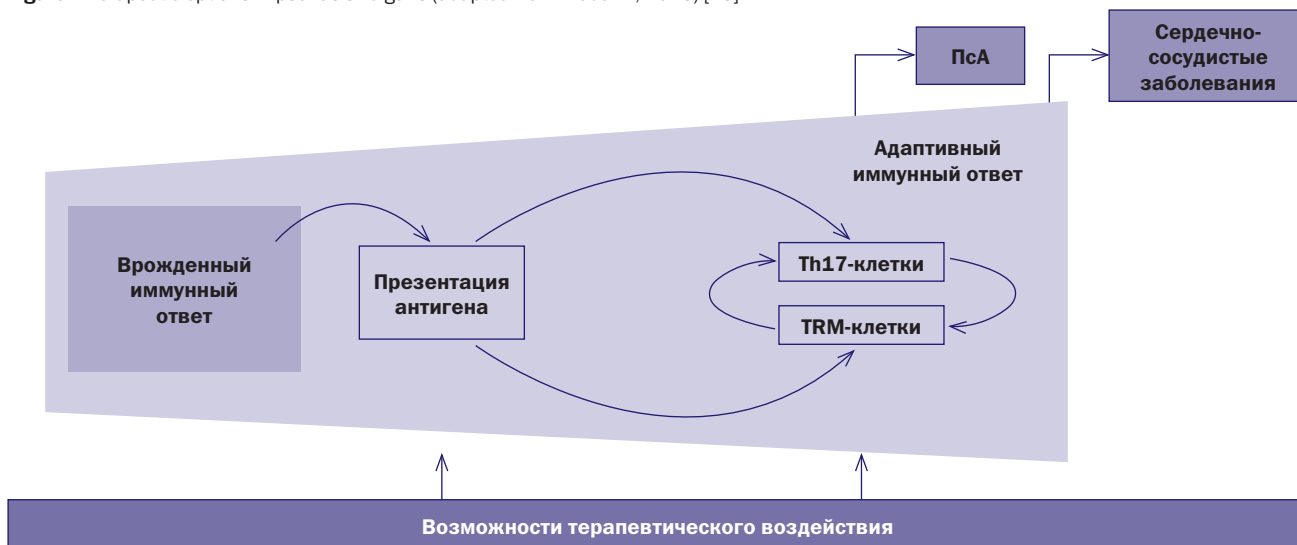
Неудивительно, что уже есть некоторые доказательства долгосрочной ремиссии у препаратов четвертого поколения, полученные из данных в исследованиях фазы III, когда конечной точкой было время до потери ответа, измеряемое индексом тяжести псориаза (PASI) [36]. Интересно, что при терапии ингибиторами IL-17 раннее достижение полного очищения кожи от высыпаний, по-видимому, связано с долгосрочной ремиссией без терапии [37].

ОКНА ВОЗМОЖНОСТЕЙ

На основе данных, полученных из исследований фазы III, может быть выявлено окно возможностей для своевременного вмешательства, потенциально ведущего к модификации заболевания. Во-первых, пациенты с легким и среднетяжелым PASI могут отмечать выраженную положительную динамику от системной терапии, поскольку ее воздействие является значительным в этой популяции [38]. Такое наблюдение предполагает, что другие фенотипические характеристики могут быть определяющими для рассмотрения инициации системной терапии. Во-вторых, пациенты с ранним ответом могут быть лучшими ответчиками и испытывать устойчивую эффективность [39]. В-третьих, позднее начало системной тера-

Рисунок. Возможности терапевтического воздействия при вульгарном псориазе (адаптировано из Bieber T., 2023) [23]

Figure. Therapeutic options in psoriasis vulgaris (adapted from Bieber T., 2023) [23]



Примечание. ПсА — псориатический артрит; TRM — tissue-resident memory T cells (резидентные Т-клетки памяти в тканях).

Note. PA (ПсА) — psoriatic arthritis; TRM — tissue-resident memory T cells.

пии, по-видимому, приводит к хроническому воспалению, а раннее вмешательство может помочь достижению долгосрочной ремиссии [40]. Такая стратегия, как было показано, эффективна при других хронических воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит [41], болезнь Крона [42], рассеянный склероз [43].

Таким образом, раннее вмешательство в соответствии с девизом «бить рано и сильно» может иметь смысл для системной терапии, направленной на модификацию заболевания при псориазе.

