

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи



Маглаперидзе Майя

**Оптимизация диагностики и лечения псориаза,
ассоциированного со стрептококковой инфекцией**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Баткаев Эдгем Абдулахатович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1.Эпидемиология, клинические формы псориаза.....	13
1.2.Иммунопатогенез псориаза.....	15
1.3. Микробиоценоз здоровой кожи.....	20
1.4. Роль стрептококковой инфекции при псориазе.....	22
1.5. Роль кишечной микробиоты в патогенезе псориаза.....	25
1.6. Методы идентификации стрептококковой инфекции при псориазе.....	28
1.7. Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ) в дерматологии. Формула метода.....	29
1.8. Методы лечения псориаза.....	31
1.8.1. ПУВА терапия.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	34
2.1. Основные этапы проведения диссертационного исследования.....	34
2.2. Клиническая характеристика пациентов	35
2.3. Оценка микробиоты у пациентов с псориазом с помощью хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.....	36
2.3.1. Описание биологического материала для проведения масс-спектрометрии микробных маркеров.....	43
2.3.2. Подготовка проб в лаборатории для хромато-масс-спектрометрического анализа	44
2.4. Методы лечения	47
2.5. Оценка эффективности комплексной терапии больных псориазом	48
2.6. Статистическая обработка результатов	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1. Клиническая характеристика пациентов	50

3.2. Оценка значимости бактериологического метода-посева из горла, уровня АСЛО, ANCA для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза.....	51
3.3. Определение микробиоты в горле (мазке) при псориазе с помощью метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров	54
3.4. Особенности микробиоценоза тонкого кишечника у пациентов с псориазом, обнаруженные с помощью метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров	56
3.5. Особенности микробиоценоза кожи при псориазе.....	58
3.6. Оценка состояния микробиоценоза слизистой горла после санации носоглотки у больных псориазом.....	60
3.7. Оценка состояния микробиоценоза тонкого кишечника у пациентов с псориазом после коррекции выявленных нарушений.....	63
3.8. Оценка состояния микробиоценоза кожи у пациентов с псориазом после ПУВА-терапии	65
3.9. Оценка клинической эффективности комплексной терапии.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
Приложение А (справочное). Памятка по отбору и транспортировке проб для анализа методом масс-спектрометрии микробных маркеров.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Псориаз (Пс)– среди хронических болезней кожи является наиболее распространенным заболеванием. Им болеет от 3 до 7% населения планеты. Патологический процесс нередко сопровождается не только поражением кожи, но и системными проявлениями в виде полиартритов, нефритов, гепатитов и др.. Проводимые во многих странах исследования до настоящего времени не позволили окончательно установить этиологию псориаза. Большинство исследователей указывают на участие в генезе Пс генетических, иммунных и средовых факторов. Особое внимание обращается на, что среди разнообразных экзогенных факторов, запускающих иммунопатологические реакции при Пс , по-видимому , имеет значение частое выявляемые у данных больных нарушение микробиоты кожи, слизистой горла и кишечника [46, 47, 48, 73].

Иммунные реакции при Пс сопровождаются безудержной активацией митоза эпидермальных клеток, нарушением их кератинизации и дифференцировки, синтезом цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию в дерме. В результате этого формируются хронические бляшки с активными CD8+ Т-лимфоцитами и нейтрофилами. В сыворотке крови обнаруживают антитела к антигенам клеток рогового и зернистого слоев эпидермиса с формированием иммунных комплексов в эпидермисе псориазных элементов [30, 36, 91, 126, 128, 132, 187, 247].

В роли триггеров, запускающих патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, выступают различные различные инфекционные заболевания. Так, установлена четкая связь между каплевидным псориазом и инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А. Впервые взаимосвязь псориаза и стрептококковой инфекции была установлена Винфилдом в 1916 году [85] на примере острого экзантемного псориаза, которому предшествовала острая стрептококковая инфекция глотки [45, 85, 212].

Вместе с тем природа антигена, активирующего Т-лимфоциты при псориазе, по-прежнему неясна [10, 45].

Степень разработанности темы исследования

Иммунопатологические реакции при Пс характеризуются активацией вначале Т лимфоцитов и последующей пролиферацией кератиноцитов., сопровождающиеся продукцией медиаторов воспаления, прежде всего, ФНО-а и интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1 [30, 37, 93, 129, 132, 235, 236]. Ведущими факторами, формирующими у лиц с наследственной предрасположенностью к Пс могут быть экзогенными или эндогенными. Причинными факторами внешней среды, запускающими Пс, могут быть бактериальная, грибковая, вирусная микробиота [184, 192, 224, 239]. Во многих исследованиях сообщается о связи начала проявлений псориаза с хроническим или острым инфекционным процессом, частыми причинами, которых являются стрептококки. Эти утверждения обосновываются выявлением повышенных титров антистрептолизина-О и стрептококков из верхних дыхательных путей [192, 239], а также развитием Пс на фоне тонзиллита или фарингита [105, 110, 234]. В 90% случаев псориаза I типа начинаются вслед за манифестацией стрептококковой инфекции [76, 92, 118, 225]. В связи с этим высказывают предположение, что в миндалинах в ответ на стрептококковую инфекцию аккумулируются Т-лимфоциты, перекрестно реагирующие с антигенами стрептококков и кератином кератиноцитов. Эти лимфоциты мигрируют в кожу, где вызывают воспалительную реакцию, которая инициирует развитие псориаза. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что у некоторых пациентов выделены сходные олигоклональные Т-клетки как из миндалин, так и из псориатических бляшек. Кроме того, у данных больных после тонзиллэктомии зачастую наступала ремиссия псориаза [105, 110, 234, 239]. Однако точный механизм того, как стрептококковая инфекция ведет к появлению псориаза, до сих пор не изучен [105, 110, 234]. Исследования последних лет выявили также связь между функциональным состоянием желудочно-кишечного

тракта и гомеостазом кожи, между кишечной микробиотой и иммунной системой. При этом отмечается, что при псориазе у больных часто наблюдается дисбиоз с обсеменением слизистой кишечника стрепто-стафилококковой флорой и другими условно-патогенными микроорганизмами, приводящий к иммунопатологическим реакциям [49, 168, 247]. Используемые консервативные методы санации стрептококковой инфекции у больных псориазом препаратами пенициллина, к которым сохранена высокая чувствительность всех серотипов стрептококка, несмотря на хорошие результаты вначале лечения, в последующем приводят к реколонизации и рецидиву заболевания [224, 239]. По-видимому, это связано с тем, что стрептококки, являющиеся внутриклеточными инфектами, не ингибируются, поскольку препараты пенициллина внутрь клеток не проникают. Очевидно для достижения терапевтического эффекта псориаза, ассоциированного со стрептококковой инфекцией наряду с стандартизованными методами лечения необходима санация всех очагов хронической стрептококковой инфекции. Кроме того, для профилактики рецидивов целесообразно назначение специфических препаратов, нормализующих часто выявляемую нарушенный микробиоциноз кожи и других органов у больных Пс [12, 89]. Вместе с тем до сих пор полностью не изучены патогенетические механизмы того, как стрептококковая инфекция или патологическая микробиота кожи, слизистой верхних дыхательных путей и кишечника участвует в формировании псориаза. Все вышеизложенное определяет актуальность запланированного в рамках диссертационной работы научного исследования.

Цель исследования

Изучить новые звенья этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике), разработать комплексное лечение с учетом выявленных факторов.

Задачи исследования

1. Определить значимость бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО, АНСА для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза.
2. Определить особенности микробиоценоза кожи в норме (у здоровых лиц) и у пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ): оценить уровень 57 микроорганизмов, содержание эндотоксина.
3. Выявить новые звенья этиопатогенеза у пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией, с помощью оценки микробиоты кожи, горла, кишечника методом ХМСМ.
4. Оценить влияние ПУВА-терапии на исходно нарушенный состав микробиоты кожи при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией.
5. Разработать комплексное лечение при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, с учетом новых данных о нарушенном микробиоценозе кожи, горла, кишечника.

Научная новизна

Впервые при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, изучен расширенный спектр микроорганизмов на коже, в горле, в кишечнике методом хромато-масс-спектрометрии: 57 видов микроорганизмов, среди них выявлены виды стрептококков, ранее не описанные как этиологически значимые при псориазе: *Strep. spp.*, *Peptostreptoc*, уровень эндотоксина, содержание нормофлоры (ХМСМ).

Впервые, благодаря комплексному подходу (одновременной оценке расширенного спектра микробиоты в трех биотопах – на коже, в горле и кишечнике) установлены новые звенья этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией.

Впервые проведена оценка эффективности воздействия ПУВА-терапии на исходно нарушенный микробиоценоз кожи у пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией методом ХМСМ.

Впервые на основе выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией разработана новая комплексная методика лечения, включающая ПУВА-терапию в сочетании с комбинированной терапией дисбактериоза слизистой горла и кишечника.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проанализированы эпидемиологические и клинические особенности течения псориаза у наблюдаемых пациентов и выявлены факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных Пс на современном этапе.

2. С помощью метода ХМСМ при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, изучен расширенный спектр микроорганизмов на коже, в горле, в кишечнике, среди них выявлены виды стрептококков, ранее не описанных как этиологически значимые при псориазе: *Peptostreptoc.*, маркеры кишечных микроорганизмов на коже и в горле, а в кишечнике-повышенный уровень *Prop. Acnes* и эндотоксина, рассматриваемые как новые звенья этиопатогенеза при Пс.

3. На основе выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, разработана новая комплексная методика лечения, включающая ПУВА-терапию в сочетании с комбинированной терапией дисбактериоза кожи, слизистой горла и кишечника.

4. На основе расширенной оценки микробиоценоза на коже, в горле, кишечнике у обследованным пациентом псориазом:

Разработан алгоритм комплексной терапии с учетом нарушения микробиоты в горле местными антисептиками, слабо-солевыми растворами – для профилактики.

– В кишечнике местные антисептики энтерол по 1 кап. 1 раз в день до 5 дней, пробиотики Флорин форте 2 кап. 1 раз в день после еды (1мес.)

– На коже после ПУВА-терапии меняется спектр микробиоты. Патогенная флора поменялось на условно патогенную флору, в связи с этим рекомендованы местные антисептики (препарат Цинка, лактобактерии Нормофлорин-L).

– Для нормализации проницаемости кишечника рекомендуется препарат Энтеросан по 1 кап. 2 раза в день (2 мес.)

5. Рекомендовано оценивать микробиоценоз кожи, горла, кишечника при тяжелых формах псориаза методом ХМСМ микробных маркеров и в случае выявленного дисбактериоза назначить корректирующую терапию.

6. Рекомендуется для оценки эффективности терапии проводить исследования ХМСМ в динамике до и после лечения. Прежде всего, на коже, при возможности – в мазке из горла и кишечника.

7. Рекомендована диетотерапия, с учетом дисбиоза кишечника у пациентов при псориазе (дефицит пищеварительных ферментов) с ограничением лактозы, глютена, белка, яиц, шоколад, кофе, рассматривая их как классические аллергены.

8. Осуществлять контроль за функциональном состоянии ЖКТ (требуется консультация гастроэнтеролога).

Методология и методы исследования

На основании анализа научной литературы в процессе исполнения данной диссертационной работы оценена степень состояния изучения патогенетического механизма участия стрептококковой инфекция и патологической микробиоты кожи, слизистой верхних дыхательных путей и кишечника в формировании псориаза, позволившее определить цели, задачи исследования и методологию решения поставленных задач. В исследовании использованы клинические, лабораторные, статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией, выявлены новые звенья этиопатогенеза – нарушенный микробиоценоз в основных биотопах (коже, горле, кишечнике) с помощью оценки расширенного спектра микробиоты методом хромато-масс-спектрометрии.

2. При псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, обнаружены не описанные ранее виды стрептококка – *Strep. spp.*, *Strep. Peptostreptoc*, маркеры кишечных микроорганизмов – на коже, в горле, в кишечнике – повышен уровень *Prop. Acnes*.

3. С учетом выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, разработана комплексная терапия, включающая ПУВА-терапию в сочетании:

- с санацией носоглотки местными антисептиками (мирамистин) с последующим профилактическим применением слабо солевых растворов;

- с коррекцией нарушенного микробиоценоза кишечника (кишечные антисептики, энтерол, пробиотические препараты – флорин форте, препараты, восстанавливающие проницаемость кишечной стенки, – энтеросан, по показаниям – желчегонные, гепатопротекторные препараты);

- с диетотерапией;

- с применением местных антисептических препаратов на кожу (гелей, кремов с цинком).

4. ПУВА-терапия у больных Пс полностью не восстанавливает нарушенный микробиоценоз кожи, в связи с этим рекомендуется совместно в проведении ПУВА-терапии дополнительно применять топическую терапию препаратами цинка лечение пациентов (гелями, спреями).

Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ) имеет большое клинко-диагностическое значение при псориазе для выявления ассоциации со стрептококковой инфекцией. Метод ХМСМ может быть рекомендован для дополнительного обследования больных тяжелыми формами псориаза, резистентных к базисной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным объемом выборки для получения научно обоснованных заключений, использованием сертифицированного оборудования, современных способов диагностики, необходимых для решения поставленных цели и задач, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Основные положения, выводы и рекомендации логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Основные положения доложены и обсуждены на конференции Осенняя сессия XXIV Междисциплинарного симпозиума « РУДН-2019», на XII Всемирном конгрессе по молекулярной аллергологии, иммунологии и астме, 29 июня – 2 июля 2019 г. Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии, кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного профессионального образования РУДН- 27 сентября 2022 года.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены на: клинических базах кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, «Доктор про» (ООО «Родина»), ООО «Медицинский центр», «КОМПАНИЯ АЛЕКСАНДР», Филиал №1 ФГБУ, «Лечебно-реабилитационный клинический центр» МО РФ (Центральный военный госпиталь, г. Химки). А также результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН, курсы читаемых лекций .

Результаты исследований отражены в учебном пособии «Диагностика и коррекция патологического микробиоциноза у больных псориазом».

Личный вклад автора в исследование

Аспирантом проведен анализ доступной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы.

Разработан план исследования.

Самостоятельно проведены клинические исследования отобранных больных псориазом, в том числе анализ лабораторных показателей, на основании которых разработана комплексная терапия выявленного дисбиоза при Пс. Больным назначалась индивидуальная терапия. Автор непосредственно принимал участие в лечении наблюдаемых больных. Проводил анализ результатов обследования и проводимой терапии на основании, которых сделаны выводы, определена научная новизна и практическая значимость проведенных исследований

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статья в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 - иная статья, 4 – тезисы материалов конференций, 1 - учебное пособие.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и областям исследований: п. 3. «Современные клинические проявления кожных и венерических заболеваний, их роль в комплексной диагностике. Клинико-лабораторные параллели».

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 113 страницах компьютерного текста, включает: введение, литературный обзор, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, состоящий из 247 источников, из которых 108 отечественные и 139 зарубежные. Диссертация оформлена 11 таблицами, 15 рисунками, 4 фотографиями.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, клинические формы псориаза

Псориаз (Пс) – аутоиммунное, мультисистемное иммуно-опосредованное заболевание кожи, поражающее примерно 2–3% населения во всем мире. По данным ВОЗ (2016 г.), частота его встречаемости варьирует от 0,09% до 11,4% [8, 33, 127]. В Соединенных Штатах 7 миллионов человек страдает Пс. Этот показатель остается стабильным с середины 2000-х годов. Распространенность Пс среди мужчин и женщин почти одинаковое; в структуре возрастной 4% составляют дети в возрасте до 16 лет [42, 83, 88, 127, 201].

Чаще всего Пс встречается в Западной Европе и Скандинавии, тогда как самая низкая заболеваемость отмечается среди представителей негроидной и монголоидной рас [1, 89].

В Российской Федерации было впервые зарегистрировано заболеваемость Пс за 2021 годы больных Пс, заболеваемость составила 247,2 на 100 000 населения.

Точные механизмы этиопатогенеза Пс не до конца известны. Предположительно, генетические и эпигенетические изменения в совокупности приводят к фенотипу заболевания, который характеризуется нарушением иммунной функции организма, активацией и гиперпролиферацией кератиноцитов и появлением у больных типичных для Пс эритематозных чешуйчатых бляшек [9, 208, 244].

Для Пс характерна тенденция к наследственной отягощенности. Так, Пс I типа с ранним дебютом заболевания в возрасте 16-21 лет в 60–65% наследственность связывают с носительством антигенов гистосовместимости (HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-Cw6 генов) [9, 36, 241]. Псориаз II типа с поздним началом в возрасте 50 лет и старше не связан с системой HLA и наследственностью определяется лишь в 1% случаев [9, 19, 91].

По данным исследований, на генетическую предрасположенность к развитию Пс влияют различные триггеры: инфекционные агенты (стрептококковая инфекция и др.), эндокринные и метаболические нарушения, стрессы,

употребление алкоголя, курение, нарушение микробиоты кишечника/кожи, прием некоторых лекарственных препаратов (тетрациклин, β -блокаторы, антималярийные средства и др.) и т.д. [2, 122, 146, 161, 166, 232, 239].

Поражение кожи является наиболее выраженным и может быть даже единственным проявлением Пс. Псориазические элементы, как правило, представляются эритемой, папулами, бляшками с характерной локализацией на коже волосистой части головы, разгибательных поверхностей конечностей и туловища. Выделяют следующие стадии Пс: прогрессирующую, стационарную и регрессирующую. В прогрессирующей стадии возникают свежие папулы с чешуйками серебристо-белого цвета на поверхности и с периферической зоной роста ярко-красный цвета. В этой стадии характерна изоморфная (феномен Кебнера положительный) [104, 127].

Клинические проявления при Пс характеризуются многообразными формами. Наиболее часто встречается вульгарная (бляшечная) форма Пс, которая характеризуется появлением папул, образующих вследствие периферического роста бляшки и покрытых чешуйками [104]. Другие формы Пс: каплевидный Пс, псориазическая эритродермия, пустулезный Пс, экссудативная форма Пс [104, 127].

Каплевидная форма Пс является относительно редкой формой (например, в Соединенных Штатах она встречается у менее чем 2% популяции больных Пс).

У 30–33% пациентов Пс связан с воспалительным артритом, известным как псориазический артрит (ПсА), который развивается в основном через 10–11 лет после начала заболевания [88, 107].

У 10–55% всех пациентов с Пс встречается псориазическое заболевание ногтей, и менее 5% случаев псориазического заболевания ногтей встречаются у пациентов без других кожных проявлений Пс [60, 127].

Кроме того, Пс является мультисистемным заболеванием: многие пациенты имеют воспалительный артрит периферических суставов (мелкие суставы рук и ног, колен, запястий и локтей), напоминающий ревматоидный артрит; у других

встречается воспалительный артрит позвоночника, аналогичный анкилозирующему спондилиту [12, 23, 74, 108, 139, 185, 217].

Среди всех кожных заболеваний и в целом в популяции, у больных Пс значительно чаще выявляют коморбидные состояния, которые связывают с наличием в организме хронического иммунного воспаления [14, 58, 71, 75, 108, 163, 164, 217]. Псориаз рассматривают в качестве фактора риска развития таких коморбидных заболеваний, как метаболический синдром, ожирение, гипертензия, воспалительное заболевание кишечника, целиакия [27, 163, 234]. Как показал недавно проведенный мета-анализ, у пациентов с Пс есть также более высокий риск развития шизофрении [75].

Как правило, рецидивирующее течение Пс часто сопровождается развитием в дальнейшем тяжелых форм заболевания, приводящих к инвалидности и летальному исходу.

1.2. Иммунопатогенез псориаза

В основе патогенеза Пс лежат нарушения Т-клеточного иммунитета, которые приводят к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Большинство Т-клеток в пораженной коже при Пс экспрессирует антиген кожных лимфоцитов – CLA+Т-клетки памяти (cutaneous lymphocyte antigen), которые преимущественно взаимодействуют с антигенами/аллергенами, вовлеченными в кожные заболевания, опосредованные Т-клетками [135, 241]. Привлечение циркулирующих CLA+Т-клеток в кожу считается одним из важных особенностей патогенеза Пс [166]. Предположительно, при Пс эти клетки мигрируют в кожу раньше, еще до появления псориатической бляшки [241].

Внутри кожи воспалительный ответ обычно следует за активацией CD8 + Т-клеток антиген-презентирующими клетками (АПК), такими как клетки Лангерганса, которые мигрируют из эпидермиса. Антиген (ы), ответственный за запуск аутоиммунной реакции, еще не идентифицирован. Помимо своей роли инициаторов иммунной реакции, АПК могут продуцировать и высвобождать

провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-23 [30, 135, 234]. После образования ИЛ-12 и ИЛ-23 возникает пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции – Th-1 и Th-17. Субпопуляции экспрессируют гены, отвечающие за синтез и последующий выброс в ткани большого числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов воспалительного процесса. Активация Т-хелперов (Th) вызывает продукцию провоспалительных цитокинов и факторов роста (в частности, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), ИЛ-17A, ИЛ-21, ИЛ-22 и интерферона IFN- γ), которые приводят к ускорению пролиферации кератиноцитов (более чем в 10 раз) и нарушению их дифференцировки [141, 166, 197, 198]. Медиаторы воспаления приводят также к расширению кровеносных сосудов и увеличению притока крови к очагу поражения. Вследствие этих процессов ускоряется миграция Т-клеток и имеет место постоянная выработка провоспалительных цитокинов. В свою очередь, псориазическое поражение кожи характеризуется эпидермальной гиперпролиферацией и измененной дифференцировкой кератиноцитов. Таким образом, высвобождение провоспалительных медиаторов, действующих на иммунные клетки, поддерживает самоусиливающийся процесс и тем самым – постоянное воспаление в коже [130, 162].

Ранние исследования привели к идентификации TNF- α как ключевого триггера воспаления при Пс [128, 130]. Хотя такие биологические препараты (БП), как блокаторы TNF- α успешно использовали в лечении сначала ревматоидного артрита, их терапевтические преимущества при Пс были не столь выражены [238]. Оказалось, что TNF- α играет больше вспомогательную роль в стимулировании воспаления за счет синергизма с другим цитокином – ИЛ-17A, действуя через различные механизмы совместной регуляции экспрессии многих генов кератиноцитов, которые высоко экспрессируются в псориазических очагах кожи [136]. Дальнейшие *in vitro* и клинические исследования показали, что основным индуктором изменений в пораженных тканях является именно ИЛ-17A, ингибирование которого приводило к нарушению сигнальных путей, критически важных для развития и поддержания Пс [130, 235]. Об этом свидетельствовала

высокая эффективность БП, нацеленных на функцию семейства цитокинов ИЛ-17, при отсутствии ингибирования TNF- α , что приводило к быстрому и значительному улучшению кожных и суставных симптомов при Пс [130].

Клетки Th-17 были впервые описаны как семейство клеток, имеющее общий фактор транскрипции (ROR- γ t) и сигнальные пути (JAK и STAT), а также уникальную генную основу, которая включает ИЛ-17, ИЛ-23R, ИЛ-6, TNF β , хемокины CCL20 и CCL22, колониестимулирующий фактор 2 (CSF2) и др. Семейство Th17 охватывает различные типы клеток, которые функционируют через ИЛ-23R, включая натуральные клетки-киллеры (NK) и врожденные (Th17) лимфоидные клетки [30, 126, 131]. В зависимости от функции Th17 клетки разделяют на защитные клетки-хозяева и патогенные воспалительные клетки. Конечная роль зависит, с одной стороны, от цитокинов, способствующих дифференцировке Th17 клеток, и, с другой стороны, от относительного баланса образующихся эффекторных молекул. Обычно активированные ИЛ-23 клетки Th17 запускают аутоиммунитет и хроническое воспаление и, наоборот, TGF β и ИЛ-6 стимулируют Th17 клетки, важные для защиты и целостности тканей [130, 131, 132].

Семейство ИЛ-17 состоит из шести членов (ИЛ-17A-F) [130]. Сам ИЛ-17 продуцируется многими типами клеток (Таблица 1) [130].

Таблица 1 – Клетки-источники продукции ИЛ-17 [130, 214]

<i>Тип</i>	<i>Свойства</i>
$\gamma\delta$ Т-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Мощный источник врожденного ИЛ-17, продуцируемого независимо от ИЛ-6. • схожи с клетками Th17 (например, экспрессия CCR6, ИЛ-23R и RORγt); эти клетки также экспрессируют TLR1, TLR2 и dectin-1 • Уровни γ-Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17, повышаются при некоторых типах бактериальных инфекций. • Различные подгруппы $\gamma\delta$ Т-клеток в тимусе продуцируют ИЛ-17 или IFN-γ. • Основной источник ИЛ-17 в кишечнике, который действует независимо от ИЛ-23
$\alpha\beta$ Т-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Последние данные указывают на то, что CD4 / CD8 отрицательные-$\alpha\beta$ Т-клетки продуцируют ИЛ-17 при псориатическом воспалении. • Эти клетки реагируют на ИЛ-23 с образованием ИЛ-17 • Эти клетки, вероятно, экспрессируют RORγt и CCR6
Нейтрофилы	<ul style="list-style-type: none"> • Богатый источник ИЛ-17 при Пс • ИЛ-17 удерживается и высвобождается нейтрофилами посредством образования «внеклеточной ловушки» • Сообщалось о противоречивых данных – присутствует ли мРНК ИЛ-17 в нейтрофилах

Продолжение Таблицы 1

Тучные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • В ответ на травму или инфекцию медиаторы воспаления, включая ИЛ-17, высвобождаются из тучных клеток путем грануляции или гибели тучных клеток. • Тучные клетки также экспрессируют мРНК ИЛ-17 и продуцируют рецептор ИЛ-17А и ИЛ-17
ИЛС3s	<ul style="list-style-type: none"> • Подгруппа ИЛС, определяемая их способностью продуцировать ИЛ-17А и / или ИЛ-22 • Обнаружен в пораженной и не пораженной коже, а также в периферической крови у пациентов с Пс и в синовиальной жидкости у пациентов с ПА
iNKT клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Клетки, которые экспрессируют ограниченный TCR, который распознает гликолипидные антигены • Может обеспечить альтернативный источник ИЛ-17, когда ИЛ-6 отсутствует для стимуляции клеток Th17 • ИЛ-17⁺ клетки экспрессируют ИЛ-23R и ИЛ-1R1
Адаптивные клетки Th17	<ul style="list-style-type: none"> • Подмножество активированных CD4⁺ Т-хелперов, которые продуцируют высокие уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и IFN-γ и экспрессируют ИЛ-23R. • CD4⁺ TCRα / β⁺ Th17 клетки являются хорошо охарактеризованным источником ИЛ-17, который играет ключевую роль в иммунных воспалительных реакциях
Естественные клетки Th17	<ul style="list-style-type: none"> • Подмножество тимусных клеток Th17, которые приобретают эффекторную функцию до воздействия периферического антигена. • Эти клетки имеют различное использование гена TCR и свойства передачи сигналов по сравнению с обычными клетками Th17
Клетки Tc17	<ul style="list-style-type: none"> • Подмножество CD8⁺ клеток, которые продуцируют ИЛ-17 • Может играть роль в патогенном воспалении кожи и суставов при Пз и ПзА, соответственно
<p><i>Примечание</i> – CCR6, рецептор СС хемокинов типа 6; CD, кластер дифференцировки клеток; ИФН, интерферон; ИЛ, интерлейкин; ИЛ-1R1, рецептор интерлейкина-1, тип 1; ИЛ-23R, рецептор интерлейкина-23; ИЛС, врожденная лимфоидная клетка; iNKT, инвариантный естественный убийца Т; PsA, псориатический артрит; ROR, рецептор ретиноевой кислоты; Tc17, ИЛ-17-экспрессирующие CD8⁺ Т-клетки; TCR, Т-клеточный рецептор; Th17, T helper 17; TLR, toll-подобный рецептор</p>	

Основные мишени для ИЛ-17 при Пс включают кератиноциты, эндотелиальные клетки и врожденные иммунные клетки (Th ИЛ-17) [107, 160, 109]. В кератиноцитах ИЛ-17 стимулирует также выработку антимикробных пептидов (липокалин 2, LL37, белки S100A и бета-дефензины), провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17С, CXCL1 CXCL3, CXCL5, CXCL8, CCL20) и пролиферативные цитокины (ИЛ-19) [130].

Хотя в псориатических очагах больше всего присутствует три цитокина (ИЛ-17С, -17F и -17А), ИЛ-17А является наиболее биологически активным (до 30 раз, чем ИЛ-17F), который, действуя на кератиноциты, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов [131].

Недавно описана специфическая популяция Т-лимфоцитов, названная Th-22, основным источником которой также являются Th17-клетки. Иммуногистохимические исследования выявили Th 22-лимфоциты в пораженной коже при Пс и контролируемую роль ИЛ-22 в экспрессии генов кератиноцитов [198].

Другим ключевым медиатором, участвующим в патогенезе Пс за счет Th17-клеток, является ИЛ-23 [132]. Значительное его количество продуцируется кератиноцитами и активированными АПК, включая клетки Лангерганса, макрофаги и дендритные клетки. Повышенная экспрессия ИЛ-23 была отмечена в бляшках при Пс [242]. ИЛ-23 может действовать как независимо от ИЛ-17, стимулируя гиперплазию эпидермиса и активируя пролиферацию кератиноцитов через экспрессию кератина 16 (K16), так и в сочетании с ИЛ-17 путем усиления дермального акантоза, рекрутирования нейтрофилов и инфильтрации ИЛ-22 и ИЛ-17-продуцирующих клеток в пораженную кожу [128, 132].

Таким образом, ИЛ-23 имеет решающее значение не только для индукции фенотипа Th17, но и для усиления способности подгруппы Th17 становиться патогенным [128, 132]. Действительно, у мышей, которым нокаутировали гены, кодирующие ключевые компоненты оси ИЛ-23/ИЛ-17 (ИЛ-22, ИЛ-23А), не развивался Пс и воспалительный артрит [128]. Кроме того, БП, нацеленные на ИЛ-23, показали свою терапевтическую эффективность при Пс, подтверждая тем самым, что эти цитокины могут быть мишенями для ингибирования в целом оси ИЛ-23/ИЛ-17 [162].

ИЛ-17А влияет также на различные клеточные мишени в суставах при ПсА, воздействуя на фибробласты, остеобласты и предшественники остеокластов, вызывая воспаление, коагуляцию и повреждению костей/суставов. Кроме того, ИЛ-17 способствует поддержанию сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции, коагуляции, тромбозу и артериальной гипертонии и тем самым развитию сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний при Пс [22]. Показано, что моноклональные антитела, которые нейтрализуют ИЛ-17, могут

улучшить исходы у пациентов с Пс и/или ПсА и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [130].

В целом, эти исследования подтверждают важную роль, которую играют клетки Th17 и связанные с ними цитокины ИЛ-23 / ИЛ-17 существенное значение других цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6 в патогенезе Пс.

1.3. Микробиоценоз здоровой кожи

Нормальная микрофлора человека является совокупностью микробных биоценозов, занимающих определенный биотоп и, в зависимости от его локализации, имеющих определённый микробный состав. Микробиоценоз кожи – составляющее звено микробиоценоза человека. В свою очередь состав микробиоценоза кожи в значительной степени варьируется в зависимости от расположения участка кожи и прочих показателей, таких как устойчивость иммунитета, наличие воспалительных проявлений на коже, общее состояние организма. Состояние и видовой состав нормальной микрофлоры служит достоверным показателем здоровья организма, меняясь в зависимости от наличия заболеваний и патологических состояний и являясь критерием оценки адекватности механизмов противомикробной защиты.

Таким образом, микрофлору понимают как открытый биоценоз микроорганизмов, встречающийся у здоровых людей, а биоценоз – совокупность разных видов, сосуществующих в одном месте в одно время (Солнцева В. К., 1999).

Все многообразие представителей биоценоза конкретного биотопа имеет строгую классификацию, производимую по принципу частоты встречаемости микроорганизмов на коже макроорганизма. Выделяют облигатную и факультативную микрофлору. Другая классификация подразделяет все микроорганизмы на постоянные (аутохтонные) и временные (аллохтонные), среди последних выделяют добавочную и случайную микрофлору. Основную роль в гомеостазе микробиоценоза играет постоянная микрофлора.

Видовой состав микробиоценоза здоровой кожи состоит из множества микроорганизмов – стафилококков, бацилл, микобактерий, стрептококков, дрожжеподобных грибов. Их количество и соотношение зависит от возраста, состояния и активности сальных и потовых желез, реактивности организма, состояния иммунной системы [169]. Наиболее часто встречающимися микроорганизмами, разумеется, являются стафилококки.

Изучение стафилококков, выделенных с поверхности кожи человека, показало наличие около двух десятков видов этого микроорганизма, причем разные виды ассоциируются с разными частями тела, что связано не только с вышеперечисленными факторами (возраст, состояние сальных и потовых желез, реактивность организма, состояние иммунной системы), но и с их устойчивостью к свету, влажности, выделениям тела.

Помимо стафилококков микрофлору кожи здорового человека формируют микроорганизмы *Micrococcus*, *Corynebacterium*, бактерии *Bacillus*, дрожжеподобные грибы *Candida*, *Malassezia* [197].

В микробиологии сегодняшнего дня все острее встает вопрос перехода от традиционного представления о микроорганизмах, как отдельных одноклеточных, к представлению о микробных сообществах, как саморегулирующихся целостных структурах.

Считается, что восприятие микроорганизмами изменений внешней среды и реакция на эти изменения происходит лишь при достижении бактериальной культурой определенной пороговой численности.

К числу подобных изменений, происходящих после достижения некоторой концентрации микроорганизмов, помимо прочих, относят:

- стимуляцию роста у стрептококков и ряда других организмов;
- синтез экзоферментов и других факторов вирулентности у *Staphylococcus aureus*;
- формирование биопленок у многих микроорганизмов и др.

Биопленки – сообщества микроорганизмов, склонные к поддержанию видового состава и постепенному распространению при наличии

предрасполагающих факторов внешней среды. В биопленках микроорганизмы объединены за счет наличия межклеточного матрикса и поверхностной оболочки, отграничивающие сообщество от внешней среды [78].

Исследования показывают, что грибы и бактерии, находящиеся в составе биопленок, имеют гораздо большую устойчивость к антибиотикам, в 500–1000 раз превышающую необходимую концентрацию подавления микроорганизмов *in vitro*.

1.4. Роль стрептококковой инфекции при псориазе

Недавно была выдвинута «патогенная модель» Пс, в которой установлена роль дефекта барьерной функции кожи у больных Пс, что способствует облегчению проникновения инфекционных агентов, активации врожденного иммунитета и индукции ответа Th17-клеток, аналогично транскутанной сенсибилизации аллергеном у пациентов с атопическим дерматитом [224].

Известно, что при Пс имеются признаки стрептококкового поражения кожи и частое сочетание хронического тонзиллита и Пс [227, 228, 234]. Многие авторы выделяют даже микроб ассоциированную форму Пс, при которой основной причиной заболевания является β -гемолитический стрептококк [85, 86, 169, 227].

Стрептококки (род *Streptococcus*) – факультативные анаэробы. Согласно классификации Брауна, выделяют α -стрептококки, β -стрептококки и γ -стрептококки). β -гемолитические стрептококки являются причиной фарингитов, скарлатины, целлюлитов, рожистых воспалений и стрептодермий [227, 228, 241]. Факторами патогенности микроорганизмов являются: 1) специфические токсины (стрептолизины O и S и пирогенный экзотоксин), которые лизируют ткань и циркулирующие клетки (включая лейкоциты); специфические ферменты (такие, как гиалуронидаза и стрептокиназа), которые способствуют распространению инфекции; 2) поверхностные компоненты стрептококковой клеточной стенки (M-протеин и гиалуроновая кислота). Все эти белки являются иммуногенными, а M-протеин – это главный фактор вирулентности микроба.

Стрептококки легко проникают внутрь клеток с помощью фибронектин-связывающего белка и М-протеина и там персистируют, образуя резервуар для антигенов, стимулирующих возникновение или обострение Пс. В ткани миндалин возбудители становятся резистентными к антимикробным факторам иммунной защиты организма [224]. Большую роль в патогенезе хронического тонзиллита играют антигены β -гемолитического стрептококка [80].

Корреляция между стрептококковой инфекцией и Пс была выявлена с использованием клинических и эпидемиологических данных [58, 81, 91, 95].

Ассоциация каплевидного Пс со стрептококковой инфекцией описана 50 лет назад и подтверждается исследованиями последних лет [122]. Около 80% больных каплевидным Пс имеют клинические или лабораторные признаки стрептококковой инфекции, обычно в форме хронического тонзиллита и хронического фарингита [98, 130]. В анамнезе у таких пациентов за 2–3 недели до появления первых высыпаний отмечалась инфекция верхних дыхательных путей (фарингит или тонзиллит) бета-гемолитических стрептококков из группы А (например, *Streptococcus pyogenes*) [156,169].

Стрептококковый перианальный дерматит, поверхностная бактериальная инфекция ануса и перианальная кожная инфекция в виде хронического зуда в области ануса у детей также ассоциируют с развитием каплевидного Пс [205]. Внезапное появление папулезных поражений в ответ на стрептококковую инфекцию может быть либо первым проявлением Пс у ранее здорового человека, либо выраженным обострением давнего бляшечного Пс.

Аналогичным образом вульгарный бляшечный Пс может быть вызван инфекцией горла *S. pyogenes*, и у таких пациентов частота рецидивов ангины также выше по сравнению с контролем [44].

Присутствие *S. pyogenes* было обнаружено в крови пациентов с каплевидным и бляшечным Пс, что подтверждается обнаружением более высокого уровня IgG против белков *S. pyogenes* по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [44]. По данным К. Kristinsson, Н. Valdimarsson 29,5% пациентов с Пс имели ангины в анамнезе, а также 10-кратное увеличение обсемененности глотки β -

гемолитическим стрептококком групп А, С и G в сравнении с группой контроля [221]. Кроме того, у больных после тонзилэктомии наступала ремиссия Пс [109, 171].

По данным исследований [111, 169, 221, 233] Т-клетки представляют собой функциональную связь между стрептококковым тонзиллитом и псориатическим воспалением. Хотя клиническая связь между стрептококковой инфекцией и Пс хорошо известна, механизмы воспаления плохо охарактеризованы [246]. Согласно предположению ученых обострения Пс связаны с взаимодействием Т-клеток с М-протеинами стрептококков и кератина человека [46, 141, 219, 246].

Sigurdardottir S. и соавт. [227,239] при исследовании ткани миндалин больных Пс выявили повышенное содержание Т-клеток со специфическим кожным хоминговым рецептором и одинаковые Т-клетки в ткани миндалин и псориатических элементах [45, 245]. В сосочках и эпидермисе пораженной кожи при Пс также были обнаружены стрептококковые М-протеины [15, 153, 241].

Naapasalo K. и соавт. выявили, что при Пс имеется перекрестная реакция лимфоцитов в периферической крови на антигены стрептококков и кератин кожи, причем более выраженная реакция отмечается у HLA-позитивных пациентов (HLA-C*06:02) [234]. В частности, в крови пациентов с Пс были идентифицированы Т-клетки, которые распознают детерминанты, общие для стрептококковых М-белков и кератинов [221] и другие возможные аутоантигены [230].

Циркулирующие CLA + CD8 + Т-клетки реагируют продукцией IFN- γ на кератиновые пептиды, которые имеют общую последовательность с М-белками у пациентов с Пс HLA-Cw * 0602 (+), а полученные из кожи CD4 + Т-клетки продуцировали IFN- γ в ответ на стрептококковый антиген [133, 228]. Установлено также, что стрептококковая ДНК вызывает активацию и пролиферацию CLA + Т-клеток при Пс [224].

По результатам исследования Prinz J. [199] дальнейшее развитие патологического процесса способствует активации Т-клеток суперантигенами

стрептококков, происходит индукция специфического кожного хомингового рецептора на Т-клетках, что и объясняет их возможную миграцию в кожу [199].

Прямое доказательство способности суперантигенов стрептококка индуцировать реакции Th17 типа, эпидермальную активацию и гиперплазию эпидермиса *in vivo* через циркулирующие CLA + Т-клетки при Пс, подтверждает недавняя публикация Ruiz-Romeu E. и соавт. [224]. Авторы в своем исследовании использовали культивирование CLA+/CLA- Т-клеток больных Пс с аутологичными поврежденными клетками *in vitro*, которых стимулировали смесью четырех изолятов стрептококков, и показали, что имело место избирательная активация CLA+ Т-клеток, включая ответ ИЛ-17.

Исследование Guttman-Yassky и соавт. [181] также демонстрирует прямое участие стрептококковой инфекции в таких патологических механизмах Пс, как продукция ИЛ-17 и активация эпидермальных клеток [181].

Продукция ИЛ-17А и ИЛ-17F, вероятно, является значимым действием *S. pyogenes* на клетки CLA+Т при Пс. У пациентов с HLA-Cw6 +, у которых вспышка каплевидного Пс была связана с эпизодом фарингита, были обнаружены значительно более высокие уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F и даже ИЛ-6, который участвуют в дифференцировке Th17 клеток [221, 228].

Таким образом, CLA+Т-клетки в миндалинах больных Пс, активированные стрептококковыми антигенами, мигрируют в кожу, где они реагируют на антигены, гомологичные по последовательности со стрептококковыми белками [111, 228]. Возможно, другие микробы также могут участвовать в патогенезе Пс. В частности, грибковые кожные инфекции, вызванные *Candida albicans*, были связаны с обострением заболевания, хотя данные механизмы практически не изучены [228].

1.5. Роль кишечной микробиоты в патогенезе псориаза

Микробиота кишечника (бактерии, вирусы и эукариотические виды) представлена триллионами микроорганизмов, общая масса которых составляет более 3-х килограмм, обсеменяют слизистую ЖКТ и активно участвуют в

физиологических процессах организма. Нормобиота кишечника стабилизирует иммунную систему. Иммунные компоненты: субпопуляции Т-клеток, нейтрофилы, естественные киллерные лимфоциты и макрофаги слизистой оболочки кишечника хозяина чувствительны к микробному составу. Продукты ферментации пищевых волокон (короткоцепочечные жирные кислоты - пропионат, ацетат и бутират), воспроизводимой кишечного микробиотой в норме формируют потенциал, снижающий выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, тем самым подавляя воспалительные функции Т-клеток и к системному противовоспалительному действию в организме [36]. Дисбактериоз кишечника развивается, в следствие потери полезного микробного состава и увеличения состава патогенной микробиоты, оказывающее негативное воздействие на иммунную систему кишечника [3,84]. Многочисленные исследования выявили связь функционального состояния ЖКТ и кожи и установили также нарушение кишечной микрофлоры при Пс [54].

Согласно проведенным исследованиям установлено, что дисбактериоз кишечника может способствовать формированию иммунно-патологических реакций при псориазе. Так, установлено, что динамика микробиомы коррелируется с уровнем маркеров, в частности, рецептором IL-2, связанных с воспалением при псориазе который демонстрировал положительную связь с *Phascolarctobacterium* и отрицательную связь с *Dialister*. В связи с этим предлагается содержание *Phascolarctobacterium* и *Dialister* использовать в качестве предикторов активности псориаза [94]. У пациентов с псориазом снижен функциональный потенциал кишечной микробиоты из-за дисбактериоза кишечника [69]. Микробиота кишечника чувствительна к пищевому режиму. Использование рациональной лечебной диета позитивно воздействует на состояние иммунного статуса и функцию кишечной микрофлоры. Ферментированные пищевые продукты нормализует уровень 19 цитокинов и воспалительных белков сыворотки, включая IL-6, IL-10, IL-12 β [30]. Пища безусловно является прямым регулятором состава микробиоты кишечника и

ее функциональной активности. Коррекция микробиоты кишечника при комплексном воздействии на нее рационального диетического питания в сочетании с применением пробиотиков и пребиотиков, может формирует новые подходы терапевтическую мишень при лечении многих заболеваний, сопровождающиеся иммунно-патологическими реакциями, включая псориаз [35]. Недавние исследования выявили корреляцию у части пациентов с псориазом целиакалию (глутеновая этеропатия). Для достижения эффективности аглутеновой диетотерапии пациенты с псориазом должны пройти скрининг на целиакию [54].

Пищевой рацион с преобладанием продуктов растительного происхождения (фрукты, овощи, орехи, бобовые, злаки и оливковое масло) и уменьшением в ней количества красного мяса, молочных продуктов и продуктов переработки нормализует микробиоту кишечника, формируя их противовоспалительные свойства. В лечении дисбиоза кишечника эффективно использование пробиотиков, которые включают сочленов семейства нормифлоры *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* и др. Многочисленные исследования показали их высокую эффективность и безопасности перорального применения у пациентов с псориазом. Так, установлены позитивные результаты монотерапии *Bifidobacterium infantis* 35624 при Пс. По другим данным прием пробиотиков в течение 6–8 недель приводит к снижению провоспалительного статуса за счет снижения уровня CRP в плазме и стимулированных LPS уровней TNF- α и IL-6 [93]. Так, нормализация показателя PASI и качества жизни у 46 больных на фоне двух месячного приема многокомпонентного пробиотика. Кроме того у них отмечалось снижение в сыворотке уровня провоспалительных цитокинов (высокочувствительного CRP и IL1- β) и LPS значительно снизились [30]. Оценка терапевтической эффективности и безопасности *Bifidobacterium longum* СЕСТ 7347, *B. lactis* СЕСТ 8145 и *Lactobacillus rhamnosus* СЕСТ 8361 у 90 больных Пс на фоне стандартной терапии установило не только снижением показателя PASI, но выявило также нормализацию микробиоты кишечника [94]. Положительные результаты

получены у больных Пс и при использовании кишечных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Streptococcus thermophiles* и FOS на уровень электролитов в сыворотке крови из-за улучшения усвоения минералов за счет благоприятного воздействия на желудочно-кишечную систему [36].

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют об обнадеживающем эффекте применения пробиотиков/пребиотиков у пациентов с псориазом. В месте с тем отмечается недостаточное количество научного материала по изучению нарушения микробиоценоза при Пс и влияния на модуляцию микробиоты диетического питания и применения пребиотиков или симбиотиков. Что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом направлении для более эффективной терапевтической стратегии питания у этих пациентов.

1.6. Методы идентификации стрептококковой инфекции при псориазе

Применяемые в настоящее время в дерматологии методы диагностики инфекционных агентов и нарушений микробиоценоза кожи, слизистых имеют определенные трудности, связанные с тем, что при бактериологическом исследовании, одной стороны, длительные сроки исполнения (5–7 дней культивирования биообразца), а с другой стороны, невозможностью эти методом идентифицировать анаэробы. Молекулярно-биологические методы (ПЦР-диагностика, гибридизация РНК и ДНК) имеют такие серьезные недостатки, как частые ложноположительные результаты и невозможность исполнения адекватной количественной оценки микробиоты [8, 62], а стоимость расширенной оценки микроорганизмов методом ПЦР очень высокая. В связи с этим для оценки роли в патогенезе псориаза ассоциации со стрептококковой инфекцией необходим более чувствительные и доступные диагностические технологии, Таким, с нашей

точки зрения, методом является хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров (ХМСМ) [62].