Для ПсА, хотя пока нет четких научных доказательств этого предположения, в настоящее время предполагается, что продолжительность менее 2 лет может быть допустимой точкой отсчета для определения окна возможностей для модификации заболевания.

ТЕКУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время исследование STEPIn (NCT03020199) с использованием биологического препарата секукинамаб (ингибитора IL-17A) включает пациентов с впервые выявленным бляшечным псориазом средней и тяжелой степени течения с максимальной продолжительностью 12 мес и пациентов с хроническим бляшечным псориазом с продолжительностью 5 лет и более. После 52 нед терапии и в зависимости от клинического ответа на основе оценки PASI пациенты будут наблюдаться до 104 нед, или 208 нед, или до рецидива (определяемого как 50% потеря максимального PASI на исходном уровне) [21].

Ранее генно-инженерные биологические методы лечения бляшечного псориаза изучались в основном у пациентов с длительным течением заболевания и предыдущим использованием нескольких системных методов лечения [44]. В двух основных исследованиях фазы III секукинамаба у пациентов с умеренным и тяжелым бляшечным псориазом средняя продолжительность заболевания на исходном уровне составляла ~17 лет [45]. Исследование STEPIn является первым, в котором изучается влияние раннего лечения биологическим препаратом на устойчивое очищение кожи у пациентов с впервые выявленным псориазом (< 12 мес с момента постановки диагноза) [46].

Первичные и вторичные конечные точки исследования были достигнуты: более высокая степень очищения кожи была достигнута при использовании секукинамаба по сравнению с узкополосной UVB 311 нм, что было измерено с помощью ответов PASI 90 и IGA 0/1 на 52-й нед [46].

Результаты предыдущих клинических испытаний и наблюдения в реальных условиях показывают, что доля с ответом PASI 90 на 52-й нед при лечении секукинамабом у пациентов, не получавших биологические препараты, с течением псориаза более 1 года составляет около 70–80% [47, 48]. В этом исследовании более 90% пациентов достигли ответа PASI 90 на 52-й нед в группе секукинамаба. Поскольку у пациентов, включенных в исследование STEPIn, был впервые выявлен псориаз (все они были биологически наивными), в то время как у биологически наивных пациентов в предыдущих исследованиях был установленный псориаз с продолжительностью заболевания около 15–17 лет с момента постановки диагноза [47, 48], это указывает на то, что биологическое лечение псориаза может быть более эффективным, если оно применяется на ранних стадиях заболевания.

Высокий и устойчивый ответ PASI 90, наблюдаемый в исследовании STEPIn при лечении секукинамабом, также был связан со значительными преимуществами для пациентов с точки зрения результатов, сообщаемых пациентами, при этом 80% пациентов в группе секукинамаба не испытывали или испытывали незначительное влияние псориаза на качество жизни на 52-й нед. Средние бал-

лы шкалы оценки пациентом боли, зуда и шелушения (Subject's Assessment of Pain, Itching and Scaling; SAPIS) в группе секукинамаба были снижены до менее 1 (по шкале от 0 до 10, где более высокие баллы соответствовали худшему состоянию), что указывает на минимальное влияние боли, зуда и шелушения, по сообщениям пациентов, на 52-й нед. Процент нарушения активности, нарушения во время работы или пропущенного рабочего времени из-за псориаза был снижен до менее 5% на 52-й нед в группе секукинамаба, что указывает на минимальное влияние псориаза на способность работать и выполнять повседневные действия.

Более выраженное снижение уровня β -дефензина 2, биомаркера очищения кожи от псориаза, наблюдалось при применении секукинамаба по сравнению с узкополосной UVB 311 нм на 16-й и 52-й нед. Изменение показателя PASI при применении секукинамаба, но не узкополосной UVB 311 нм значительно коррелировало с изменением уровня β -дефензина 2. Эти данные подтверждают клинические выводы, демонстрирующие более высокую эффективность секукинамаба по сравнению с узкополосной UVB 311 нм у пациентов с впервые выявленным псориазом в течение 52 нед.

Данные по безопасности в этом исследовании соответствовали профилю безопасности секукинамаба у взрослых пациентов с псориазом, ПсА и аксиальным спондилоартритом [49] и установленному профилю безопасности для узкополосной UVB 311 нм [50]. Не было выявлено никаких новых или неожиданных сигналов безопасности. Частота инфекций и инвазий была аналогична той, которая наблюдалась в испытаниях с участием пациентов с хроническим бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [50].