1.7. Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ) в дерматологии. Формула метода

Метод детектирования микроорганизмов по видоспецифичным высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки сходен с генетическим анализом (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК. Для реализации метода используется хромато-масс-спектрометрия с мультиионным селективным детектированием структурных ЖК – маркеров микроорганизмов (метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров – ХМСМ) [24, 62, 63, 64, 96].

ХМСМ позволяет детектировать в исследуемых образцах кожи, мазка со слизистых, в крови стабильные маркеры – компоненты микробной клетки – широкого спектра микроорганизмов собственной (нормальной или условно-патогенной) и патогенной микробиоты человека. Метод является высокочувствительным, экспрессным (требуется всего 2,5 часа на полный цикл исследования с момента поступления биообразца в лабораторию), универсальным, экономичным и имеет широкие диагностические возможности. Он легко поддается стандартизации, для его реализации используются доступные любым лабораториям химические реактивы и методики пробоподготовки [62]. Метод автоматизирован и обеспечивает возможность одновременного детектирования 57 микроорганизмов по составу ЖК, стеринов и спиртов из соскобов кожи, «кожного сала» и других мазков из горла, из крови биосред при различных кожных заболеваниях [63, 64, 66, 69].

Это практически все клинически значимые микроорганизмы – симбионты человека. По сравнению с традиционными методами бактериологического

исследования использование дифференциации микроорганизмов с помощью ХМСМ позволяет значительно сократить время и стоимость исследования, минуя стадии повторных пересевов первичных колоний и тестовых ферментаций, которые особенно сложны и трудоемки для анаэробов. Метод позволяет выявлять и количественно определять состав микробного сообщества, микробиологические нарушения на коже, в крови, на слизистых при кожных заболеваниях [62, 67, 69].

Метод ХМСМ позволяет получить информацию о микробиоте не только кожи, но и кишечной стенки, с участием которой проходят реальные физиологические или патофизиологические процессы при кожных заболеваниях, в том числе – определяется продукция химических веществ, имеющих «мишенью» клетки кожи: известно, что для получения такой информации достаточно анализа микробных маркеров в крови пациентов, поскольку показано, что их состав адекватен составу пристеночной микробиоты тощей кишки [52, 69].

Таким образом, масс-спектрометрический метод является перспективным для оценки состава микрофлоры и изменений при патологических состояниях в дерматологии и для определения клинической эффективности лечения.

Показанием к применению в дерматологии ХМСМ метода является:

- 1) определение общего микробиологического статуса кожи, тонкого кишечника, мазков из горла, его отклонений от гомеостаза (от нормы);
- 2) установление или уточнение этиопатогенеза инфекционно-воспалительного процесса при различных дерматологических заболеваниях, что важно для практики;
- 3) формирование междисциплинарного подхода к ведению пациентов с кожными заболеваниями, поскольку ХМСМ может быть использован для анализа микробной этиологии сопутствующих заболеваний других органов при дерматитах (желудочно-кишечного тракта, носоглотки).

Противопоказаний к применению метода ХМСМ нет.

1.8. Методы лечения псориаза

Лечение псориаза направлено на купирование интоксикации и воспалительного процесса в коже, а также нормализацию пролиферации эпителиоцитов, их дифференцированию и кератинизацию. Оно должно проводиться комплексно с учетом формы и стадии заболевания и особенностей сопутствующей патологии.

Разработано около 1000 терапевтических методик псориаза, которые, к сожалению, позволяют достичь лишь ремиссии заболевания, но не излечить больных.

Выбор методов лечения псориаза зависит от тяжести патологического процесса. При легких формах Пс лечение ограничивается адекватной топической терапией и назначением противовоспалительных и седативной препаратов. При тяжелых формах Пс требуется комплексное лечение, в амбулаторных или стационарных условиях. В стадии ремиссии проводится противорецидивная терапия. Лечение должно базироваться на установленных патогенетических механизмах заболевания [70, 107].

Важным звеном в лечении является дезинтоксикационная и противовоспалительная терапия, назначение антигистаминных средств (диазолин, тавегил, кистин, кетотифен) и препаратов кальция.

Ароматические ретиноиды (ретинолпальмитат, тигазон, неотигазон) нормализуют митотические процессы и кератизацию в эпидермисе. Из них наиболее эффективным является неотигазон (25–50 мг в сутки в течение 6–8 недель). Кортикостероидные препараты (преднизолон, декометазон, дипроспан), цитостатики (метотрексат, циклоспорин А и др.) подавляют секрецию интерлейкинов активированных Т-лимфоцитами, снижая активность Т-лимфоцитов в коже, что выравнивает пролиферацию и кератинизацию эпителиоцитов [79].

Перспективным является применение циклоспорина А (сандиммун, неорал, тимодепрессин) при тяжелых формах псориаза. Препарат назначается в дозе 1,25–2,5–4,0 мг/кг в сутки в течение 4–8 недель.

В настоящее время при лечении тяжелых форм Пс успешно используются методы таргетной терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов, оказывающие ингибирующее действие на ключевые иммунопатологические цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)- α , (IL)-12/23 IL-17, IL-23. Это следующие лекарственные средства: этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол, устекинумаб и др. [57,108,146].

С целью подавления пролиферации, эпителиоцитов и нормализации их дифференцировки используется системная терапия ароматическими ретиноидами, кортикостероидными препаратами, цитостатиками, а также фотохимиотерапия (ПУВА-терапия) [55, 107, 127, 129]. Лечебный эффект ПУВА-терапии основан на активации УФ лучами применяемых фотосенсибилизаторов, которые оказывают ингибирующее действие на синтеза нуклеиновых кислот и белка эпителиоцитов, что приводит к нормализации эпидермальной пролиферации [26].

1.8.1. ПУВА терапия

ПУВА терапия -это фотохимиотерапевтический метод (ФХТ), основанный на взаимодействии ультрафиолетовых лучей (спектра 320–400 нм) и фотосенсибилизаторов (фурокумаринов). Метод разработан в 1974 г. для лечения больных Пс [6, 8, 100].

Механизм лечебного действия ФХТ основан в участии фотосенсибилизаторов, активированных ультрафиолетовыми лучами, которые взаимодействуют с ДНК эпидермальных клеток. Что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и белка вследствие временного поражения ядерного аппарата клеток, результатом которого является нормализация клеточной пролиферации. Наряду с этим отмечается также иммуномодулирующий эффект с нормализацией клеточного звена иммунитета и метаболизма простагландинов [79, 100].

Перед процедурой пациенты принимают внутрь фотосенсибилизатор. В настоящее время на территории РФ производится только аммифурин (ПЭЗ НПО «Вилар») в форме таблеток и раствора. Доза таблетированного препарата рассчитывается 0,8 мг /кг массы тела. Препарат принимают за 2 часа до облучения, после еды, запивают молоком с целью профилактики возможных диспептических явлений (тошнота, рвота, боли и тяжесть в эпигастрии), обусловленных токсичностью самих фурокумаринов. После приема таблеток и в течение всего светового дня пациент находится в солнцезащитных очках и должен избегать дополнительной инсоляции. Начальную дозу УФА исчисляю́т как 70% от минимальной эритемной дозы, через процедуру она постепенно увеличивается на 0,25-0,5 Дж/см до максимального значения 18–20 Дж /см² [6, 64, 79, 100].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Основные этапы проведения диссертационного исследования

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в изучении роли стрептококковой инфекцией в этиопатогенезе псориаза с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике), разработать комплексное лечение с учетом выявленных факторов.

Работа выполнялась последовательно в 2 этапа.

I этап исследования – определить значимость бактериологического метода – посева из горла, уровня АСЛО (АНСА) для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза. В исследование включало 25 пациентов с бляшечной формой псориаза. У всех пациентов в анамнезе были сведения о наличии тонзиллофарингита в период дебюта псориаза. На момент осмотра никто из 25 человек не имел симптомов острой стрептококковой инфекции ротоглотки. У всех пациентов был взят посев из зева на микрофлору, а также кровь на определение уровня АСЛО и антинуклеарных антител (АНСА). Обследование на антинуклеарные антитела (АНСА) проводилось способами: методом иммуноферментного анализа ИФА (определяется общий уровень АНСА

II этап исследований заключался в определении особенности микробиоценоза кожи в норме (у здоровых лиц) и у пациентов с псориазом, с ассоциированным со стрептококковой инфекцией методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ): оценить уровень 57 микроорганизмов, содержание эндотоксина и разработать на основании полученных результатов комплексную терапию.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 90 пациентов с бляшечной формой псориаза (Пс). Больные были разделены на 2 группы: (1) основная группа – 60 пациентов. (2) контрольная группа – 30 пациентов

Пациенты наблюдались в госпитале МО им. Н. Н. Бурденко, СМ-клинике, ООО Медицинский центр «Компания Александр» (Псориаз-центр), Медицинском центре «ДокторПро» (ООО «Родина»), на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН. Среди основной группы пациентов лиц: мужчин было 40, женщин-20. Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет, средний возраст пациентов составил $43,3 \pm 5,6$ года. Группу контроля составили 30 пациента с бляшечной формой псориаза находящихся на лечении в госпитале МО им. Н. Н. Бурденко, СМ-клинике, Псориаз-центре (г. Москва), клинике «ДокторПРО» – на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН. и получавших стандартную терапию псориаза без применения ПУВА-терапии. Из них 10 женщин и 20 мужчин. Возраст больных составил от 18 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил $41,3 \pm 4,6$ года.

Для оценки тяжести кожного процесса использован стандартизованный метод оценки – определение индекса PASI (Psoriasis area and severity index) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению псориаза (МЗ РФ 2020).

Индекс тяжести течения Пс (PASI): у пациентов основной группы составлял $35,3 \pm 3,65$, у пациентов контрольной группы – $37,4 \pm 2,9$. Частота рецидивов: 2 раза в году у 55,5 % (50) больных, 3 раза в году у 44,5% (40) больных.

Критериями включения пациентов в основную группу и группу контроля являются:

- Наличие у пациента псориаза средне-тяжелого течения (PASI >10)
- наличие положительного титра антител к стрептококковым антигенам;
- наличие у пациента бляшковидного псориаза;
- возраст больного с 20 до 67 лет;
- информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являются:

- Наличие тяжелой соматической и психической патологии;
- наличие острых и обострения хронических болезней;
- у женщин наличие беременности;
- ВИЧ-инфекция, гепатит В и С.

Всем пациентам основной группы и группы сравнения (n = 90) проведено комплексного клинико-лабораторное обследование, включающее:

- сбор анамнеза заболевания; физикальные исследования
- клинический и биохимический анализ крови;
- С-реактивный белок, АСЛО;
- клинический анализ мочи;
- бактериологический посев из зева для видовой идентификации микробиоты
- оценка микробиоты кожи, горла, тонкого кишечника методом хромато-масс-спектрометрию микробных маркеров (ХМСМ);
- ИЛ-1, ИЛ-6 в крови.

Обследование проводилось в стадии обострения псориаза.

Сопутствующие заболевания: у 20% больных имело место гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа. Больные наблюдались у кардиолога и эндокринолога.

Все пациенты с ХФ в период проведения обследования ХМСМ имели жалобы на высыпания на коже. Обследования проводились до начала лечения.

2.3. Оценка микробиоты у пациентов с псориазом с помощью хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

В настоящей работе впервые при псориазе применили современный метод диагностики оценки микробиоты – хромато-масс-спектрометрию микробных маркеров (ХМСМ), исследования проводили в Институте аналитической токсикологии г. Москвы. Данный метод основан на количественном определении

стабильных мембранных маркеров 57 микроорганизмов: жирных кислот, альдегидов, спиртов, стероидов непосредственно в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла и в крови у пациентов с псориазом (Рисунок 1) [34].

Кокки, бациллы, коринебактерии	21. <i>Lactobacillus</i> spp.	41. <i>Helicobacter pylori</i>
1. <i>Bacillus cereus</i>	22. <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	42. <i>Campylobacter mucosalis</i>
2. <i>Bacillus megaterium</i>	23. <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	Грам-отрицательные палочки
3. <i>Corynebacterium</i> spp.	24. <i>Prevotella</i> spp.	43. <i>Alcaligenes</i> spp.
4. <i>Streptococcus</i> spp.	25. <i>Propionibacterium</i> spp.	44. <i>Kingella</i> spp.
5. <i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	26. <i>Propionibacterium acnes</i>	45. <i>Flavobacterium</i> spp.
6. <i>Staphylococcus aureus</i>	27. <i>Propionibacterium freudenreichii</i>	46. <i>Moraxella</i> spp./ <i>Acinetobacter</i> spp.
7. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	28. <i>Propionibacterium jensenii</i>	47. <i>Porphyromonas</i> spp.
Анаэробы	29. <i>Ruminococcus</i> spp.	48. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8. <i>Bacteroides hypermegas</i>	Аэробные актинобактерии	49. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
9. <i>Bacteroides fragilis</i>	30. <i>Actinomyces</i> spp.	Грибы, дрожжи
10. <i>Bifidobacterium</i> spp.	31. <i>Actinomyces viscosus</i>	50. <i>Aspergillus</i> spp.
11. <i>Blautia coecoides</i>	32. <i>Nocardia</i> spp.	51. <i>Candida</i> spp.
12. <i>Clostridium</i> spp. (включая <i>C. tetani</i>)	33. <i>Nocardia asteroides</i>	52. Микр грибы, панпестерол
13. <i>Clostridium difficile</i>	34. <i>Mycobacterium</i> spp.	53. Микр грибы, сингостерол
14. <i>Cl. histolyticum</i> /Str. pneumonia	35. <i>Pseudonocardia</i> spp.	Вирусы
15. <i>Clostridium perfringens</i>	36. <i>Rhodococcus</i> spp.	54. <i>Herpes</i> spp.
16. <i>Clostridium propionicum</i>	37. <i>Streptomyces</i> spp.	55. Цитомегаловирус
17. <i>Clostridium ramosum</i>	38. <i>Streptomyces farmamarensis</i>	56. Опшлейна-Барр вирус
18. <i>Eubacterium</i> spp.	Энтеробактерии, энтерококки	Хламидии
19. <i>Eggerthella lenta</i>	39. <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>E.coli</i> и пр)	57. <i>Chlamydia trachomatis</i>
20. <i>Fusobacterium</i> spp./ <i>Haemophilus</i> spp.	40. <i>Enterococcus</i> spp.	

Рисунок 1 – Перечень микробных маркеров, выявляемых ХМСМ

Технология позволяет определять по уровню микробных маркеров – концентрацию 57 микроорганизмов (10^5 клеток/грамм образца) в клиническом материале через три часа после его поступления в лабораторию [34,63,64,66,69]. По содержанию маркеров далее, с помощью математических методов производится пересчет и определяется их уровень, т. е. количество микробных клеток на грамм биоматериала. По результатам проведенного исследования выдается заключение (отчет) в виде таблицы, включающей следующие показатели (Рисунок 2):

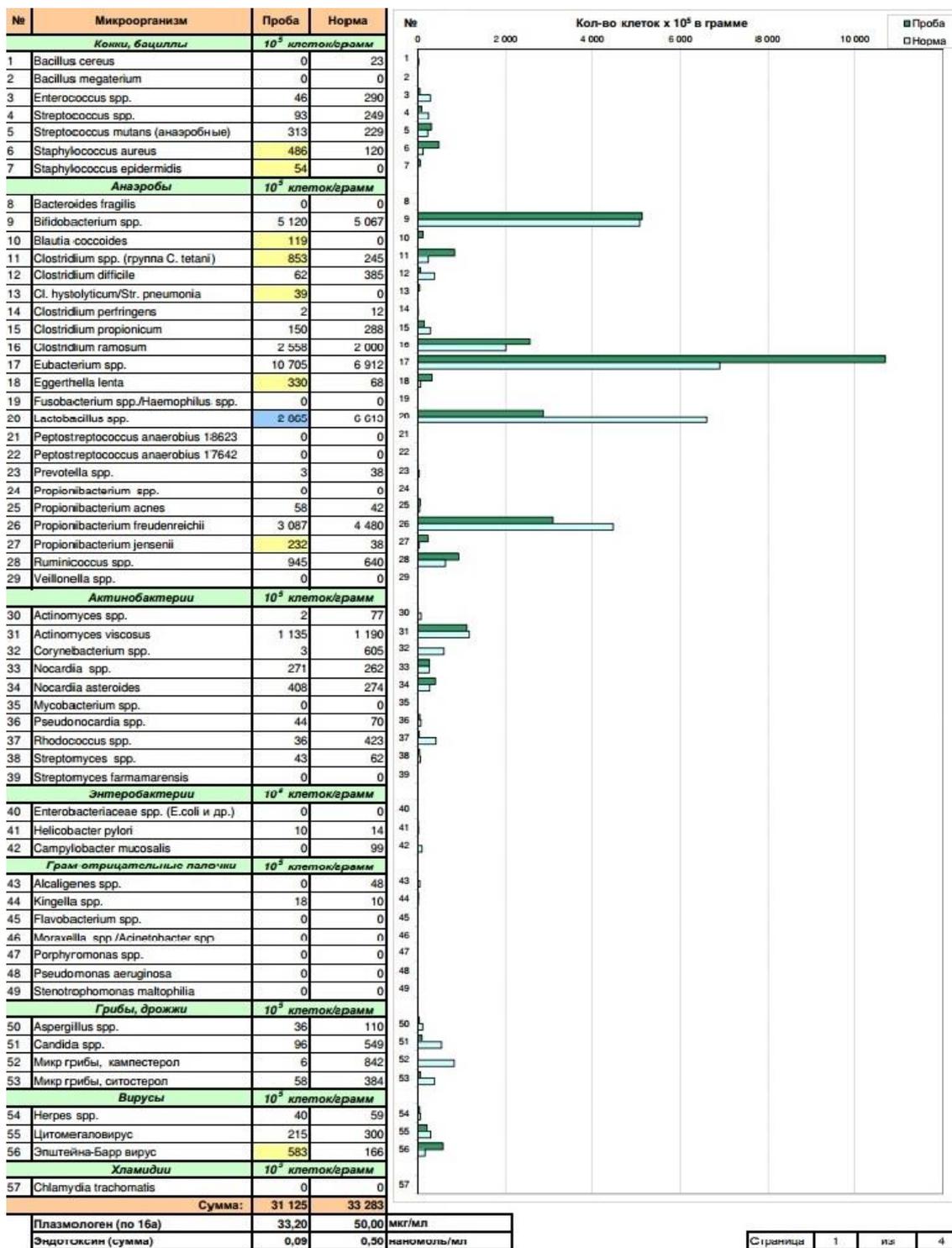


Рисунок 2 – Форма отчета по оценке микрoэкологического статуса методом хромато-масс-спектрометрии

- 1) общее содержание микроорганизмов;
- 2) наличие (или отсутствие) каждого из 57 микроорганизмов, их концентрация;
- 3) уровень эндотоксина, выделяемого микроорганизмами;

4) содержание в образце плазмологена – полезного метаболита, выделяемого микроорганизмами.

Проводится сравнение показателя у пациента с нормативными значениями:

1) повышение значения показателя более чем в 2 раза, по сравнению с нормой считается значимым отклонением от нормы:

- количества микроорганизма,
- суммарного уровня эндотоксина,
- содержания полезного метаболита микроорганизмов – плазмологена [34].

Метод имеет разрешение для диагностического использования с 2010 года (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной Службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Рисунок 3) [68].

Подготовка проб в лаборатории для хромато-масс-спектрометрического анализа

Соскобы из очагов пораженной кожи и кровь в количестве 50 мг подвергали кислую метанализу (КМ) в 0,4 мл 1М HCl в метаноле в течение одного часа при 80°C. Полученные жирные кислоты в виде метиловых эфиров двукратно экстрагировали 200 мкл гексана, высушивали и обрабатывали 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80 °C для получения триметилсилильных эфиров окси-кислот, спиртов и стероидов. ХМСМ диагностика является быстрым, чувствительным и универсальным методом обнаружения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Метод может быть использован для определения любого микроба, имеющего в составе структурных клеточных компонентов вещество-маркер, отличное от химических веществ фонового биологического материала [65]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о достаточном количестве специфичных для возбудителя клеточных компонентов, по которым его можно идентифицировать, используя индивидуальные или коллективные маркеры.



Рисунок 3 – Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г.

Метод характеризуется следующими показателями:

- определение содержания 57 микроорганизмов одновременно в одном анализе;
- универсальность в отношении разных групп микроорганизмов: бактерии, грибы, вирусы;
- время анализа – 3 часа;
- чувствительность 10^3 – 10^4 клеток в пробе;
- селективность – до вида при наличии маркера;
- анализ – непосредственно в материале без высевания и подращивания;
- не требует биологических и биохимических тестовых материалов – культуральных сред, ферментов, праймеров и т.п.;

– по специальным формулам определяется количество патогенных и условно-патогенных микробов, нормофлоры, вирусов, грибов.

Алгоритм анализа состоит из следующих компонент:

– состав и порядок детектирования специфических ионов при газовом хромато-масс-спектрометрическом анализе, задаваемый в рамках программного обеспечения прибора (прибор «Маэстро», Россия, разработчик профессор Г. А. Осипов, Рисунок 4);

– макрос (метод) сбора данных и перевод их в таблицу EXCEL;

– группа формул для расчета концентраций микроорганизмов с учетом возможного наложения ЖК (жирных кислот) от разных таксонов;

– расчет и приведение в состояние материального баланса ЖК;

– коррекция программы в целом по результатам пробных вычислений.

Микробиологический анализатор МАЭСТРО
Метод разработан в России и зарегистрирован в качестве
новой медицинской технологии
(Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010)
Компания Интерлаб <http://www.interlab.ru/uslugi>

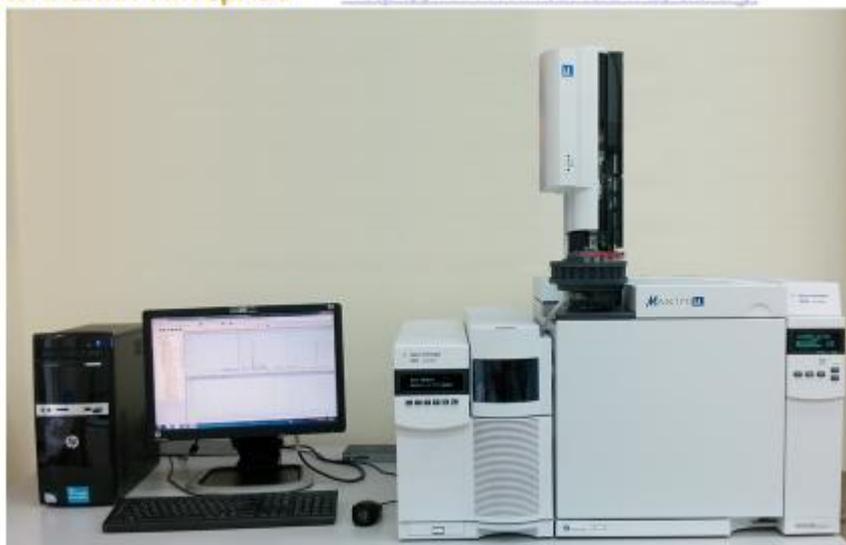


Рисунок 4 - Микробиологический анализатор

В первичном анализе использована сформированная программа детектирования селективных ионов. Метод сбора данных задавали в программе управления масс-спектрометром. Его корректировали лишь в связи с изменением

параметров хроматографической колонки [40].

Группа формул носит индивидуальный характер по отношению к местообитанию микробного сообщества и является специфичной для слизистой кожи, горла, крови. При составлении формул учитывали известные из литературы данные об уже обнаруженных на коже, в мазках, горла, в крови микроорганизмов.

Показатели ХМСМ, использованные в данной работе

ХМСМ позволяет оценивать уровень 57 микроорганизмов, как на коже, так и в крови количество значимых патогенных и условно-патогенных микробов нормофлоры, вирусов, грибов, суммарное содержание эндотоксина, плазмологена [34].

Суммарное содержание микроорганизмов, как известно, значительно повышается при неблагоприятном состоянии кожи, в том числе, при снижении иммунитета кожи (при этом могут быть местно снижены: активность фагоцитов, продукция секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, др.), условно патогенная микрофлора увеличивается в количестве и приобретает патогенные свойства [34].

Эндотоксин (Э) представляет собой липополисахарид (ЛПС), который вырабатывается, в основном, грамотрицательными микроорганизмами, клостридиями (*Ch. Tetani*) и др., вызывает симптомы интоксикации [34, 75].

Плазмолген (Пг) – это альдегидогенный липид, который вырабатывается кишечной микробиотой в норме – эубактериями, бифидобактериями, пропионобактериями, клостридиями, которые составляют более половины колонизации кишечной стенки [64, 66]. Пг защищает от окисления ненасыщенные жирные кислоты, регулирует высвобождение из клеток холестерина. Максимальное его количество обнаружено в миелине нервных клеток, сердечной мышце, почках, сперме [34, 64].

Таким образом, масс-спектрометрический метод является перспективным для оценки состава микрофлоры и изменений при патологических состояниях в дерматологии и для определения клинической эффективности лечения.

Показанием к применению в дерматологии ХМСМ метода является:

- 1) определение общего микрoэкологического статуса кожи, тонкого кишечника, мазков из горла, его отклонений от гомеостаза (от нормы);
- 2) установление или уточнение этиопатогенеза инфекционно-воспалительного процесса при различных дерматологических заболеваниях, что важно для практики;
- 3) формирование междисциплинарного подхода к ведению пациентов с кожными заболеваниями, поскольку ХМСМ может быть использован для анализа микробной этиологии сопутствующих заболеваний других органов при дерматитах (желудочно-кишечного тракта, носоглотки).

Противопоказаний к применению метода ХМСМ нет.

2.3.1. Описание биологического материала для проведения масс-спектрометрии микробных маркеров

Проводили анализ биологических проб-соскобов из пораженных очагов кожи. Исследовано 50 мазков от 50 пациентов с псориазом (бляшечная форма, в обострении) и в качестве контроля нормы 20 мазков с кожи здоровых лиц: 10 практически здоровых женщин (при отсутствии жалоб со стороны заболеваний кожи и в стадии ремиссии хронических заболеваний), 10 здоровых мужчин.

Забор клинического материала проводился мед. сестрой под контролем врача. Клинический материал собирался в стерильный контейнер. Время доставки клинического материала в лабораторию для анализа не превышало 2 часов с момента забора. В случае невозможности доставки и анализа в указанное время пробы замораживали при минус 5 °С и доставляли в лабораторию в охлажденном виде (на льду). Забор крови проводился из кубитальной вены через 3 часа после еды в пробирки с ЭДТА или гепарином в объеме 2 мл.

2.3.2. Подготовка проб в лаборатории для хромато-масс-спектрометрического анализа

Соскобы из очагов пораженной кожи и кровь в количестве 50 мг подвергали кислую метанализу (КМ) в 0,4 мл 1М HCl в метаноле в течение одного часа при 80 °С. Полученные жирные кислоты в виде метиловых эфиров двукратно экстрагировали 200 мкл гексана, высушивали и обрабатывали 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80 °С для получения триметилсилильных эфиров окси-кислот, спиртов и стероидов (Рисунок 5). Алгоритм масс-спектральных параметров биологической пробы позволяет детектировать около двухсот известных жирных кислот, спиртов и стеролов микроорганизмов, что достаточно для выявления и количественного определения до 150 (в настоящей работе определяли 57) таксонов клинически значимых микроорганизмов на уровне рода или вида, что практически охватывает основное многообразие микроорганизмов человека [7].



Рисунок 5 - Процедура подготовки пробы

ХМСМ диагностика является быстрым, чувствительным и универсальным методом обнаружения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Метод может

быть использован для определения любого микроба, имеющего в составе структурных клеточных компонентов вещество-маркер, отличное от химических веществ фонового биологического материала. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о достаточном количестве специфичных для возбудителя клеточных компонентов, по которым его можно идентифицировать, используя индивидуальные или коллективные маркеры [65].

Метод характеризуется следующими показателями:

- определение содержания 57 микроорганизмов одновременно в одном анализе;
- универсальность в отношении разных групп микроорганизмов: бактерии, грибы, вирусы;
- время анализа – 3 часа;
- чувствительность 10^3 – 10^4 клеток в пробе;
- селективность – до вида при наличии маркера;
- анализ – непосредственно в материале без высевания и подращивания;
- не требует биологических и биохимических тестовых материалов – культуральных сред, ферментов, праймеров и т.п.;
- по специальным формулам определяется количество патогенных и условно-патогенных микробов, нормофлоры, вирусов, грибов [65].

Алгоритм анализа состоит из следующих компонент:

- состав и порядок детектирования специфических ионов при газовом Хромато-масс-спектрометрическом анализе, задаваемый в рамках программного обеспечения прибора (прибор «Маэстро», Россия, Рисунок 6).

Микробиологический анализатор МАЭСТРО
Метод разработан в России и зарегистрирован в качестве
новой медицинской технологии
(Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010)
Компания Интерлаб <http://www.interlab.ru/uslugi>



Рисунок 6 - Микробиологический анализатор МАЭСТРО

- макрос (метод) сбора данных и перевод их в таблицу EXCEL;
- группа формул для расчета концентраций микроорганизмов с учетом возможного наложения ЖК (жирных кислот) от разных таксонов;
- расчет и приведение в состояние материального баланса ЖК;
- коррекция программы в целом по результатам пробных вычислений.

В первичном анализе использована сформированная программа детектирования селективных ионов. Метод сбора данных задавали в программе управления масс-спектрометром. Его корректировали лишь в связи с изменением параметров хроматографической колонки.

Группа формул носит индивидуальный характер по отношению к местообитанию микробного сообщества и является специфичной для слизистой кожи, горла, крови. При составлении формул учитывали известные из литературы данные об уже обнаруженных на коже, в мазках, горла, в крови микроорганизмах (Рисунок 7).

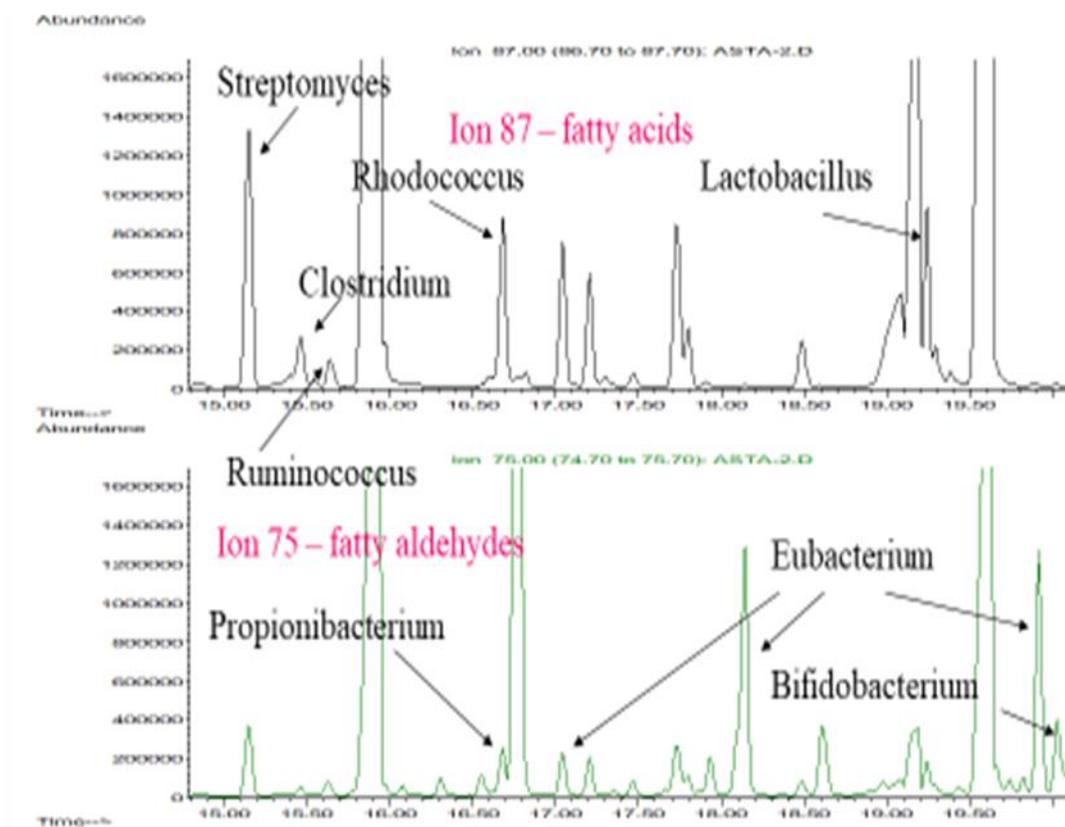


Рисунок 7 – Пики маркеров (жирных кислот, альдегида) микроорганизмов на хроматограмме

2.4. Методы лечения

Больным группы сравнения проводилось стандартное комплексное лечение в соответствие с российскими Федеральными клиническими рекомендациями (2020 г.), включающее: Реамбирин 200–400 в/в, капельно № 5–7; Тиосульфат натрия 30% –10,0 в/в №7–10; Хлорпирамин по 25 мг 2-3 раза в сутки; Гептрал 1 капсула 3 раза в сутки; Глицин 0,1 3 раза в сутки. Наружно: Преднизолоновая мазь; Салициловая мазь 1–2%; Нафталановаская мазь 2–20%.

Больным основной группы назначена комплексная терапия, включающая ПУВА-терапию в сочетании:

- с санацией носоглотки местными антисептиками (мирамистин или октеницепт) 3-4 раза в день (5–7 дней) с последующим профилактическим применением слабо солевых растворов;

– с коррекцией нарушенного микробиоценоза кишечника (кишечные антисептики, энтерол по 1 капсулы 2 раза в день до 5 дней; пробиотические препараты – флорин форте по 2 капсулы 2 раза в день, 2 недели, затем по 2 капсулы 1 раз в день ледующие 2 недели;

– с назначением препаратов, восстанавливающих проницаемость кишечной стенки (Энтеросан по 1 капсулы 3 раза в день – 1 месяц, по показаниям – желчегонные, гепатопротекторные препараты – хофитол 2 таблетка 3 раза в день – 1 мес.;

– с назначением диетотерапии с ограничением легкоусвояемых углеводов; лактоз, глютен;

– с применением местных антисептических препаратов на кожу (гелей, кремов с цинком – СкинКап).

Методика проведения общей ПУВА-терапией. Лечение проводилось на аппарате Сибэст ПУВА-54, Россия). Перед началом процедуры за 3 часа до начала ФТХ назначался фотосенсибилизатор Аммифурин (1 таблетка на 20 кг веса). Частота процедур - 3 раза в неделю. Экспозиция процедур постепенно увеличивалась: 1-я процедура составляла 60 сек; 2-я процедура – 120 сек; 3-я процедура – 180 сек; 4-я процедура – 360 сек. Далее следующие процедуры проводились продолжительностью по 360 сек каждая. Курс 1 лечения составлял 5–20 процедур.

2.5. Оценка эффективности комплексной терапии больных псориазом

Эффективность комплексной терапии больных ПС оценивалась клинико-лабораторными исследованиями.

Степень выраженности клинических проявлений заболевания оценивалась до лечения и по окончании курсовой терапии с последующим наблюдением в течение года.

Объективным показателем клинического процесса у больного Пс являлся показатель PASI – индекс тяжести поражения, который вычисляется с учетом

размера пораженного участка, выраженности гиперемии, инфильтрации и шелушения. Максимальный индекс PASI – 72; легкая, средняя, и тяжелая формы псориаза определяются цифрами: 0–10, 10–30, 30 и более, соответственно. Значительное клиническое улучшение регистрировалось при снижении индекса PASI на 75%, что соответствует регрессу более 80% высыпаний. Клиническое улучшение отмечалось при снижении индекса PASI на 25–75%, а за незначительное клиническое улучшение принималось снижение индекса PASI менее чем 25%, когда получилось остановить прогрессирование псориатического процесса, добиться прекращения патологического шелушения [17].

Лабораторными критериями эффективности комплексной терапии больных Пс оценка динамики показателей хромато-масс-спектрометрического анализа биоты в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла и в крови у пациентов с псориазом.

2.6. Статистическая обработка результатов

Для количественных данных были рассчитаны средние значения и ошибка средней каждого показателя (микроорганизма), медиана, 5-й и 95-й процентиля, поскольку распределение данных не соответствовало нормальному. Использовали корреляционные матрицы коэффициентов парной линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Для каждого значения коэффициента корреляции рассчитывался уровень значимости. В дальнейшем рассмотрении результатов использовали только значимые показатели, коэффициенты корреляции (со стандартным уровнем значимости $p \leq 0,05$, соответствующем 95%-й вероятности) [40]. Оценку межгрупповых различий проводили с помощью критерия Манна – Уитни, а также медианного критерия для независимых выборок. Для сравнения малых выборок использован точный критерий Фишера. Различие показателей считалось достоверно значимым при величине p меньше 0,05. Вычисления проводили с использованием программно-аналитического комплекса SPSS.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в изучении роли стрептококковой инфекцией в этиопатогенезе псориаза с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике), разработке комплексного лечения с учетом выявленных факторов.

В исследование было включено 90 пациентов с бляшечной формой псориаза. Среди обследованных лиц: мужчин было 55, женщин – 35. Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет, средний возраст – 43 года. Пациенты наблюдались в госпитале МО им. Н. Н. Бурденко, СМ-клинике, Псориаз-центре (г. Москва), клинике «Личный доктор», на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН.

Больные разделены на 2 группы:

- 1) основная группа – 60 пациентов;
- 2) группа сравнения – 30 пациентов.

Для определения тяжести кожного процесса использован стандартизованный метод оценки индекса тяжести псориаза PASI, который у пациентов основной группы составлял $35,3 \pm 3,65$, у пациентов контрольной группы – $37,4 \pm 2,9$. Частота рецидивов у пациентов основной группы был равна $2,5 \pm 0,31$ раз в году, у пациентов контрольной группы – $2,3 \pm 0,25$.

Всем пациентам основной группы и группы сравнения ($n = 90$) проведено комплексное клинико-лабораторное обследование до начала лечения и по окончании курсовой терапии.

Длительность псориаза у обследованных пациентов колебалась от 10 до 12 лет, средняя продолжительность болезни составила 6 лет. Больные были с легкой и со средней тяжестью заболевания.

Обследование проводилось в стадии обострения псориаза.

Сопутствующие заболевания: у 20% больных имело место гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа. Больные наблюдались у кардиолога и эндокринолога.

Все наблюдаемые пациенты с псориазом в период проведения обследования методом ХМСМ имели жалобы на высыпания на коже. Обследования проводились до начала лечения.

В клинических анализах крови у наблюдаемых пациентов среднее значение показателей составляло: лейкоцитов $5,7 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ – $10,4 \pm 10,4$; нейтрофилов – $60,9 \pm 10,3 \times 10^9/\text{л}$; лимфоцитов – $28,2 \pm 8,8 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов группы сравнения показатели клинических анализов крови были сопоставимы.

Таким образом, у всех пациентов основной группы и группы контроля были показатели общего воспаления (уровень СОЭ и общий уровень лейкоцитов у всех пациентов были на верхней границе нормы).

В биохимическом анализе крови уровень общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы были в пределах нормы.

Анализ мочи у всех пациентов был без отклонений.

Маркеры гепатита В, С, сифилиса и ВИЧ инфекции были отрицательны у всех пациентов.

3.2. Оценка значимости бактериологического метода-посева из горла, уровня АСЛО, ANCA для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза

Проведена оценка клинической значимости бактериологического метода – исследования посевов из горла и показателей АСЛО, ANCA для определения значимости *Strep. viridans* или *Strep. Aureus* в патогенезе псориаза с целью последующей разработки рациональной терапии и оценки динамики течения данного заболевания.

На I этапе в исследование было включено 25 пациентов из основной группы. У всех пациентов наблюдалась бляшечная форма псориаза.

В анамнезе у обследуемых пациентов были сведения о наличии тонзиллофарингита в период дебюта псориаза.

На момент осмотра никто из 25 человек не имел симптомов острой стрептококковой инфекции ротоглотки.

У пациентов был взят посев из зева на микрофлору, а также кровь на определение уровня антистрептолизин О (АСЛО) и антинуклеарных антител (ANCA).

Обследование на антинуклеарные антитела (ANCA) проводилось тремя способами:

1) методом иммуноферментного анализа ИФА (определяется общий уровень ANCA);

2) методом реакции непрямой иммунофлуоресценции РНИФ (выявляется до 15 разновидностей ANCA);

3) методом иммуноблоттинга.

Как видно из Таблицы 2, у 28% больных ($n = 7$) обнаружено незначительное повышение уровня АСЛО (из более 200 проб), у 28,5% ($n = 8$) был высеян *Strep. Viridans* или *Strep. aureus* в 10 в 4-5-й степени.

В 100% случаев у больных концентрация ANCA была отрицательна.

Таблица 2 – Оценка результатов обследования больных Пс методами АСЛО, ANCA, бактериологическим посевом ($n = 25$)

<i>Методы исследования</i>	<i>Положительные результаты, %</i>	<i>Отрицательные результаты, %</i>
АСЛО	28	72
ANCA	0	100
Бак. посев из зева	28,5	71,5
Экспресс диагностика	0	100

С целью выявления признаков системного воспалительного процесса при Пс в настоящей работе проведена оценка в крови у 10 пациентов уровня ИЛ-1 и ИЛ-6 (Таблица 3)

Таблица 3 – Содержание ИЛ-1, ИЛ-6 у больных с Пс до лечение

<i>Цитокины</i>	<i>Нормативные значение</i>
ИЛ-1 40,2±9,3	норма < 4,9 pg/ml
ИЛ-6 5,5±1,5	норма < 4,9 pg/ml

Как следует из представленных данных, содержание исследованных цитокинов увеличено при Пс (до ПУВА-терапии): ИЛ-1 в 2 раза ($p < 0,05$); ИЛ-6 в 4 раза ($p < 0,05$), что указывает на наличие системного воспалительного процесса у наблюдаемых нами пациентов Пс.

Резюме

Таким образом, диагностическая значимость бактериологического исследования (посев) мазков со слизистой из зева на микрофлору, а также таких показателей, как АСЛО, АНСА по выявлению при Пс обсемененности *Strep. viridans* или *Staph. Aureus* невысока.

С другой стороны, по данным литературы *Strep. pyogenes* связывают с активацией Th17 клеток и связанными с кожей циркулирующими эффекторными клетками CLA1T, которые оказывают значительное влияние на кератиноциты и участвуют в псориазическом поражении кожи (Переверзина Н.О. и др., 2017).

Также по данным ряда исследований, проведенных Ruiz-Romeu E. Ferran M., Sagristà M. и соавт. в 2016 г. [224], роль стрептококкового антигена рассматривается как важный фактор в формировании дебюта псориаза и его рецидивирующего течения в будущем, что побудило нас к дальнейшим исследованиям с целью определения значимости роли *Strep. Pyogenes* в патогенезе Пс и его идентификации с использованием более чувствительного метода – **хромато-масс-спектрометрического анализа микробных маркеров (ХМСМ)**.

3.3. Определение микробиоты в горле (мазке) при псориазе с помощью метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

Результаты исследования мазков из горла методом ХМСМ у 25 пациентов с псориазом представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Наиболее значимые микроорганизмы в мазках из горла у 25 пациентов с псориазом – до лечения

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Здоровые лица. М ± сигма. 10⁵ клеток на 1 грамм образца</i>	<i>Пациенты с Пс до лечения. М ± сигма</i>
*Streptococcus spp.	45±23	699±102
*Staphylococcus aureus	30±16	203±63
Staphyl.epiderm.	0	32±13
Peptostreptoc.anaerob.18623	378±192	817±301
Clostridium spp.	350±185	1046±300
Cl.perfringens	84±45	522±145
Clostr.propionic..	94±49	341±73
Clostr.diffic.	0	6±1,8
Blaud.coccoides	0	115±34,5
Enterococ.spp.	0	54±35
Campilobacter muc.	0	10±3
Kingella spp.	0	?
**Lactobacillus spp.	659±331	?
**Bifidobacterium spp.	225±115	?
*Candida spp.	520±268	?
Плазмоген	50±26 мкг/мл	6,2±3,1
Эндотоксин	0,5±0,27 наномоль/мл	1,5±0,7

Примечание – Достоверные различия $p < 0,05$; М – среднее значение ± сигма; * – тенденция к повышению ($p > 0,05$); ** – нет отличий от нормы

Как следует из Таблицы 4, обнаружены:

- 1) достоверное повышение уровня 3 видов кокковой флоры – *Streptoc. spp.*, *Staphyloc. aureus*, *Staphyloc. epider.*;
- 2) достоверное повышение уровня анаэробного стрептококка – *Peptostreptoc. anaerob.* тип 18623;
- 3) достоверное повышение содержания 7 микробных маркеров кишечной флоры – *Enteroc.*, *Blaudia coccoides*, *Clostrid. spp.*, *Clostr. difficile*, *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*, *Campilobacter*;
- 4) достоверное увеличение содержания микробных маркеров Грамм – отрицательной бактерии – *Kingella*;
- 5) тенденция к увеличению уровня грибковых маркеров (грибы рода *Candida*);
- 6) снижение в 8 раз уровня полезного микробного метаболита-плазмологена ($p < 0,05$);
- 7) повышение в 3 раза уровня микробного эндотоксина ($p < 0,05$);
- 8) сохранение нормального уровня бифидо и лактобактерий, что является положительным признаком – сохраняются «резервы» полезной микрофлоры в горле.

Таким образом, полученные результаты указывают:

- на выраженное нарушение микробиоценоза слизистой горла у больных с псориазом;
- на наличие дополнительного фактора патогенеза при псориазе в виде нарушения микробиоценоза в горле;
- на необходимость коррекции выявленных нарушений.

3.4. Особенности микробиоценоза тонкого кишечника у пациентов с псориазом, обнаруженные с помощью метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

Как ранее показано Осиповым Г. А., Парфенов А. И. и соавт. в 2003 г. [64, 70], разработчиками метода ХМСМ микробных маркеров, уровень микробных маркеров в крови соответствует содержанию той же микрофлоры в тонком кишечнике¹.

С учетом этих данных, в настоящей работе у 21 пациента с Пс проведено определение содержания микрофлоры в тонком кишечнике (определяли уровень 57 микробных маркеров в периферической крови). Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Повышение микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов в периферической крови у 21 пациента с псориазом

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Здоровые лица. М ± сигма</i>	<i>Пациенты с Пс. М ± сигма</i>
*Streptococcus mutans	229±112	201±94
*Staphylococcus aureus	120±58	265±79,5
*Clostridium spp.	245±134	360±222
*Propionicum acnes	42±20	164±49,2
** Blaud.coccoides	0	6±1,8
**Peptostreptoc.anaerob. 18623	0	42±12,6
**Staphyl.epiderm.	0	8±2,4
*Lactobacillus spp.	6613±2320	3779±720
*Bifidobacterium spp.	5067±1850	3503±953
<i>Примечание – М – среднее значение ± сигма (10⁵ клеток на 1 грамм образца); * – достоверных различий не выявлено (p > 0,05); ** – выявлены достоверные различия (p < 0,05)</i>		

В Таблице 5 представлены следующие результаты средних значений уровней микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов у пациентов с псориазом:

¹ Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотико-ассоциированной диареей // Consilium Medicum, Справочник поликлинического врача. 2006. Т. 4, № 2.