Скорость прогрессирования тяжести псориаза сильно варьирует, многие пациенты живут с легкой формой заболевания в течение нескольких лет, прежде чем у них разовьется средняя или тяжелая степень [51]. Важной особенностью этого исследования было то, что у всех включенных пациентов был умеренный или тяжелый бляшечный псориаз и в среднем 6 мес с момента постановки диагноза. Потенциальные триггеры или клинические факторы риска раннего и быстрого прогрессирования до умеренной или тяжелой степени заболевания в популяции пациентов, включенных в это исследование, не могли быть выявлены.

Особенности дизайна исследования и характера лечения, сопряженного с отсутствием ослепления, авторы считают ограничением исследования. Другим возможным ограничением является более высокая доля пациентов в группе узкополосной UVB 311 нм с исходным баллом IGA 4 по сравнению с группой секукинамаба. Это указывает на то, что у пациентов в группе узкополосной UVB 311 нм мог быть более тяжелый псориаз, хотя исходный балл PASI и индекс BSA были схожими в обеих группах.

В этом исследовании узкополосная UVB 311 нм была выбрана в качестве терапии сравнения для секукинамаба, поскольку он представляет собой стандарт лечения пациентов с впервые выявленным бляшечным псориазом во многих регионах. Однако секукинамаб является непрерывным системным лечением, в то время как узкополосная UVB 311 нм применялись курсами до 12 нед. Еще одним ограничением исследования является то, что не все пациенты в группе узкополосной UVB 311 нм могли получать активное лечение в течение исследуемого периода.

Раннее вмешательство с использованием биологических препаратов представляет собой новый сдвиг парадигмы для улучшения результатов при иммуноопосредованных заболеваниях, и необходимы доказательства для определения его пользы при псориазе [46]. Высокий уровень устойчивого очищения кожи, наблюдаемый в этом

исследовании с секукинумабом по сравнению со стандартным лечением узкополосной UVB 311 нм, свидетельствует о потенциальной пользе раннего лечения биологическими препаратами для достижения полного очищения кожи и нормализации качества жизни, трудовой деятельности и повседневной активности, а также может служить обоснованием для изменения стратегии лечения пациентов детского возраста с впервые выявленным умеренно тяжелым бляшечным псориазом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from companies Mölnlycke Health Care AB.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>
- Braun-Falco's Dermatology. Plewig G, French LE, Ruzicka T, et al., eds. Heidelberg: Springer Berlin; 2022.
- Boch K, Langan EA, Kridin K, et al. Lichen planus. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:737813. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.737813>
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):61. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>
- Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1819–1831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.010>
- Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):18. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0149-1>

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — руководство, выработка концепции.

А.И. Материкин — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Р.В. Епишев — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

М.А. Леонова — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Л.А. Опрятин — работа с данными, анализ данных.

Д.В. Федоров — работа с данными, анализ данных.

Р.А. Иванов — работа с данными, анализ данных.

А.А. Савелова — работа с данными, анализ данных.

Е.С. Павлова — работа с данными, анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — guidance, concept development.

Alexander I. Materikin — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Roman V. Epishev — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Mariya A. Leonova — data processing, data analysis, manuscript editing.

Leonid A. Opryatin — data processing, data analysis.

Dmitry V. Fedorov — data processing, data analysis.

Roman A. Ivanov — data processing, data analysis.

Alena A. Savelova — data processing, data analysis.

Ekaterina S. Pavlova — data processing, data analysis.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Л.А. Опрятин

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

А.И. Материкин

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

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Р.А. Иванов

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

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Е.С. Павлова

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

- Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):102–113. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>

- Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–1315. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)

- Kara T, Topkarci Z, Yilmaz S, et al. Pediatric patients with psoriasis and psychiatric disorders: premorbid and comorbid in a case-control study. *J Dermatol Treat.* 2019;30(2):129–134. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1476653>

- Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. Skin disease in children: effects on quality of life, stigmatization, bullying, and suicide risk in pediatric acne, atopic dermatitis, and psoriasis patients. *Children (Basel).* 2021;8(11):1057. doi: <https://doi.org/10.3390/children8111057>

- Datta D, Sarkar R, Podder I. Parental stress and quality of life in chronic childhood dermatoses: a review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(Suppl 1):S19–S23.