1. Уровень микробных маркеров 4 резидентных, условно-патогенных микроорганизмов имеет тенденцию к увеличению, однако, достоверных различий по данным показателям по сравнению со здоровыми лицами не выявлено (* – $p > 0,05$).

При этом обнаружено **индивидуальное значительное повышение уровня 3**

микробных маркеров (из 4), в среднем, у 40% больных с Пс:

– *Staphyl.aureus* – у 38% больных (это 8 человек из 21 обследованного) значения > 300 , в норме такого уровня микробных маркеров не выявлено ни у одного человека;

– *Clostr.spp.* – у 43% больных (это 9 человек) значения > 400 , в группе здоровых лиц таких значений нет;

– *Propion.acnes* – у 38% пациентов (это 8 человек) увеличен уровень от 100 до 1000, в норме нет пациентов с содержанием 100 и более.

2. Содержание следующих микробных маркеров транзиторных, патогенных микроорганизмов, уровень которых в норме нулевой, достоверно увеличено (** $p < 0,05$): *Blaud.coc*, *Peptostrep.anaerob. 1863*, *Staphyloc.epider.* Так, для *Peptostrept. anaerob.1863*: в группе больных Пс, при среднем значении $M = 42$, у 4 из 21 пациента показатели были значительно выше – от 100 до 300, у 2 пациентов – от 10 до 30, в группе здоровых уровень данного микробного маркера = 0.

3. Выявлена прямая корреляция между высоким содержанием микробных маркеров *Staphyl.aureus*, *Clostr.spp.*, *Peptosrteptoc.anaerob.18623* – коэффициент корреляции = 0,5.

4. Маркеры нормофлоры в периферической крови – уровни бифидо- и лактобактерий – при псориазе имеют тенденцию к снижению, но достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты, полученные в данном разделе работы, позволяют сделать вывод о том, что при псориазе:

- имеется нарушение микробиоценоза в тонком кишечнике,
- повышена проницаемость тонкого кишечника.

Эти нарушения указывают на наличие дополнительных факторов патогенеза при псориазе в виде изменения микробиоценоза в кишечнике, что диктует необходимость проведения коррекции выявленных отклонений.

3.5. Особенности микробиоценоза кожи при псориазе

Использование метода ХМСМ микробных маркеров для оценки микробиоценоза кожи при псориазе (Пс) позволяет оценивать содержание 57 микроорганизмов, среди них – патогенные, условно-патогенные микроорганизмы, грибы, вирусы группы герпеса, нормофлора – бифидо и лактобактерии.

Для оценки микробиоценоза кожи у больных с псориазом обследовано 60 пациентов до лечения (Таблица 6).

Таблица 6 – Содержание наиболее значимых микроорганизмов на коже при псориазе (n = 60) по сравнению группой здоровых лиц (n = 20)

	<i>Микроорганизмы, М – сигма</i>	<i>Пациенты до лечения</i>		
		Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
1	<i>Streptococcus</i> spp. М * = 45 – 21	366	116	921
2	<i>Staphylococcus aureus</i> . М = 30 – 2	196	149	251
3	<i>Clostridium perfringens</i> . М = 84 – 34	331	179	553
4	<i>Clostridium propionicum</i> . М = 94 – 41	905	462	2510
5	<i>Lactobacillus</i> spp. М = 659 – 270	678	506	843
6	<i>Propionibacterium acnes</i> . М = 44 – 9	240	170	301
7	<i>Candida</i> spp. М = 520 – 241	799	599	1086
8	Эндотоксин М = 0,5 – 0,1	2,24	1,72	2,61

В Таблице 6 Для пациентов с Пс представлены значения медианы и процентилей, т.к. «распределение показателей было ненормальным», в колонке

«Микроорганизмы» представлены: M^* – средние значения уровней микроорганизмов и сигмы в группе здоровых лиц.

В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Как следует из Таблицы 6, методом ХМСМ выявлены следующие наиболее значимых микроорганизмы на коже при псориазе:

- 1) увеличение содержания 6 условно-патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$):
 - кокковой микрофлоры (*Streptococ.spp*, *Staphyl. aureus*);
 - микробов из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring.*, *Clostr. propion.*);
 - микроорганизмов, вызывающих гнойничковые поражения кожи (*Prop.acnes*);
 - грибов рода *Candida*;
- 2) повышение уровня эндотоксина ($p < 0,05$);
- 3) нормальное содержание лактобактерий.

Таким образом, метод ХМСМ у обследованных пациентов с Пс до лечения позволил установить нарушение микробиоценоза кожи.

В очагах псориазических бляшек на коже выявляется высокое содержание:

- 1) тех же микроорганизмов, которые обнаруживаются в горле пациентов с Пс: *Strep.spp.*, *Staphyl.aureus*, *Staph.epider.*, *Cl.perf.*, *Cl.prop.*, *Candida*;
- 2) эндотоксина;
- 3) тех же микроорганизмов, которые обнаруживается в тонком кишечнике у пациентов Пс: *Cl.spp.*, *Staph.epider.*, *Prop.acnes* (ув. у 38% пациентов).

У обследованных пациентов с Пс также выявлена прямая корреляция ($p = 0,5$) при псориазе между повышением уровня:

- кокковой микрофлоры в горле (*Streptoc.spp.*, *Staphyloc.aureus.*) и увеличением содержания тех же микроорганизмов на коже;
- клостридиальной флоры в горле (*Clostr. perf.*, *Clostr.propionicum*) и увеличением содержания тех же микроорганизмов в соскобах кожи.

Таким образом, на коже у пациентов с Пс обнаруживаются микроорганизмы, уровень которых достоверно повышен в мазках из горла и в тонком кишечнике.

Эти результаты указывают на необходимость устранения дополнительных звеньев патогенеза при Пс: очагов с нарушенным микробиоценозом в горле и кишечнике, т.е. необходимо наряду с «базисной терапией» проводить для больных с Пс – санацию носоглотки и коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника.

3.6. Оценка состояния микробиоценоза слизистой горла после санации носоглотки у больных псориазом

Учитывая наличие у пациентов с Пс в мазках из горла до лечения высокого содержания патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, 25 больным с Пс была проведена санация носоглотки.

Санация носоглотки проводилась местным антисептиком (мирамистином в виде струи – 3 дня по 4 раза в день, промывание носа и горла) с последующим профилактическим применением слабо солевых растворов (аквалор или аквамарис – 3 раза в день промывание носа и горла в виде струи).

Как следует из Рисунков 8 и 9 в горле после лечения имеется значительная положительная динамика исходно высоких уровней патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – они приходят к норме. Однако сохраняется повышенное содержание ряда маркеров кишечной флоры (см. Таблицу 7).

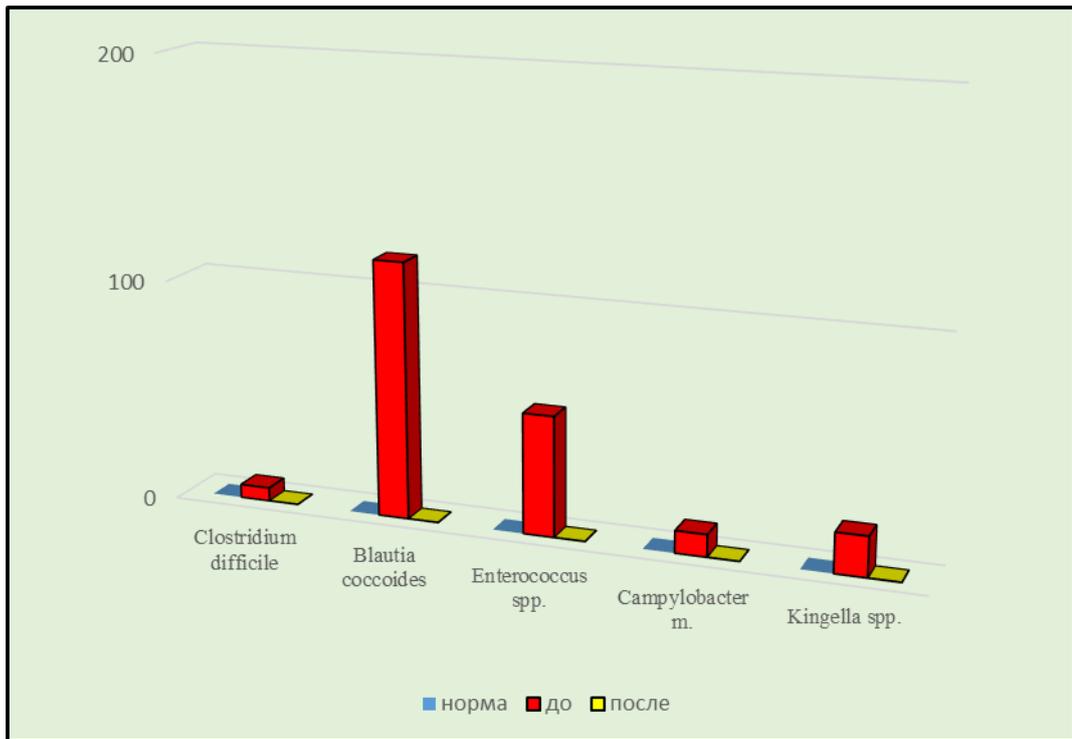
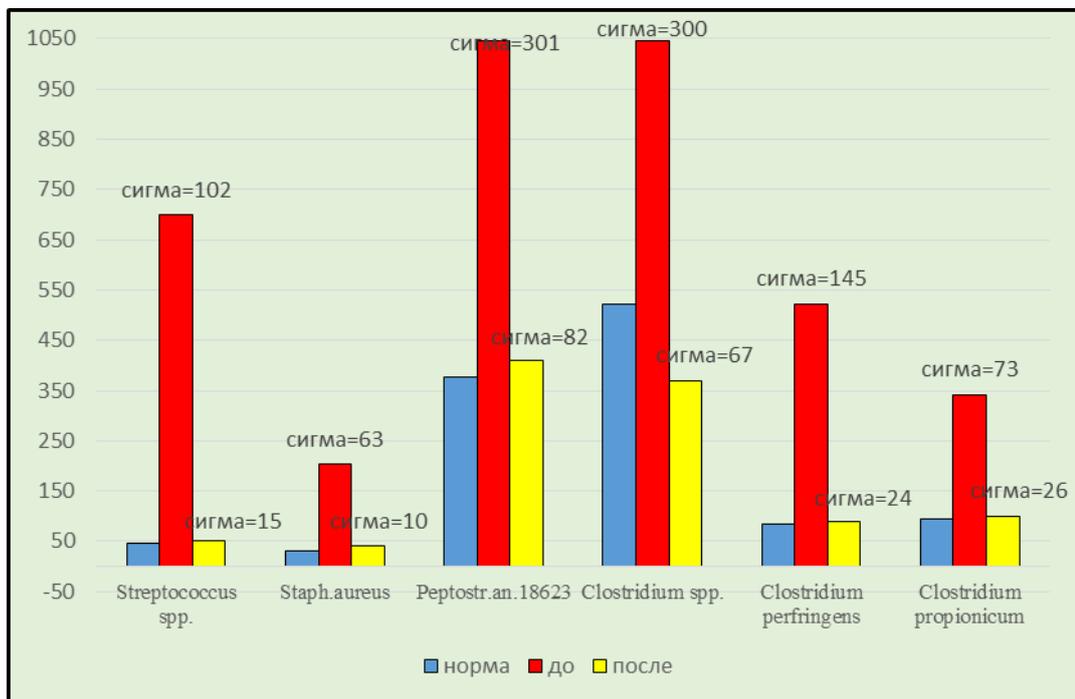


Рисунок 8 – Уровень патогенных микробов в зеве до и после лечения



Примечание – Значения М – сигма – до лечения приведены в Таблице 3

Рисунок 9 – Уровень условно-патогенных микробов в зеве до и после лечения

Таблица 7 – Содержание микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов из горла у 25 пациентов с псориазом после лечения (достоверные различия $p < 0,05$)

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Здоровые лица. М ± сигма. 10⁵ клеток на 1 грамм образца</i>	<i>Пациенты с ПС. М ± сигма. До лечения</i>	<i>Пациенты с ПС. М ± сигма. После лечение</i>
Staphylococcus aureus +	30±16	203±63	109±47
Peptostreptoc.anaerob.18623 +	378±192	817±301	1258±573
Blaud.coccoides *	0	115±34,5	183±58
Clostridium spp * *	350±185	1046±300	3132±453
Enterococ.spp. *	0	54±35	110±20

Как следует из Таблицы 7:

– * увеличен уровень до 110±20 и 183±58 (М ± сигма) Enteroc. и Blauid. coccoid. (в норме = 0);

– **увеличено в 10 раз содержание Clost.spp. до 3132± 453 (норма 350).

Также сохраняется умеренное повышение содержания условно патогенной флоры:

– +Staphyl.aureus – увеличение в 3 раза: до 109±47(норма = 30);

– +Peptostrep.anaerob. – увеличение в 3 раза: до 1258± 573, (норма =378).

Таким образом, после санации носоглотки с последующим профилактическим промыванием полости носа и горла слабо солевыми растворами получено значительное (достоверное) улучшение состава исходно нарушенного микробиоценоза в горле при Пс (Рисунки 8 и 9), поэтому данный дополнительный подход рекомендуется включать как составную часть в комплексную терапии при псориазе.

Полученные результаты указывают также на сохранение в горле нескольких видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в большом количестве, Таблица 7) после применения курса лечения в виде мирамистина и слабо солевых растворов, это диктует необходимость удлинения курса лечения местными антисептиками (до 5 дней) и заменой мирамистина на более «сильные местные антисептики» (например, местамидин – до 5 дней 4 раза в день (октенисепт), хлоргексидин, при этом важно после «базисного курса приема антисептиков»

профилактически использовать слабо солевые растворы (3 раза в день-аквалор или аквамарис), снижающие «бактериальную нагрузку» в носоглотке, предлагая это как постоянную гигиеническую процедуру, важную для пациентов с псориазом в плане профилактики обострения Пс (для удлинения периода ремисии Пс).

3.7. Оценка состояния микробиоценоза тонкого кишечника у пациентов с псориазом после коррекции выявленных нарушений

Метод ХМСМ позволил обнаружить у наблюдаемых больных псориазом нарушение микробиоценоза и повышенную проницаемость в тонком кишечнике.

Выявленные нарушения купировались назначением препаратов:

- коррегирующие нарушенный микробиоценоз кишечника (кишечные антисептики, энтерол по 1 капсуле 2 раза в день до 5 дней; пробиотические препараты – флорин форте по 2 капсуле 2 раза в день – 2 недели, затем по 2 капсуле 1 раз в день следующие 2 недели;
- восстанавливающие проницаемость кишечной стенки (Энтеросан по 1 капсуле 3 раза в день – 1 мес. по показаниям – желчегонные, гепатопротекторные препараты – хофитол 2 таблетки 3 раза в день – 1 мес.;
- а также назначением диетотерапии с ограничением легкоусвояемых углеводов; лактоз, глютен.

На Рисунках 10 и 11 показана достоверность ($p < 0,05$) положительной динамики исходно высоких уровней патогенной и условно-патогенной микрофлоры в тонком кишечнике после лечения (по разработанной нами схеме терапии см. выше) у больных с Пс. Практически все высокие показатели нарушенного микробиоценоза в тонком кишечнике восстанавливались до нормальных значений.

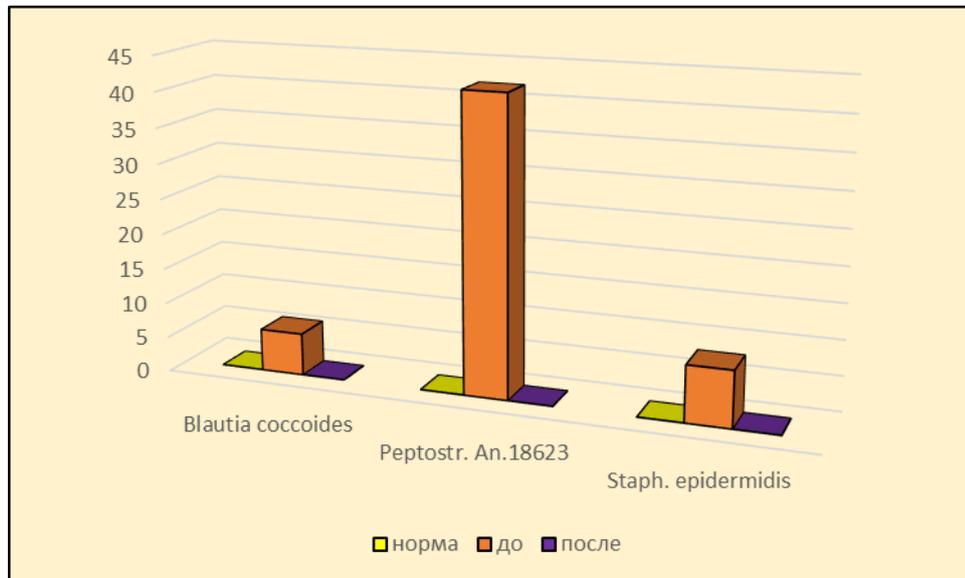
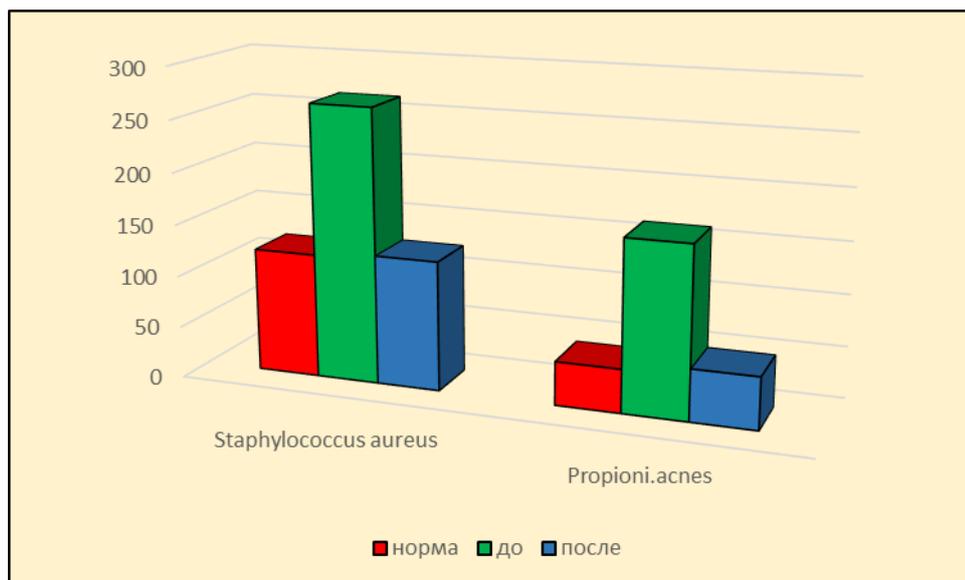


Рисунок 10 – Уровень патогенных микробов в тонком кишечнике до и после лечения



Примечание – Средние значение показателей (M) – сигма см. цифровые значения в Таблице 5

Рисунок 11 – Уровень условно-патогенных микробов в тонком кишечнике до и после лечения

Результаты, полученные в данном разделе работы, позволяют сделать вывод о том, что применение «мягких кишечных антисептиков» (Энтеросан и Энтерол) и пробиотического препарата (Флорин форте) позволяют восстанавливать нарушенный микробиоценоз и устранять повышенную проницаемость тонкого кишечника у обследованных больных.

Как было показано ранее, наличие дисбактериоза кишечника отражается неблагоприятно на состоянии микробиоты кожи у обследованных пациентов с Пс.

Поэтому разработанный нами лечебный комплекс для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у больных Пс, устраняет данное дополнительное звено патогенеза и оказывает положительное влияние на организм пациентов, в целом (*примечание— повышенная проницаемость кишечника приводит к увеличению уровня микробных эндотоксинов в крови, что способствует поддержанию хронического воспалительного процесса при Пс*).

3.8. Оценка состояния микробиоценоза кожи у пациентов с псориазом после ПУВА-терапии

Методика проведения общей ПУВА-терапии (аппарат Сибэст ПУВА-54) с фотосенсибилизатором Аммифурин (1 таблетка на 20 кг веса пациента за 3 часа до процедуры), 3 процедуры в неделю. Порядок проведения процедур (через день): 1-я процедура – 60 сек.; 2-я процедура – 120 сек.; 3-я процедура – 180 сек.; 4-я процедура – 360 сек. Далее следующие процедуры по 360 сек. каждая, на курс – 15–20 процедур. В Таблице 8 и на Рисунке 12 представлено состояние микробиоты кожи после ПУВА-терапии. Как следует из данных, представленных в Таблице 8, ПУВА-терапия при Пс привела у наблюдаемых пациентов к следующим существенным положительным изменениям микробиоты кожи:

– содержание 6 микроорганизмов, исходно повышенное ($p < 0,05$) до лечения, восстанавливается до нормативных значений;

– нормализуется уровень эндотоксина исходно повышенный.

При этом отличается стойкая ремиссия в течение наблюдения до года.

Таблица 8 – Содержание значимых микроорганизмов на коже при псориазе после лечения ПУВА-терапией

Микроорганизмы. M (ср. значение) – сигма	Пациенты до лечения			Пациенты после лечения		
	Медиана	Процентиль		Медиана	Процентиль	
		75-й	90-й		75-й	90-й
Streptococcus spp. M = 45 – 21	366	921	3030	0	100	156
Staphylococcus aureus. M = 30 – 16	196	251	321	125	173	200
Clostridium perfringens. M = 84 – 34	331	553	841	9	11	12
Clostridium propionicum. M = 94 – 41	905	2510	4019	0	0	0
Propionibacterium acnes. M = 44 – 19	240	301	360	0	4	10
Candida spp. M = 520 – 241	799	1086	1312	183	201	245
Эндотоксин. M = 0,5 – 0,1	2,24	2,61	3,53	0,56	0,63	0,75

Примечание – * – представлены микроорганизмы, уровень которых значительно уменьшился после ПУВА-терапии ($p < 0,05$). Указаны значения медианы и процентилей, т. к. распределение показателей имело «не нормальный характер»

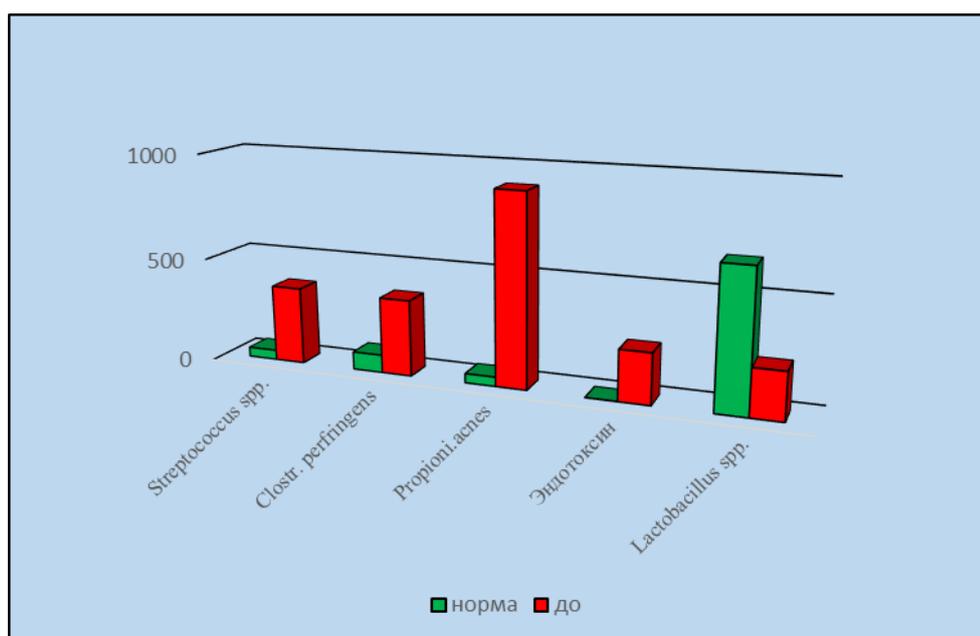


Рисунок 12 – Положительная динамика исходно повышенного содержания микроорганизмов на коже после ПУВА-терапии

Однако обнаружено, что с кожи полностью исчезают лактобактерии, что является неблагоприятным признаком и это наблюдение диктует необходимость продолжение корригирующей терапии.

На Рисунке 12 графически показана выраженная положительная динамика наиболее значимых микроорганизмов после ПУВА-терапии – восстановление до нормальных значений исходно повышенных показателей после данного лечения.

Обнаружено, что после ПУВА-терапии наряду с положительными результатами, выявлен ряд новых изменений микробиоты кожи – достоверно увеличилось содержание ($p < 0,05$) трех условно патогенных микроорганизмов на коже у пациентов с Пс после ПУВА-терапии: *Strept.mutans* – увеличение в 2 раза, *Cl.hystolyt.* – увеличение в 16 раз, *Cl.ramosum* – увеличение в 2,7 раза.

Еще раз отметим, что при этом нормальное содержание лактобактерий снижается до 0.

Таким образом, после ПУВА-терапии наряду с выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой (ремиссия до года, восстанавливается исходно нарушенный микробиоценоз кожи) однако, отмечается некоторый побочный эффект в виде негативного действия на лактобактерии (до 0 снижается их содержание) – активации некоторых видов условно патогенной флоры на коже (ранее не встречающейся у пациентов с Пс. Поэтому во время и после ПУВА-терапии назначалось комбинированное лечение дисбактериоза с применением пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии; кишечных антисептиков (Энтерола и Энтеросана) и наружно кремов, содержащих кожные антисептики (например, крем с цинком).

На Рисунках 13–16 представлена иллюстрация положительной динамики кожного процесса у больных Пс основной группы ($n = 60$) на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза), которая характеризовалась полностью разрешением псориатических бляшек, эритемы и ксероза. Устойчивая ремиссия сохранялась в течение 1 года наблюдения.



А



Б

Примечание – А – до ПУВА-терапии, Б – после ПУВА-терапии

Рисунок 13 – Пациент М., 45 лет



А



Б

Примечание – А – до ПУВА-терапии, Б – после ПУВА-терапии

Рисунок 14 – Пациентка Ж., 52 года



А



Б

Примечание – А – до ПУВА-терапии, Б – после ПУВА-терапии
Рисунок 15 – Пациент М., 65 лет

Заключение о применении хромато-масс-спектрометрии соскобов кожи при псориазе

1. При псориазе в соскобах кожи методом ХМСМ выявлен значительный дисбактериоз с появлением повышенного содержания 6 условно-патогенных микроорганизмов, повышению уровня эндотоксина.

2. Применение ПУВА-терапии позволило достичь как положительного клинического эффекта, так и нормализации исходно нарушенного микробиоценоза кожи, характеризовавшимся ранее повышенным содержанием 6 микроорганизмов и нормализации содержания эндотоксина и вместе с тем также и к умеренному изменению микрофлоры кожи по ряду показателей:

- появляется транзиторный микроорганизм, отсутствующий у пациентов с Пс. на коже до ПУВА-терапии (*Staphyl.epider*);

- исчезают с поверхности кожи лактобактерии.

3. Полученные результаты указывают, что применение ПУВА-терапии не полностью компенсирует нарушенный микробиоценоз кожи при псориазе, что диктует необходимость дополнительной коррекции микробиоты кожных покровов при данном заболевании назначением топических средств, окончательно нормализующих микробиоценоз кожи.

С этой целью наблюдаемым больным Пс назначался спрей СкинКап 2 раза в день – 3–4 недели.

Как видно из Таблицы 9 у пациентов с псориазом на фоне комплексного лечения дисбактериоза в сочетании применения ПУВА-терапии и топического препарата цинка (СкинКап) определяется положительная динамика – снижение исходно повышенного содержания условно-патогенных микроорганизмов до нормальных показателей нормофлоры кожи у наблюдаемых больных Пс (Таблица 9).

Таблица 9 – Содержание значимых микроорганизмов на коже при псориазе после лечения ПУВА-терапии в сочетании с спреем СкинКап

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Среднее значение ± сигма</i>	
	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>
Strep. Spp	366±921	0
Clostridium perfringens	84±34	1
Clostridium propionicum	94±41	0
Staph. Aur	196 ±251	0
Prop.acnes	240±301	0
Candida	520±245	87±118
<i>Примечание – * – сигма – для ситостерола-191, представлены достоверные различия показателей до и после лечения, p < 0,05</i>		

3.9. Оценка клинической эффективности комплексной терапии

Эффективность комплексной терапии больных ПС оценивалась клиническими и лабораторными исследованиями.

Физикально определялась степень выраженности клинических проявлений заболевания до лечения и по окончании курсовой терапии с последующим наблюдением в течение года.

Объективным показателем течения процесса у больного псориазом является индекс PASI – индекс тяжести поражения, который вычисляется с учетом размера пораженного участка, выраженности гиперемии, инфильтрации и шелушения.

Лабораторными критериями эффективности комплексной терапии больных Пс оценка динамики показателей хромато-масс-спектрометрического анализа биоты в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла и в крови у пациентов с псориазом.

У больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВ-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) отмечалась выраженная положительная динамика: псориазные бляшки, ксероз и эритема полностью разрешились.

Анализ динамики индекса PASI позволил установить статистически достоверное уменьшение значения данного показателя в результате лечения в каждой из наблюдаемых групп больных Пс: у основной группы индекс PASI снизился значительно больше на 90,3% с $35,3 \pm 3,65$ до $3,4 \pm 1,25$ с высокой статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных контрольной группы на фоне стандартной терапии отмечалась также положительная динамика, но у них индекс PASI снизился лишь 54,5% с $37,4 \pm 2,9$ до $17,0 \pm 2,52$ ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика индекса PASI у больных псориазом исследуемой и контрольной групп до и после проведения терапии

<i>Вид терапии</i>	<i>n</i>	<i>PASI до лечения</i>	<i>PASI после лечения</i>	<i>Снижение PASI в %</i>	<i>P – достоверность</i>
Комплексное лечение исследуемой группы больных Пс	60	$35,3 \pm 3,65$	$3,4 \pm 1,25$	90,3	$< 0,01$
Стандартная терапия-контрольной группы больных Пс	30	$37,4 \pm 2,9$	$17 \pm 2,52$	54,5	$< 0,05$

Учитывая, что псориаз характеризуется рецидивирующим клиническим течением важным показателем эффективности его терапии являются не только регресс клинических проявлений заболевания на фоне лечебных мероприятий, но и устойчивая ремиссия патологического процесса. У большинства больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВ-терапия + комбинированное

лечение дисбактериоза) ремиссия сохранялась в течение 1 года. Частота рецидивов снизилась с $2,5 \pm 0,31$ до $0,5 \pm 0,1$ с статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных Пс контрольной группы частота рецидивов сохранялась почти прежней с незначительным снижением с $2,3 \pm 0,25$ до $1,5 \pm 0,1$ (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота рецидивов у наблюдаемых больных псориазом до и после лечения

<i>Группы наблюдаемых больных псориазом</i>	<i>Частота рецидивов до лечения</i>	<i>Частота рецидивов после лечения</i>	<i>P – достоверность</i>
Основная группа (n = 60)	$2,5 \pm 0,31$	$0,5 \pm 0,1$	$< 0,01$
Контрольная группа (n = 30)	$2,3 \pm 0,25$	$1,5 \pm 0,20$	$< 0,05$

Методом ХМСМ в мазках из горла и соскобах с кожи при Пс обнаружен широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов:

- Streptoc.spp., Peptostreptoc.anaerob.-18623, Staphyloc. Epider.,
- нетипичные для горла маркеры кишечной микрофлоры – Enteroc., Clostrid.,
- увеличение суммарного содержания микроорганизмов,
- повышенный уровень эндотоксина,
- снижение количества нормофлоры: преобладает снижение уровня лактобактерий на коже при П.

В тонком кишечнике установлено было не только нарушение микробиоценоза, но и повышенную проницаемость кишечника (в умеренной степени).

Разработан новый комплексный подход к лечению Пс, включающий в сочетании с ПУВА-терапией:

- санацию носоглотки (местные антисептики, профилактически – слабосолевые растворы),
- местное воздействие на кожу для устранения дисбактериоза – кремов с антисептическим эффектом, например, препаратов, содержащих цинк и др.,
- коррекцию дисбактериоза кишечника: использование кишечных антисептиков (препарат выбора – Энтерол),

- восстановление повышенной проницаемости тонкого кишечника (Энтеросан),
 - восстановление сниженного уровня лактобактерий (бифидобактерий) – прием пробиотических препаратов внутрь (препарат выбора – Флорин форте);
 - устранение повышенного уровня эндотоксина (использование гепатопротекторов, желчегонных препаратов, сорбентов),
 - диетотерапию с ограничением легкоусвояемых углеводов; лактоз, глютен
- Разработанный комплексный подход терапии Пс позволил достичь во всех биотопах: коже, слизистой горла, тонком кишечнике восстановление нормофлоры, что обеспечило стойкий регресс клинических проявлений псориаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная концепция научно-исследовательской работы заключалась в изучении роли стрептококковой инфекцией в этиопатогенезе псориаза с помощью оценки расширенного спектра микробиоты в основных биотопах (коже, горле, кишечнике), в разработке комплексного лечения с учетом выявленных факторов.

Работа выполнялась последовательно в 2 этапа.

На I этапе исследования была проведена оценка значимости бактериологического метода – посева из горла, определения уровня АСЛО (ANCA) для выявления роли стрептококка в патогенезе псориаза.

II этап исследований заключался в определении особенностей микробиоценоза кожи, слизистой горла и кишечника у пациентов с псориазом методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ). Была поставлена задача: оценить уровень 57 микроорганизмов, содержание эндотоксина и разработать на основании полученных результатов комплексную терапию.

В исследование было включено 90 пациентов с бляшечной формой псориаза (Ps). Больные были разделены на 2 группы:

- 1) основная группа – 60 пациентов;
- 2) контрольная группа – 30 пациентов

Пациенты наблюдались в госпитале МО им. Н.Н. Бурденко, СМ-клинике, ООО Медицинский центр «Компания Александр» (Псориаз-центр), Медицинском центре «ДокторПРО» (ООО «Родина»), на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН.

Среди основной группы пациентов было: мужчин – 40, женщин – 20. Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет, средний возраст пациентов составил $43,3 \pm 5,6$ года.

Группу контроля составили 30 пациента с бляшечной формой псориаза, получавших стандартную терапию псориаза. Из них было: 10 женщин и 20 мужчин. Возраст больных составил от 18 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил $41,3 \pm 4,6$ года.

Оценка тяжести кожного процесса определялась индексом PASI, который до начала лечения составлял у пациентов основной группы $35,3 \pm 3,65$, у пациентов контрольной группы – $37,4 \pm 2,9$. Частота рецидивов был ранее в основной группе: 2 раза в год у 55,5 % (50) больных, 3 раза в году у 44,5% (40) больных.

На первом этапе выполнены следующие обследования: посев из горла для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, в том числе, для обнаружения стрептококков, определяли содержание АСЛО; для оценки наличия системного воспалительного процесса – оценивали уровни СРБ, СОЭ, ANCA.

Результаты по данному комплексу исследований оказались в пределах нормативных значений, а именно: у 28% больных обнаружено незначительное повышение уровня АСЛО (из более 200 проб), у 28,5% был высеян *Strep. Viridans* или *Strep. aureus* в 10 в 4-5 степени, в 100% случаев у больных концентрация ANCA была отрицательна.

Таким образом, диагностическая значимость таких показателей, как бактериологическое исследование (посев из горла), АСЛО, ANCA, выявление при Пс у 28,5% пациентов обсемененности *Strep. viridans* или *Staph. Aureus* – невысока.

С другой стороны, по данным литературы (Sigurdardottir S. L. et. al., 2013) *Strep. ruogenes* связывают с активацией Th17 клеток и связанными с кожей циркулирующими эффекторными клетками CLA1T, которые оказывают значительное влияние на кератиноциты и участвуют в псориатическом поражении кожи Sigurdardottir S. L. [182]. Также по данным ряда исследований, проведенных Ruiz-Romeu E., Ferran M., Sagristà M. и соавт. [196] стрептококковый антиген рассматривается как важный фактор в формировании дебюта псориаза и его рецидивирующего течения в будущем.

Это побудило нас на II этапе дальнейших исследований с целью определения значимости роли стрептококкового антигена в патогенезе Пс и его идентификации использовать более чувствительный метод – **хромато-масс- спектрометрический анализ микробных маркеров (ХМСМ)** в основных биотопах: на коже, в слизистых горла и кишечника.

Впервые метод ХМСМ позволил в мазках из горла при Пс обнаружить более широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов, по сравнению с методом посева. Были выявлены:

- Streptoc.spp, Staphyloc. Epider.,
- нетипичные для горла маркеры кишечной микрофлоры – Enteroc., Clostrid.

(по-видимому, хронические очаги инфекции в горле могут участвовать в патогенезе Пс),

- выявленный впервые при Пс новый спектр микроорганизмов в мазках из горла определяет необходимость санации хронического очага инфекции – коррекции нарушенного микробиоценоза в носоглотке (местные антисептики, солевые растворы, пробиотические препараты).

Основываясь на серии научных работ Г. А. Осипова и А. И. Парфенова с соавт. [64,70], достоверно установивших, что выявляемый с помощью ХМСМ уровень микробных маркеров в крови, коррелирует с содержанием микробиоты тонкого кишечника, нами впервые при Пс был выявлен в периферической крови повышенный уровень маркеров клостридий, энтерококка, анаэробного пептострептококка. Это позволило сделать вывод о нарушенном микробиоценозе в тонком кишечнике и его повышенной проницаемости у обследованных пациентов с Пс.

Впервые на основании полученных данных разработана комплексная схема терапии при Пс, включающая препараты, направленные:

- на коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника (кишечные антисептики, Энтерол по 1 капсуле – 2 раза в день до 5 дней и пробиотические препараты – Флорин форте по 2 капсуле – 2 раза в день – 2 недели, затем по 2 капсуле 1 раз в день следующие 2 недели);

- на восстановление проницаемости кишечной стенки (Энтеросан по 1 капсуле 3 раза в день – 1 месяц).

Также пациентам рекомендованы:

- диетотерапия с ограничением легкоусвояемых углеводов, продуктов, содержащих лактозу, глютен;

– препараты, улучшающие детоксикационную функцию печени, желчегонные препараты (например, Хофитол 2 таблетки 3 раза в день – 1 месяц).

Исследование методом ХМСМ соскобов с кожи из очагов воспаления у наблюдаемых больных позволило выявить впервые при Пс:

- повышенное содержание нетипичных для Пс видов стрептококка – *Streptoc. spp.*, *Peptostreptoc. anaerob.* 18623;
- *Staphyloc. epider.*, *Clostrid.*, *Enteroc.* (кишечная флора);
- сниженное содержание лактобактерий, без изменения уровня бифидобактерий;
- повышенный уровень эндотоксина.

Данные исследования методом ХМСМ впервые позволили установить, что кожные покровы у пациентов Пс обсеменяются той же патогенной и условно-патогенной флорой, которая выявлена у них в горле и кишечнике:

- в мазках из горла и кожи – *Staphyl. epid.*, *Streptoc. spp.*,
- в тонком кишечнике и коже – *Enteroc.*, *Clostr.*, *Peptostreptoc. anaer.*

Полученные результаты исследований методом ХМСМ указывают на значимость в этиопатогенезе Пс:

- нарушений микробиоценоза в коже,
- очагов хронической инфекции в носоглотке,
- нарушений микробиоценоза в кишечнике.

На основании результатов проведенного исследования впервые была разработана схема комплексного лечения Пс, включающая не только коррекцию нарушенного микробиоценоза кожи и кишечника, но и лечебную и профилактическую санацию носоглотки (препаратами выбора могут быть местные антисептики, например, Мирамистин или Хлоргексидин, др. слабо солевые растворы NaCl).

Впервые показано, что применение ПУВА-терапии приводит к снижению исходно повышенные уровни ряда микроорганизмов на коже, но при этом формируется новый тип нарушения микробиоценоза: в коже повышается содержание других видов условно-патогенных микроорганизмов, уровень которых до ПУВА-терапии был в норме. Это указывает на то, что «нишу патогенных

микроорганизмов» после ПУВА-терапии начинают занимать другие виды микроорганизмов.

Также на фоне исходно сниженного содержания лактобактерий на коже до ПУВА-терапии эти бактерии полностью исчезали с кожной поверхности (не выявлялись методом ХМСМ) после данного лечения. Выявленные особенности трансформации микробного пейзажа кожи при проведении ПУВА-терапии пациентам с Пс диктуют необходимость применения кожных антисептиков, например, спреев, кремов с цинком, препаратов, содержащих лактобактерии (для приема внутрь).

Эффективность комплексной терапии больных Пс оценивалась клиническими и лабораторными методами.

Определялась степень выраженности клинических проявлений заболевания до лечения и по окончании курсовой терапии с последующим наблюдением в течение года.

Объективным показателем течения процесса у больного псориазом является индекс PASI – индекс тяжести поражения, который вычисляется с учетом размера пораженного участка, выраженности гиперемии, инфильтрации и шелушения [17].

У больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) отмечалась выраженная положительная динамика: псориазные бляшки, ксероз и эритема полностью разрешились.

Анализ динамики индекса PASI позволил установить статистически достоверное уменьшение значения данного показателя в результате лечения в каждой из наблюдаемых групп больных Пс: у основной группы индекс PASI снизился значительно больше на 90,3% с $35,3 \pm 3,65$ до $3,4 \pm 1,25$ с высокой статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных контрольной группы на фоне стандартной терапии отмечалась также положительная динамика, но у них индекс PASI снизился лишь на 54,5% с $37,4 \pm 2,9$ до $17,0 \pm 2,52$ ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Учитывая, что псориаз характеризуется рецидивирующим клиническим течением, важным показателем эффективности его терапии является не только

регресс клинических проявлений заболевания на фоне лечебных мероприятий, но и устойчивая ремиссия патологического процесса. У большинства больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВА-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) ремиссия сохранялась в течение 1 года. Частота рецидивов снизилась с $2,5 \pm 0,31$ до $0,5 \pm 0,1$ с статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных Пс контрольной группы частота рецидивов сохранялась почти прежней с незначительным снижением с $2,3 \pm 0,25$ до $1,5 \pm 0,1$ (Таблица 11).

Лабораторными критериями эффективности комплексной терапии больных Пс была оценка динамики показателей хромато-масс-спектрометрического анализа микробиоты в соскобе с пораженных очагов кожи, в мазках из горла и в крови.

Методом ХМСМ в мазках из горла и соскобах с кожи при Пс обнаружен широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов:

- *Streptoc.spp.*, *Peptostreptoc.anaerob.-18623*, *Staphyloc. Epider.*;
- нетипичные для горла маркеры кишечной микрофлоры – *Enteroc.*, *Clostrid.*;
- увеличение суммарного содержания микроорганизмов;
- повышенный уровень эндотоксина;
- снижение количества нормофлоры: преобладает снижение уровня лактобактерий на коже при Пс.

В тонком кишечнике были установлены: не только нарушение микробиоценоза, но и повышенная проницаемость кишечника (в умеренной степени).

Разработан новый комплексный подход к лечению Пс, включающий в сочетании с ПУВА-терапией:

- санацию носоглотки (местные антисептики, профилактически – слабосолевые растворы);
- местное воздействие на кожу для устранения дисбактериоза – кремов с антисептическим эффектом, например, препаратов, содержащих цинк и др.;
- коррекцию дисбактериоза кишечника: использование кишечных антисептиков (препарат выбора – Энтерол);

- восстановление повышенной проницаемости тонкого кишечника (Энтеросан);
- восстановление сниженного уровня лактобактерий (бифидобактерий) – прием пробиотических препаратов внутрь (препарат выбора – Флорин форте);
- устранение повышенного уровня эндотоксина (использование гепатопротекторов, желчегонных препаратов, сорбентов);
- диетотерапию с ограничением легкоусвояемых углеводов, продуктов, содержащих лактозу, глютен.

Данная комплексная терапия при Пс позволила достичь во всех биотопах: коже, слизистой горла, тонком кишечнике восстановление нормофлоры, что обеспечило стойкий регресс клинических проявлений псориаза.

Нами впервые показано высокое клинико-диагностическое значение метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров. ХМСМ может быть рекомендован для дополнительного обследования пациентов с Пс при неэффективности «базисной терапии», в сложных клинических случаях и для оценки проводимого лечения.

Таким образом, в работе поставлены и решены задачи по оценке новых звеньев этиопатогенеза при Пс, на основе полученных результатов, разработаны эффективные схемы комплексного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Установлена невысокая значимость бактериологического метода для выявления при псориазе (Пс)обсемененности слизистой зева стрептококками (*Strep. viridans* или *Strep. aureus*), а также определения в крови уровня антистрептолизина О (АСЛО) для оценки возможной патогенетической роли стрептококков при псориазе.

2. Методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ) у наблюдаемых больных Пс установлено на коже нарушение микробиоценоза, характеризующегося увеличением содержания 6 условно-мпатогенных микроорганизмов ($p < 0,05$): кокковой микрофлоры (*Streptococ.spp*, *Staphyl. aureus*); микробов из группы клостридий (кишечная микрофлора: *Clostr. perfring*, *Clost.propion*); микроорганизмов, вызывающих гнойничковые поражения кожи (*Prop.acnes*); грибов рода *Candida*; повышением уровня эндотоксина ($p < 0,05$); и нормальным при этом содержанием лактобактерий.

3. Методом ХМСМ выявлено новое звено этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, характеризующееся нарушением микробиоценоза в биотопах кожи, слизистой горла, кишечника с наличием в них ранее не описанных при Пс одинаковых патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Streptoc. spp*, *Peptostreptoc.anaerob.18623*, другие виды микроорганизмов – *Clostrid.*, *Enterococ.*, *Kingella.*), кожные покровы для которых являются является «органом-мишенью».

4. Впервые установлено, что применение ПУВА-терапии приводит к положительному влиянию на исходно повышенные уровни патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Streptoc. spp*, *Peptostreptoc.anaerob.18623*, а также кишечная микрофлора – *Clostrid.*, *Enterococ.*, *Kingella.*) на коже, но при этом формируется новый тип нарушения микробиоценоза, сопровождающийся повышенным содержание 3-х видов условно-патогенных микроорганизмов (*Strept.mutan.*, *Cl.hystolyt.*, *Cl.ramosum.*), уровень которых до ПУВА-терапии был в норме. Это указывает на то, что «нишу патогенных микроорганизмов» после

ПУВА-терапии начинают занимать другие виды микроорганизмов, что требует дополнительной коррекции выявляемых изменений.