12. Mendonca JA, Aydin SZ, D'Agostino MA. The use of ultrasonography in the diagnosis of nail disease among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0081-9>
13. 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>
14. van de Kerkhof PC. Biologics for psoriasis: maintenance treatment and true disease modification. *J Dermatol Treat*. 2017;28(4):281. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1336829>
15. Crowl JT, Heeg M, Ferry A, et al. Tissue-resident memory CD8(+) T cells possess unique transcriptional, epigenetic and functional adaptations to different tissue environments. *Nat Immunol*. 2022;23(7):1121–1131. doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01229-8>
16. Suárez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Lowes MA, Krueger JG. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):391–400. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.280>
17. 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>
18. 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 skin from patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1444–1454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.048>
19. Martini E, Wik  n M, Cheuk S, et al. Dynamic Changes in Resident and Infiltrating Epidermal Dendritic Cells in Active and Resolved Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):865–873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.033>
20. Cheuk S, Wik  n 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>
21. Iversen L, Eidsmo L, Austad J, et al. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification — rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1930–1939. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14979>
22. Mahler V, Mentzer D, Bonertz A, et al. Allergen immunotherapy (AIT) in children: a vulnerable population with its own rights and legislation — summary of EMA-initiated multi-stakeholder meeting on Allergen Immunotherapy (AIT) for children, held at Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany, 16.1.2019. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:28. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00327-w>
23. Bieber T. Disease modification in inflammatory skin disorders: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(8):662–680. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00735-0>
24. Luo Y, Qu K, Kuai L, et al. Epigenetics in psoriasis: perspective of DNA methylation. *Mol Genet Genomics*. 2021;296(5):1027–1040. doi: <https://doi.org/10.1007/s00438-021-01804-y>
25. Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2120–2130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.038>
26. Dand N, Mahil SK, Capon F, et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>
27. Schon MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323>
28. Bridgewood C, Newton D, Bragazzi N, et al. Unexpected connections of the IL-23/IL-17 and IL-4/IL-13 cytokine axes in inflammatory arthritis and enthesitis. *Semin Immunol*. 2021;58:101520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101520>
29. Bugaut H, Aractingi S. Major role of the IL17/23 axis in psoriasis supports the development of new targeted therapies. *Front Immunol*. 2021;12:621956. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621956>
30. Iznardo H, Puig L. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. *Ther Adv Chron Dis*. 2021;12:20406223211037846. doi: <https://doi.org/10.1177/20406223211037846>
31. Ryan GE, Harris JE, Richmond JM. Resident memory T cells in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*. 2021;12:652191. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652191>
32. Oliver R, Krueger JG, Glatt S, et al. Bimekizumab for the treatment of moderate — to severe plaque psoriasis: efficacy, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and transcriptomics from a phase IIa, randomized, double-blind multicentre study. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):652–663. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.20827>
33. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med*. 2007;13(7):836–842. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1605>
34. Patrick MT, Stuart PE, Zhang H, et al. Causal relationship and shared genetic loci between psoriasis and type 2 diabetes through trans-disease meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(6):1493–1502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.025>
35. van de Kerkhof PC. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(7):1778–1785. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.014>
36. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2437–2446.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016>
37. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015;172(2):484–493. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13348>
38. Golbari NM, van der Walt JM, Blauvelt A, et al. Psoriasis severity: commonly used clinical thresholds may not adequately convey patient impact. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):417–421. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16966>
39. Pinter A, Gerdes S, Papavassiliu C, Reinhardt M. Characterization of responder groups to secukinumab treatment in moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2020;31(8):769–775. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1626973>
40. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J Dermatol Treat*. 2015;26(2):103–112. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.880396>
41. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906–914. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh199>
42. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660–667. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60304-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60304-9)
43. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66(4):513–520. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.21757>
44. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2(52):52ra72. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001107>
45. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326–338. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314258>
46. Ben Abdallah H, Emmanuel T, B  g  n  j A, et al. Early intervention and disease memory in psoriasis: a literature review. *JEADV Clin Pract*. 2022;1:307–316. doi: <https://doi.org/10.1002/jvc2.63>
47. Augustin M, Dauden E, Mrowietz U, et al. Secukinumab treatment leads to normalization of quality of life and disease symptoms in psoriasis patients with or without prior systemic psoriasis therapy: the PROSE study results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):431–440. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16632>
48. Chiricozzi A, Balato A, Conrad C, et al. Secukinumab demonstrates improvements in absolute and relative psoriasis area severity indices in moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a European, multicentric, retrospective, real-world study. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(5):476–483. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1671577>
49. Bissonnette R, Luger T, Ta  i D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1507–1514. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14878>
50. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):125–133. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0176-6>
51. Kerdel F, Don F. The importance of early treatment in psoriasis and management of disease progression. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):737–742.