5. Разработан новый комплексный подход к лечению Пс, с учетом выявленного патологического микробиоциноза в коже, горле, кишечнике, включающий на фоне проводимой ПУВА-терапии:

- санацию носоглотки (местные антисептики, профилактически – слабосолевые растворы);
- местное воздействие на кожу для устранения дисбактериоза – кремов, спреев с антисептическим эффектом, содержащих цинк и др.;
- коррекцию дисбактериоза кишечника: использование кишечных антисептиков (препарат выбора – Энтерол);
- восстановление повышенной проницаемости тонкого кишечника (Энтеросан);
- восстановление сниженного уровня лактобактерий (бифидобактерий) – прием пробиотических препаратов внутрь (препараты выбора – Флорин форте);
- устранение повышенного уровня эндотоксина (использование гепатопротекторов, желчегонных препаратов, сорбентов);
- диетотерапию с ограничением легкоусвояемых углеводов, лактозы, глютена.

Разработанный комплексный подход к терапии Пс позволил достичь во всех биотопах (коже, слизистой горла, тонком кишечнике) восстановления нормофлоры, что обеспечило стойкий регресс клинических проявлений псориаза. Индекс PASI у наблюдаемых больных Пс снизился на 90,3% с $35,3 \pm 3,65$ до $3,4 \pm 1,25$ ($p < 0,01$). Частота рецидивов снизилась с $2,5 \pm 0,31$ до $0,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано при тяжелых формах псориаза оценивать микробиоценоз кожи, горла, кишечника методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ХМСМ).

2. На основе расширенной оценки микробиоценоз на коже, в горле, кишечнике у обследованным пациентом псориазом использовать алгоритм разработанной комплексной терапии с учетом:

- установленного нарушения микробиоты в горле – назначать местные антисептики, слабо-солевые растворы профилактики;

- установленного нарушения микробиоты в кишечнике назначать – местные антисептики энтерол по 1 капле 2 раза в день до 5 дней, пробиотики Флорин форте 2 капли 2 раз в день – 2 недели после еды, затем по 2 капсуле 1 раз в день – еще 2 недели – общий курс – до 1 месяца, для нормализации проницаемости кишечника – препарат Энтеросан по 1 капле 3 раза в день 1 месяц;

- установленного нарушения микробиоты на коже назначать ПУВА-терапию в сочетании с фотосенсибилизатором Аммифурином (1 таблетка на 20 кг веса пациента за 3 часа до процедуры) по 3 процедуры в неделю. На курс общее количество 15–20 процедур, а в связи выявлением после ПУВА-терапии условно-патогенной флоры назначать – местные антисептики (препараты цинка – СкинКап и др.).

3. Рекомендуется для оценки эффективности комплексной терапии Пс по разработанному алгоритму проводить контрольные исследования методом ХМСМ до и после лечения, прежде всего, на коже при возможности в мазке из горла и кишечника.

4. Рекомендуется для нормализации микробиоциноза в кишечнике назначение диетотерапии с ограничением легкоусвояемых углеводов, лактозы, глютена, белка яиц, шоколада, кофе и др.

5. Осуществлять контроль за функциональном состоянии ЖКТ (требуется консультация гастроэнтеролога).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК	– антиген-презентирующие клетки
БП	– биологический препарат
ИЛ	– Интерлейкин
ИЛ17R	– рецептор ИЛ-17
Пс	– Псориаз
ПсА	– псориатический артрит
С-РБ	– С-реактивный белок
CCL20	– лиганд хемокина CC20
CLA	– cutaneous lymphocyte antigen (лимфоцитарный антиген кожи)
GM-CSF	– гранулоцитарный макрофаг-колониестимулирующий фактор
CSF2	– колониестимулирующий фактор 2
IFN γ	– интерферон γ
HLA	– Human Leukocyte Antigen (лейкоцитарный антиген человека)
FDA	– Управление по контролю за продуктами и лекарствами
PASI	– площадь и степень тяжести псориаза
STAT	– преобразователь сигнала и активатор транскрипции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич. – М.: издательство Панфилова; БИНОМ. 2014-С.221
2. Алымкулов, Д.А. Физиотерапия и курортология. Учебник. / Д.А. Алымкулов, Т.С.Симоненко, Р.Д. Алымкулов // Бишкек: Изд-во КРСУ, 2005. – С. 251
3. Андреев, Р.И. Совершенствование целевой антибактериальной терапии в хирургическом лечении острого калькулёзного холецистита: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия / Андреев Роман Иванович; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2016. – 230 с.
4. Асхаков, М. С. Генетический фактор в развитии дерматозов / М.С. Асхаков // Вестник молодого ученого. – 2013. – Т. 4. – № 2. – с. 59-60
5. Арнаутова, М.С. Протективный эффект силимара у больных рефрактерной формой псориаза при лечении метотрексатом / М.С. Арнаутова, // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8. – №. 3.с.10-14
6. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии / Л.С. Круглова, Д.В Федоров, А.Г. Стенько, Н.В. Грязева, А.Б Яковлев // Медицинский алфавит. Общество с ограниченной ответственностью Альфмед. Том 2. 2019. С. 67-72.
7. Бактериальные инфекции в стационаре: поиск новых решений: сборник статей / [Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, лаборатория клинической микробиологии и антимикробной терапии]; под. ред. Н.В. Белобородовой. – 2005. – 146 с. – ISBN: 5-7982-0159-7. – Текст: непосредственный.
8. Бакулев, А.Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей – новое направление системной терапии больных псориазом / А.Л. Бакулев //Вестник дерматологии и венерологии. 2016; 5: 55–62.
9. Бакулев, А. Л., Псориаз как системная патология / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – №. 1.с.17-20.

10. Байтякова, В.В. Влияние клинико-анамнестических особенностей вульгарного псориаза на иммунологические процессы / В.В. Байтяков, Л.В. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология - 2012.- № 2. - С.45-50.
11. Баткаев, Э.А. Рефлексотерапия в дерматовенерологии: Э.А. Баткаев // РМАПО. 2003г.-С.40
12. Баткаев, Э.А. Этиопатогенез псориатической болезни: современные представления / Баткаева Н. В. Баткаев, Э. А., // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. №3. С.96–98
13. Баткаева, Н.В., Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. / Н.В Баткаева, Т.В Коротаяева, Э.А. Баткаев // Современная ревматология. 2017; 11 (1): с.19–22.
14. Баткаева, Н.В. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты / Н.В. Баткаева, Т.В. Коротаяева, Э.А. Баткаев // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 5. С. 493–499.
15. Баткаев, Э.А. Псориаз Избранные лекции по дерматовенерологии / Э.А Баткаев // том1,РМАПО,Москва,2007г,205с
16. Баткаева, Н.В., Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами / Н.В Баткаева, Э.А Баткаев., М.М Гитинова. // Русский медицинский журнал. Дерматология. 2018. №8. С.68-71.
17. Бригаднава, А.Ю. Научное обоснование оптимизации медико-социальной помощи при псориазе: по материалам Республики Татарстан: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Бригаднава Анжелика Юрьевна; ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Казань, 2010. – 157 с.

18. Волкова, Л. А., Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей / Л. А Волкова ., И. Л Халиф, И. Н Кабанова. // Клиническая медицина №6 2001
19. Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом. / А.В. Патрушев, А.В. Самцов, В.Ю. Никитин, А.В. Сухарев, А.М. Иванов, О.П. Гумилевская, И.А. Сухина // Вестник дерматологии и венерологии. 2019.№3. с.16—24.
20. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза / Н. В Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, В. И. Голубцов [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 1. – С. 23-27.
21. Данилова, А.А., Акне / М.Н Шеклакова, А.А Данилова. // Русский медицинский журнал 2001; том 9, №11 (130): С.452-456
22. Дворянкова, Е.В, Метаболический синдром и псориаз. / Е.В Дворянкова, И. Корсунская, И. Соркина, // Врач.- 2018. Т. 29. № 7.- С. 30-32.
23. Диагностика и коррекция патологического микробиоциноза у больных псориазом: учебное пособие / М.Г. Маглаперидзе, Э.А. Баткаев, Р.И. Сепиашвили, А.В. Симонова, М.В. Мошнин. – Москва: РУДН, 2023. – 54 с.
24. Диагностика и лечение флегмон челюстно-лицевой области, пути ее оптимизации / Т.Э. Доржиев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – № 12. – С. 174–178.
25. Дремин, В.В. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции / В.В. Дремин, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. - 16(4). - С. 42 - 49.
26. Жилова, М.Б., Клиническая эффективность ротации методов фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза / М.Б Жилова, В.В Чикин. // Вестн. дерматол. и венерол.- 2015.- №1. - С.67-75.
27. Жилова, М.Б., Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом. / М.Б Жилова, В.А Волнухин, А.С Дворников, // Вестн. дерматол. и венерол.- 2014.- № 6. - С.114-120.

28. Иванова О.Л. 2-е изд., под ред. Кожные и венерические болезни: Учебник. Стереотипное. О.Л. Иванова //М. 2010. Kozhnye i venericheskie bolezni: Uchebnik. Pod red. Ivanova OL. 2-e izd. Stereotipnoe. M. 2010. (In Russ.).
29. Кабаева, Т.И. Использование адапалена в комплексном лечении больных вульгарными угрями под контролем микрофлоры кожи и состава кожного сала. / дисс. канд. мед. наук : 3.1.23 / Кабаева Татьяна Игоревна; науч.рук. В.А. Самсонов; Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт - М., 2005.-114с
30. Катунина, О.Р . Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО-альфа в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вест. дерматологии и венерологии - 2011. - № 4. - С. 25-28
31. Качук, М. В. / Клинические особенности псориаза у детей. / М. В Качук, Т. А. Сикорская, О. К. Воробей – 2013. 75 с
32. Коган, З.А. Билиарная недостаточность у больных неосложненными формами псориаза / З.А. Коган, С.Б. Рыбалкин, В.Л. Мельников // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт- Петербург -Гастро-2012» (14-16 мая 2012 года), 2012. - № 2-3. - С. 40-41.
33. Клинические рекомендации Псориаз МЗ РФ, 2020
34. Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита / И.А. Снимщикова, Б.В. Агафонов, А.В. Симонова [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 58.
35. Клинико-диагностическое значение метода ХМСМ микробных маркеров при рецидив. течении хр. Фарингита / Гострый А.В., Симонова А.В., Снимщикова И.А. [и др.] // Лечащий врач. 2018. № 7. С. 11–15.
36. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическими и хромато-масс-спектрометрическими методами / Г.А Осипов, А.И. Парфенов, Н.В. Верховцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 4. с. 59–67

37. Козлова, Е.С Бактериально – вирусные ассоциации при местных нарушениях иммунитета при псориазе. / Е.С Козлова, А.С Быков. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2008. - № 6. - С. 24-28.
38. Круглова, Л.С, Эффективность фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом. Фарматека. / Л.С Круглова, С.Н Турбовская // Дерматол/ Аллергол. 2017;4(17):29-
39. Круглова, Л. С., Оценка эффективности применения активированного пиритион цинка в терапии больных псориазом. / Л. С. Круглова, М. Н. Петрий, Е. М. Генслер // Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18 (5): 616-623. [Kruglova L. S., Petriy M. N., Gensler E. M. Evaluation of the effectiveness of activated zinc pyrithione in the treatment of psoriasis patients. Clinical Dermatology and Venereology. 2019; 18 (5): 616-623 (Russia).]
40. Крымцева, Т.А. Физиологическая роль измерения жирнокислотного состава урогенитальных жидкостей организма человека при дисбиозах: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 – Физиология, 03.00.07 – Микробиология / Крымцева Татьяна Алексеевна; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2003. – 150 с.
41. Кубанов, А.А. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом / А.А. Кубанов, С.И. Свищенко //Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - № 1. – С. 54—61
42. Кубанов, А.А. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения / А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, О.Г. Артамонова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 73. – №. 2. – С. 81-87.
43. Кубанов, А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. Т.95. N4. С.8-23.
44. Куликова, Н.Г. Справочник физиотерапевта: Н.Г. Куликова // РУДН. - 2021. – 185 с.

45. Лавров, А.А. Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза / А.А. Лавров, В.А. Корсунская // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 40. – С. 38–41.
46. Лавров, А.А., Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза. / А.А. Лавров, В.А. Корсунская // Эффективная фармакотерапия.- 2017.- №2. - С.12-15.
47. Маглаперидзе, М. Методы идентификации стрептококковой инфекции при псориазе / М. Маглаперидзе // Вестник последипломного медицинского образования. – 2023. – № 1. – С. 9–13.
48. Маглаперидзе, М. Оценка эффективности коррекции микробиоценоза кожи у больных псориазом на фоне применения ПУВА-терапии / М. Маглаперидзе // Вестник последипломного медицинского образования. – 2023. – № 1. – С. 3–8.
49. Мазитова, Л.П. Аллергические заболевания кожи в детском возрасте / Л. П. Мазитова // Лечащий врач, 2006, №1, с .21-27.
50. Мазитова, Л.П. Современные аспекты патогенеза и лечения аллергодерматозов у детей / Л.П. Мазитова // РМЖ, Том 9 № 11, 2001.с. 457-461
51. Марьясис, Е.Д. Курортное лечение кожных болезней. / Е.Д. Марьясис //М.: Медицина, 1981, 200 с. 117.
52. Методика определения микроорганизмов при инфекции кожи и сопутствующем дисбиозе кишечника по химическим маркерам с применением метода хромато-масс-спектрометрии: учебно-методическое пособие / Ю.С. Бутов, А.А. Новокшенов, И.В. Полеско [и др.]. – Москва: б.и., 2009. – 36 с.
<https://iat.su/metodika-opredeleniya-mikroorganizmov-pri-infekczii-kozhi-i-soputstvuyushhem-disbioze-kishechnika-po-himicheskikh-markeram-s-primeneniyem-metoda-hromato-mass-spektrometrii/>
53. Милявский, А.Н. Санаторно-курортное лечение заболеваний кожи / А.Н. Милявский. – Киев: Здоров'я, 1981. – С. 128
54. Морозова, М.А. Изучение особенностей клинического течения псориаза в зависимости от характера нарушений липидного обмена у больных псориазом./ М.А. Морозова // В сборнике: Фундаментальные научные исследования:

теоретические и практические аспекты Сборник материалов VI Международной научно-практической конференции. - 2018. - С. 152-155.

55. Мошнин, М.В., Интервал времени между нанесением раствора аммифурина и УФА облучением при локальной ПУВА– терапии псориаза / М.В. Мошнин, Б.Н. Ярвелов // Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов.– М., 2001.– Ч. 1.– С. 106.

56. Молочков, В.А., Случай развития гигантской кератоакантомы после ПУВА-терапии. / В.А. Молочков, Ж.С. Кунцевич. // Клиническая дерматология и венерология, 2003,4: с.20-21.

57. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе / Н.Г. Кочергин, Н.Н. Потекаев, Л.М. Смирнова [и др.] // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 5. С. 37–41.

58. Некипелова, А.В. К эффективности бальнеотерапии у больных хроническими дерматозами. / А.В. Некипелова //Тихоокеанский медицинский журнал 2014; 1: с.56–58.

59. Олисова, О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, лечение / О.Ю. Олисова, // Consilium medicum. 2010. № 5. с.3-8

60. Олисова, О.Ю., Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты / О.Ю. Олисова, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20. № 4. с. 214–219.

61. Онихомикоз: особенности наружной терапии / Д.В. Заславский, И.Н. Чупров, А.А. Сыдинов, М.Г. Хведелидзе, О.Б. Татарская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №5. – С. 90-95.

62. Оптимизация диагностики и лечения флегмон челюстно-лицевой области (обзор литературы) / Т.Э. Доржиев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов, Л.Д. Раднаева // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 2 (102). – С. 111–114.

63. Осипов, Г.А. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой

хроматографии – массспектрометрии / Г.А. Осипов, Н.Ф. Федосова, К.В. Лядов // *Здравоохранение и медицинские технологии*. 2007. № 5. с. 20–23.

64. Осипов, Г.А. Микробиота кишечника и фекалий по данным ХМСМ / Г.А. Осипов, В.П. Новикова // *Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения*. // *Учебно-методическое пособие* / СПб., 2013. С. 36–42.

65. Осипов, Г.А. Микроэкология человека в норме и патологии по данным массспектрометрии микробных маркеров / Г.А. Осипов, Г.Г. Родионов // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. – 2013. – № 2. – С. 43–53.

66. Осипов, Г.А., Хромато-масс-спектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ / Г.А. Осипов // *Автореферат диссертации*. 1995.

67. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г.А. Осипов. Из книги: *Химический анализ в медицинской диагностике: Т. 11 : [монография] / [Амирова З.К. и др.]; [сост. Г.К. Будников]; под ред. Г.К. Будникова*. – Москва: Наука, 2010. – С. 293–368. – ISBN 978-5-02-036694-7. – Текст: электронный.

<https://iat.su/hromato-mass-spektrometrisheskij-analiz-mikroorganizmov-i-ih-soobshhestv-v-klinicheskikh-probah-pri-infekcziyah-i-disbiozah/>

68. Оценка микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии: Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной Службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

69. Оценка микробиоценоза в кишечнике методом хромато-масс-спектрометрии у больных псориазом / М.Г. Маглаперидзе, Э.А. Баткаев, Р.И. Сепиашвили, А.В. Симонова, М.В. Мошнин // *Аллергология и иммунология*. – 2022. – Т. 23. – № 2. – С. 20–23.

70. Парфенов, А.И. Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотико-ассоциированной диареей / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина,

Г.А. Осипов // Consilium Medicum, Справочник поликлинического врача. Том 04/№2. /2006 .42.С

71. Псориаз и коморбидные заболевания / М. Маглаперидзе, Э.А. Баткаев, Р.И. Сепиашвили, Н.В. Баткаева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – № 2. – С. 20–26.

72. Псориазическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2) / А.В. Платонова, А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2019. - Т. 95. - №1. - С. 9-14.

73. Псориаз и псориазический артрит. / В.А. Молочков, В.В. Бадочкин, В.И. Альбанова и др. // Москва: Товарищество научных изданий КМК, 2007. 300 с

74. Псориаз и псориазический артрит. / В.А. Молочков, В.В. Бадочкин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин – М.: КМК, 2007. – 332 с.

75. Псориаз: коморбидности и комедикации. / Н. Кочергин, Л. Смирнова, Н. Потекаев, У. Билалова //Врач. 2009; (5): С. 15–20

76. Полеско, И.В. Клинико-патогенетические аспекты десквамативных поражений кожи./ И.В. Полеско // Дисс.докт.мед.наук., М., 2010.

77. Распространенность очагов хронической инфекции у больных дерматозами / А. В. Патрушев, А. В. Самцов, А. М. Иванов, А. В. Сухарев, Д. Д. Асфендиаров // Вестник дерматологии и венерологии. - 2018. - № 1. С. 30–38.

78. Рахматулина, М.Р. Биоплёнки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам / М.Р. Рахматулина, И.А. Нечаева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - №2. - С.58-62.

79. Рациональная терапия псориаза / Э.А. Баткаев, И.А. Чистякова, А.С. Шахова, М.Н. Чемурлиева // ДОКТОР.РУ. – 2012. – № 4 (72). – С. 56–60.

80. Результаты сравнительного исследования микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом по данным микробиологического исследования и масс-спектрометрии по микробным маркерам / И.В. Андриянова, С.Г. Вахрушев, И.А. Каширцева, О.Э. Казакова // Российская оториноларингология. – 2015. – № 5 (78). – С. 9–15.

81. Роль инфекционного стимула в инициации и поддержании иммунного воспаления при псориазе / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц, К.А. Куляев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 530–537.
82. Романова А.Н., Особенности псориаза и его отдельный клинический случай / А.Н. Романова, А.Р. Спирина // The Scientific Heritage. 2021. N72-2
83. Рудниченко, А.И. Результаты оценки готовности среднего медицинского персонала к работе по профилактике социально-значимых заболеваний у детей / А.И. Рудниченко, Н.Г. Кучумова, К.Е. Моисеева // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. М75–М76.
84. Ручкина, И.Н. Роль острых кишечных инфекций и нарушений микробиоценоза в этиологии и патогенезе СРК: дис. ... док. мед. наук: 14.00.47 – Гастроэнтерология / Ручкина Ирина Николаевна; Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. – Москва, 2005. – 318 с.
85. Санаторно-курортное лечение болезней кожи. / Н.В. Маньшина, В.С. Севрюкова, А.М. Соловьев, Л.М. Кулешова // Медицинский совет 2008; 1–2: с.67–75.
86. Сикорская, Т. А. Клинические особенности и диагностика стрептококк-ассоциированного псориаза / Т. А. Сикорская // Медицинский журнал. - 2018. - № 2. -с. 90-95.
87. Сикорская, Т. А. Оптимизация лекарственной терапии вульгарного стрептококк-ассоциированного псориаза / Т. А. Сикорская, А. М. Лукьянов // Проблемы здоровья и экологии.- 2015 - № 2 (44). – С. 32-37
88. Симачева, Е.А. Пустулезный псориаз Цумбуша. / Е.А. Симачева // В сборнике: Молодежь XXI века: шаг в будущее Материалы XIX региональной научно-практической конференции. В 3-х томах. 2018.- С. 320-321.
89. Скрипкин, Ю.К., Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / Ю.К. Скрипкин, Ю.С. Бутов, О.Л. Иванов // М., 2013. 1021.С
90. Скрипкина, Ю.К., Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К Скрипкина, Ю.С Бутова, О.Л Иванова. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1024 с.

91. Славянская, Т.А. // Современная концепция лечения псориаза / Т.А. Славянская, М.Г. Маглаперидзе // Аллергология и иммунология. 2019. Том 20, №4 . С 17-23.
92. Слесаренко, Н.А. Роль бактериальной инфекции в патогенезе псориаза / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 29–35.
93. Слесаренко, Н.А. Роль инфекционного стимула в инициации и поддержании иммунного воспаления при псориазе (обзор) / Н.А. Слесаренко - 2014.- №10 (3). – С. 530- 537
94. Состав кожного сала, микроэкология кожи и кишечника у больных себорейным дерматитом и акне (исследование методом газовой хроматографии масс-спектрометрии) / И.В. Полеско, Ю.С. Бутов, Г.А. Осипов, Т.И. Кабаева, В.В. Парфенов, Н.В. Деленян // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2007, № 2, с.43-50.
95. Сравнительная эффективность узкополосной УФБ-терапии 311 нм при псориазе / О.Ю. Олисова, В.В. Владимиров, К.В. Смирнов и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней 2011 № 1. с.36–40.
96. Струкова, Е.Г. Количественное определение микробных сообществ полости рта с использованием хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.02 – Аналитическая химия / Струкова Елена Геннадьевна; Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – Томск, 2011. – 184 с.
97. Скрипкина, Ю.К. Национальное руководство под ред. Акад. РАМН, / Ю.К. Скрипкина, профессора Бутова Ю.С, профессора Иванова, О.Л. Москва. // Гэотар Медиа, 2014, 1021с.
98. Тлиш, М.М. Клинико-морфологические особенности каплевидного псориаза/ М.М. Тиш, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов // Клини. дерматология и венерология - 2012.- № (5). - С. 65–70.

99. Тлиш, М.М. Клинический анализ ятрогенной патологии при оказании медицинской помощи больным псориазом. / М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, Ж.Ю. Наатыж // Врач. 2018;11. С. 82–88..
100. УФБ-излучение узкого спектра 311 нм в лечении кожных заболеваний (обзор) / О. Ю. Олисова, А. Г. Богадельникова, А. В. Микрюков, Е. Г. Верхотурова // Российский журнал кожных и венерических болезней №4 2007.с.38-42
101. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Москва, 2015.
102. Фомина, Е.С. Ассоциация вирусов папилломы человека и стафилококков в формировании нарушений микрофлоры кожи при псориазе: автореф.дисс.канд. мед. наук. 3.1.23 / Екатерина Сергеевна Фомина; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова - М., 2009.- 99 с.
103. Хотко, А.А. Эффективность применения ингибиторфосфодиэстеразы-4 у пациентов со среднетяжелым псориазом. / А.А. Хотко, М.И. Глузмин // Кремлевская медицина. Клинический вестник 2018. №1. с19–22.
104. Хронический фарингит, рецидивирующее течение – этиология, патогенез, лечение / Гострый А.В., Симонова А.В., Снимщикова И.А. [и др.] Архив внутренней медицины. 2019. Т. 9. № 1. С. 32–43.
105. Чеботарев, В.В. / Учебник. // М. С. Асхаков Дермотовенерология М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с
106. Чекман, И.С. Озон и озонирование. / И.С. Чекман // Монография . 2013. 144 с.
107. Эффективность лечения больных псориазом ПУВА-ваннами / Волнухин В.А., Самсонов В.А., Кравцова И.В. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии 2006; 5: 56–61.
108. Эффективность лечения пациентов с тяжелыми формами псориаза Нетакимабом / Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, С.С. Хвостов [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2022. – № 4. – С. 17–23.

109. Al-Janabi; Risankizumab vs. Ustekinumab for Plaque Psoriasis. A Critical Appraisal. *Br J Dermatol.* / Jabbar-Lopez; C. Griffiths; Z.Z.N. Yiu. -2019. - Vol. 180.– P. 1348-1351.
110. Allen HB. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis. / Jadeja S, Allawh RM, Goyal K. // *Ear Nose Throat J.* - 2018 - Vol. 97.– P. 79-82.
111. Akbarzadeh, A.; Evaluation of Lactocare® Synbiotic Administration on the Serum Electrolytes and Trace Elements Levels in Psoriasis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study. *Biol. Trace Elem. Res.* Akbarzadeh, A.; Taheri, M.; Ebrahimi, B.; Alirezaei, P.; Doosti-Irani, A.; Soleimani, M.; Nouri, F. / 2021, 1–8.
112. Alexander, H. Determining skin thickness with pulsed ultrasound / H. Alexander, D.L. Miller // *J. Invest. Dermatol.* – 1979. – N72. – P.17-19.
113. Aluja Jaramillo, F. Nail unit ultrasound: a complete guide of the nail diseases / F. Aluja Jaramillo, D. C. Quiasúa Mejía, H. M. Martínez Ordúz, C. González Ardila // *Journal of Ultrasound.* – 2017. – Vol. 20, №3. – P. 181–192.
114. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis / G Dupire, C Droitcourt , C Hughes, Le Cleach L. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 5;3:CD011571.
115. Adult female acne: a new paradigm. / B Dreno , A Layton , CC Zouboulis , et al. *JEADV.* 2013;27:1063-1070.
116. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. / W.S. Douglas, Y. Poulin, J. Decroix. et al. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131–135.
117. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. /R. Kaufmann, A. Bibby, R. Bissonnette. et al. // *Dermatology* 2002; 205: 389–393.

118. A review of topical corticosteroid sprays for the treatment of inflammatory dermatoses. / K.A. Habet, S.S Kolli, A Pona., S.R Feldman // *Dermatol Online J.* 2019 Aug 15; 25 (8).
119. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. / H.I Katz , D.J Tanner, C.A Cuffie et al. // *J Derm Treat* 1998; 9: 151–156.
120. A Case of Nail Psoriasis Successfully Treated with Intralesional Methotrexate / S. Mokni, K. Ameer, N. Ghariani. et al. // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018. Vol. 8. No. 4. Pp. 647–651. DOI: 10.1007/s13555-018-0261-2.
121. Barcaui, E.O. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology / E.O. Barcaui [et al.]. // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2016. Vol. 91, N3. – P. 262-273
122. Bagel J. Biologics in Psoriasis: The Next Generation Get familiar with the IL-23 monoclonal antibodies / Bagel J. // *Pract Derm.* - 2019. – Vol. 2. – P. 72-73.
123. Baker B.S., Induction of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression by group A streptococcal antigens in psoriasis *Arch Dermatol Res*, / Baker B.S., J.J. Garioch, C. Hardman. // .1997 - Vol. 289.– P. 671-676.
124. Baker B.S., Psoriasis is not an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 2015 Apr; 24 (4): 241—4.P. Besgen, P. Trommler, S. Vollmer. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol*, 2010. - Vol. 18.– P.5392-5402.
125. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction / Baran R. // *Dermatology*. 2010. Vol. 221 Suppl. 1. Pp. 1–5. DOI: 10.1159/000316169
126. Betamethasone dipropionate spray 0.05% alleviates troublesome symptoms of plaque psoriasis. / L. Stein Gold , J. Bagel , K. Allenby , S. Sidgiddi . // *Cutis*. 2020; 105 (2): 97-102; E1.
127. Buckley D.A., A comparison of twice weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis / Buckley D.A., Healy E., Rogers S. *Br J Dermatol* 1995; 133 (3): 417–422.
128. *Book of Dermatology*, 2016 . Wiley-Blackwell; 2016.

129. Brown D.W. , Skin CD4+ T cells produce interferon-gamma in vitro in response to streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. / Brown D.W. , Baker B.S , Ovigne J.M, // *J Invest Dermatol*, - 2000. - Vol. 114. – P. 576-580.
130. Buckley D.A., A comparison of twice weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis / Buckley D.A., Healy E., Rogers S. *Br J Dermatol* 1995; 133 (3): 417–422.
131. Blauvelt, A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis *Clin Rev Allerg Immunol.*, / A. Blauvelt , A Chiricozzi . 2018 . - Vol. – 55 – P. 379.
132. Boutet M.A, IL-36, IL-37, and IL-38 Cytokines in Skin and Joint Inflammation: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. / Boutet M.A, Nerviani A, Pitzalis C. // *Int J Mol Sci.*- .2019 - Vol.20(6). – P.1257.
133. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A Therapy and Narrowband UV-B Therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. / Archier E., Devaux S., Castela E. et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 22–31.
134. Caca-Biljanovska N.G., Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. / N.G Caca-Biljanovska , M.T .V'Lckova-Laskoska // *Croat Med J* 2002; 43: 707–712.
135. Camarasa J.M., Calcitriol shows greater peistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. / J.M. Camarasa , J.P Ortonne , L.J Dubertret. // *Dermatolog Treat* 2003; 14: 8–13.
136. Camarasa J.M., Calcitriol shows greater peistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. / J.M. Camarasa , J.P Ortonne , L.J Dubertret. // *Dermatolog Treat* 2003; 14: 8–13.
137. Cai Y., New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. / Cai Y., Fleming C., Yan J. *Cell. Mol. Immunol.*- 2012. – Vol. 9. – P. 302–309.
138. CLA+ T Cell Response to Microbes in Psoriasis. / De Jesús-Gil C, Ruiz-Romeu C, Ferran M et al. // *Front Immunol.* - 2018. - Vol. 9. – P.1488.

139. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. / N. Lowe, S.R. Feldman, D. Sherer. et al. // *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 158–164.
140. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. /W.L. Morison, R.D. Baughman, R.M. Day. et al. // *Arch Dermatol* 1998; 134: 595–598.
141. Combined methotrexate–ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. / B.S. Paul, K. Momtaz, R.S. Stern. et al. // *J Am Acad Dermatol* 1982; 7 (6): 758–762.
142. Cytidine deaminase activity, C reactive protein, histidine, and erythrocyte sedimentation rate as measures of disease activity in psoriatic arthritis. / P.S. Helliwell, A Marchesoni, M. Peters et al. // *Ann. Rheum. Dis.*, 1991. - Vol. 50. P.362–65.
143. Cooperative binding of human fibronectin to SfbI protein triggers streptococcal invasion into respiratory epithelial cells. / S.R. Talay, A.Zock, M. Rohde et al. // *Cell. Microbiol.* - 2000. - Vol. 2. № 6. - P. 521–535.
144. Coimbra S., The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. / Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. // *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (11): 1876–85.
145. Cunha, J. S. Ultrasound Imaging of Nails in Psoriasis and Psoriatic Arthritis / J.S. Cunha, L. Amorese-O’Connell, M. Gutierrez, A.A. Qureshi, A.M. Reginato, // *Current Treatment Options in Rheumatology.* – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 129–140.
146. Chuang T.Y., Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis—a multicentre, randomized, doubleblinded study. / T.Y Chuang, C.R. Samson. // *J Dermatol Treat* 1991; 2 (2): 63–66.
147. D’Amico, F. Effects of adalimumab, etanercept and ustekinumab on the expression of psoriasin (S100A7) in psoriatic skin / F. D’Amico, C. Trovato, E. Skarmoutsou [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2015. – Vol. 80 (1). – P. 38-44.
148. Dermal dendritic cTIL in psoriasis, dermatitis and normal-appearing skin. / L. E. Clarke, K.F. Helni, J. Hennessy, J.T. Clark // *J. Am. Acad. Dermatol.* Volume. - 2011. - Vol. 64 (3). – P.464–472.

149. Diluvio, S. Besgen. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. / Diluvio, S. Vollmer, P. // *J Immunol*, - 2006. - Vol. 176 – P. 7104-7111.
150. Daulatabad D., Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: Conventional drug via an unconventional route / D. Daulatabad, C. Grover , A Singal. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017. Vol. 42. No. 4. Pp. 420–423. DOI: 10.1111/ ced.13087.
151. Dermatoscopy in nail psoriasis. / DC Farias , A Tisti , ND Chiacchio , SH Hirata. // *An Bras Dermatol.* 2010;85:101-3.
152. Dysbiosis of Gut Microbiota and Its Correlation with Dysregulation of Cytokines in Psoriasis Patients. / X. Zhang, L. Shi, T. Sun, K. Guo, S. Geng. // *BMC Microbiol.* 2021, 21, 78
153. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. / K.A. Papp, L.Guenther , B. Boyden . et al. // *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48–54.
154. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. / L Guenther., P.C van de Kerkhof ., E. Snellman. et al. // *Br J Dermatol* 2002; 147:316–323.
155. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. / A. Nast, C. Smith, P. I Spuls, G. Avila Valle, Z. Bata-Csörgö, H. Boonen. et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2461–2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
156. European Dermato-Epidemiology Network. Randomized clinical trials for psoriasis / L. Naldi, A. Svensson, T. Diepgen, P. Elsner, J.J. Grob, P.J. Coenraads, et al.; 1977–2000: the EDEN survey.
157. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. / V. Navarro-López, A. Martínez-Andrés, A. Ramírez-Boscà, B. Ruzafa-Costas, E. Núñez-Delegido, M.E.

- Carrión-Gutiérrez, D. Prieto-Merino, F. Codoñer-Cortés, D. Ramón-Vidal, S. Genovés-Martínez. et al. *Acta Derm. Venereol.* 2019, 99, 1078–1084. [Google Scholar]
158. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. / R. Mittal, S. Malhotra, P. Pandhi. et al. // *Arch Dermatol* 2009; 145: 387–393.
159. Ellis SR, The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions Microorganisms. / SR Ellis , M Nguyen , AR Vaughn . // 2019 Nov 11; 7(11)
160. Fleckman, P. Structure and Function of the Nail Unit / P. Fleckman, L. McCaffey // *Scher and Daniel's Nails* / A.I. Rubin. N.J. Jellinec, C.R. Daniel. R.K. Scher.-Springer, Cham. 2018. – 650 p.
161. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. / H. J., Bovenschen , P.C. Vande Kerkhof , P.E. Van Erp et al. // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2011. - Vol. 131. – P.1853–1860.
162. Gaitanis, G. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies / G Gaitanis., A Velegraki ., P Mayser ., I.D Bassukas. // *Clin Dermatol.* – 2013. - 31 (4). - 455-463.
163. Gladman D.D., Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. / D.D Gladman., V.T Farewell., C.J Nadeau. *Rheumatol.*, 1995. - Vol. 22. – P. 675–9.
164. Gooderham M., Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. / M. Gooderham, Papp K *BioDrugs* 2015. -Vol. 29. - P327–39.
165. Grover C, Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. / C Grover , DS Reddy , Uma Chaturvedi K // *Br J Dermatol.* 2005;153:1153-8
166. Guttman-Yassky E, Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. / E Guttman-Yassky., K.E. Nogales , J. Krueger // *J Allergy Clin Immunol.* - 2011. – Vol. 127. – P. 1420-1432.

167. Gottlieb A.B., The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. / A.B Gottlieb, R.O Ford, M.C Spellman. // *J Cutan Med Surg* 2003; 7(3):185–192.
168. Gut Microbiota Dysbiosis Associated with Altered Production of Short Chain Fatty Acids in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Front. Cell. Infect. Microbiol* / Bojović, K.; Ignjatović, Đ.I.; Bajić, S.S.; Milutinović, D.V.; Tomić, M.; Golić, N.; Tolinački, M. 2020, 10, 223.
169. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. / A.T. Soderholm , TC. Barnett
170. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. / R. Parisi, D.P.M. Symmons , C.E.M. Griffiths , D.M. Ashcroft. // *J. Investig. Dermatol.* 2013. - Vol. 133. - P. 377–385.
171. Hone, S.W., Donnelly, M.J., Powell, F., Blayney, A.W. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy./S.W.Hone, M.J. Donnelly, F. Powell , A.W.Blayney // *Clin. Otolaryngol. Allied. Sc.* - 1996.- Vol. 21. – P.546–547
172. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. / S. Mashiko, S. Bouguermouh, M. Rubio, N. Baba, R. Bissonnette, M. Sarfati. // *J Allergy Clin Immunol.* 2015- Vol.136.- P. 351–359.
173. HuMax-CD4: a fully human monoclonal anti-CD4 antibody for the treatment of psoriasis vulgaris / L. Skov et al. // *Archives of dermatology.* – 2003. – T. 139. – №. 11. – C. 1433-1439.
174. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis / M. Sikora . et al. // *The Journal of dermatology.* – 2018. – T. 45. – №. 12. – C. 1468-1470.
175. Inflammatory Bowel Disease Is Associated with an Increased Risk of Inflammatory Skin Diseases: A Population-Based Cross-Sectional Study. / M Kim, K.H Choi ; S.W Hwang ; Y.B. Lee ; H.J Park; J.M Bae, // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, 76, 40–48.
176. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic non-biological

therapies. / A. Menter, J.M Gelfand, C. Connor. et al. // J Am Acad Dermatol. 2020; 82 (6): 1445–1486.

177. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. /K Gordon ., K Papp ., Y Poulin . et al. // J Am Acad Dermatol 2012; 66 (2): 241–251.

178. Kataura, A., Tsubota, H. Clinical analyses of focus tonsil and related diseases in Japan. / A. Kataura , H. Tsubota //Acta Otolaryngol. Suppl. - 1996. - Vol. 523. – P.161–164.

179. Karen R., Nail psoriasis: a review of the literature /R Karen., F Cristiane., M Nadia. // 2014

180. Kaushik S, Psoriasis: Which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections. / S Kaushik , M Lebwohl . JAAD. - 2019.- Vol. 80. - P. 43-53.

181. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. / A Johnston , Y Fritz , SM Dawes, et al. // J Immunol. - 2013.- Vol. 190. – P. 2252-62

182. Kirby B., Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. /B. Kirby, D.A Buckley, S. Rogers // Br J Dermatol. 1999; 140: 661–666.

183. Lauharanta J. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. / J. Lauharanta, J.M. Geiger // Br J Dermatol. 1989; 121: 107–112.

184. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. /K Gordon ., K Papp ., Y Poulin . et al. // J Am Acad Dermatol 2012; 66 (2): 241–251.

185. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. / K. Papp, A. Menter, Y. Poulin. et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27 (5): 634–642.

186. Mansood, Q., Manzoor, S., Rukhsana, A. Treatment of acute guttate psoriasis with rifampicin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* - 2010. - Vol. 66. – P. 296–8.
187. Mattei P.L. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. / P.L. Mattei , K.C. Corey, A.B. Kimball, // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2014. - Vol. 28 (3). – P.333—337.
188. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. / R.E Kalb, B Strober , G. Weinstein, M. Lebwohl. // *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824–837.
189. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. /N. Ranjan, N.L. Sharma, V. Shanke. et al. // *J Dermatolog Treat* 2007; 18 (5): 295–30
190. Michalek I. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis / I.M Michalek , B. Loring, S.M John. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2017. – T. 31. – №. 2. – C. 205-212.
191. Mittal J. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine /J. Mittal, B.B. Mahajan. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018. Vol. 84. No. 4. Pp. 419–423. DOI: 10.4103/ijdvl.IJDVL_73_16. 20.
192. Nail Psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients / *Actas Dermosifiliogr.* // Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. et al. 2011. Vol. 102. Pp. 365-72. DOI. 10.1016/j.ad.2011.02.007.
193. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease / Augustin M., Reich K., Blome C. et al. // *Br J Dermatol.* 2010. Vol. 163. Pp. 580–5. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09831.x.
194. Nikiforenko LA, [Vacuum darsonvalization and devices for its performance] / LA Nikiforenko, VS Ulashchik. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2011 Jul-Aug;(4):50-5. Russian. PMID: 21988033.

195. Ogdie A. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. / A. Ogdie, P. Weiss // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2015;41:545–568.
196. Parrish C. A., Modification of the nail psoriasis severity index. / C. A. Parrish J.O. Sobera , B.E. Elewski . // *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:745–751.
197. Pedrosa, A.F. Malassezia infections: a medical conundrum / A.F. Pedrosa, C. Lisboa, A. Gonsalves Rodrigues . // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. - 71 (1). - 170-176.
198. Peslyak M. Model of pathogenesis of psoriasis. Part 1. Systemic psoriatic process. / M. Peslyak . // – Mikhail Peslyak, 2012.
199. Prinz, J.C. The role of streptococci in psoriasis / J.C. Prinz // *Hautarzt.* - 2009. Vol. 60. № 2.- P. 109–115.
200. Probiotics Supplementation Improves Quality of Life, Clinical Symptoms, and Inflammatory Status in Patients With Psoriasis. /J. Moludi, P. Fathollahi, H. Khedmatgozar, F.P.F. Tabrizi, A.G Zare, H. Razmi, M. Amirpour. // *J. Drugs Dermatol.* 2022, 21, 637–644.
201. Periungual capillaroscopy in psoriasis. / CF. Ribeiro, AB. Siqueira, AP. Holler, L. Fabricio , TL. Scare . // *An Bras Dermatol.* 2012;87:550-3
202. Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. / Helgi Valdimarsson, H Ragna . Thorleifsdottir, L Sigrun . Sigurdardottir, E. Johann . Gudjonsson, Andrew Johnston. // *Trends in Immunology.* 30, 494-501; - 2009
203. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. / M.S Heath, S.S Kolli, J.R Dowling, A Cline , S.R Feldman // *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Mar; 20 (4): 443-454.
204. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy /M.M Jiaravuthisan , D Sasseville, R.B Vender et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2007. Vol. 57. Pp. 1–27. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.07.073.
205. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients / E.M. De Jong , B.A., Seegers , M.K. Gulinck et al. // *Dermatology.* 1996. Vol. 193. No. 4. Pp. 300– 3. DOI: 10.1159/000246274.

206. Patient-reported outcomes and clinical response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with tonsillectomy: a randomized controlled trial. / RH. Thorleifsdottir , SL. Sigurdardottir , B. Sigurgeirsson . et al. // *Acta Derm Venereol.* 2017. - Vol. 97. - P. 340–5.

207. Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. / H. Valdimarsson ,RH. Thorleifsdottir , SL. Sigurdardottir , JE. Gudjonsson , A. Jonston . // *Trends Immunol.* - 2009. – Vol. 30. – P. 494–501.

208. Preferential Perinatal Development of Skin-Homing NK1.1 + Innate Lymphoid Cells for Regulation of Cutaneous Microbiota Colonization. / J. Yang , KH. Restori, M. Xu . *iScience.* 2020 Mar 30; 23(4): 101014

209. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. / J. Takeshita, S. Grewal , S.M. Langan . et al. // *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (3): 393–403.

210. PUVA and skin cancer: a historical cohort study on 492 patients. / Chuang T.Y., Heinrich L.A., Schultz M.D. et al. // *J Am Acad Dermatol* 1992;2 6: 173–177.

211. Pulsed dye laser vs photodynamic therapy in the treatment of refractory / M Fernández-Guarino ., A Harto ., M SánchezRonco . et al // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009. Vol. 23. No. 8. Pp. 891–5. DOI: 10.1111/j.1468- 3083.2009.03196.x.

212. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. / J.H. Saurat , J.M. Geiger , P. Amblard et al. // *Dermatologica* 1988; 177 (4): 218–224.

213. Racz E., Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. / E. Derm Racz, E.P. Prens. // *atol Clin* 2015; 33: 79–89.

214. Raychaudhuri, S.P. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis / S.P. Raychaudhuri, S.K. Raychaudhuri // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – № 19 (1). – P. 51.

215. Rocha MA, Skin barrier and microbiome in acne. / MA. Rocha, E. Bagatin // *Arch Dermatol Res.* 2018;310:181–185. [PubMed] [Google Scholar

216. Robert Baran. The burden of nail psoriasis: an introduction. / Robert Baran. // *Dermatology.* 200;221 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000316169.

217. Rosenberg, E.W., Microorganisms and psoriasis./ E.W. Rosenberg , W.N. Patricia, R.B. Skinner // J. National. Medical. Ass. - 2009. - Vol. 86 (4). – P. 305–310.
218. Richert, B. New tools in nail disorders / B. Richert, N. Lateur, A. Theunis, J. Andre // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2009. – Vol. 28, N1. – P.44-80
219. Rich P. Nail psoriasis severity index: a useful tool forevaluation of nail psoriasis. / P. Rich , R.K. Scher. // J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206–212.
220. Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Rosacea: Results from a Nationwide Cohort Study in Taiwan. / Wu, C.-Y.; Chang, Y.-T.; Juan, C.-K.; Shieh, J.-J.; Lin, Y.-P.; Liu, H.-N.; Lin, J.-T.; Chen, Y.-J. // J. Am. Acad. Dermatol. 2017, 76, 911–917.
221. Santamaria-Babi. L.F. CLA(+) T cells in cutaneous diseases. / L.F. Santamaria-Babi. // Eur J Dermatol. 2004. – Vol. 14. – P. 13-18.
222. Sarıcaoglu H. Nail Psoriasis Successfully Treated with Intralesional Methotrexate: Case Report / H. Sarıcaoglu H., A.Oz, H. Turan . // Dermatology. 2011. Vol. 222. No. 1. Pp. 5–7. DOI: 10.1159/000323004
223. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study / Blauvelt A, Reich K, Tsai TF. et al. // J Am Acad Dermatol .2017. - Vol. 76 – P. 60
224. Streptococcus pyogenes-induced cutaneous lymphocyte antigen-positive T cell-dependent epidermal cell activation triggers TH17 responses in patients with guttate psoriasis. / E. Ruiz-Romeu , M. Ferran , M. Sagristà . et al. // J Allergy Clin Immunol.- 2016. -Vol. 138. – P. 491-499.
225. Secukinumab induced Behçet’s syndrome: a report of two cases. / Dincses, E., Yurttas, B., Esatoglu, S. N., Melikoglu, M., Hamuryudan, V., & Seyahi, E. // Oxford medical case reports, 2019(5), omz041.
226. Scheinfeld N. Alefacept: его профиль безопасности, использование не по назначению и потенциал как часть комбинированной терапии псориаза / N. Scheinfeld // Журнал дерматологического лечения. - 2007. - Т. 18. - №. 4. - С. 197-208.

227. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. / Gudjonsson JE, Thorarinnsson AM, Sigurgeirsson B et al. // *Br J Dermatol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 530-534.

228. Streptococcus induces circulating CLA(+) memory T-cell-dependent epidermal cell activation in psoriasis. / M Ferran , AB Galván , C Rincón et al. // *J Invest Dermatol.* 2013. - Vol. 133. – P. 999-1007.

229. Skin disease e-book: diagnosis and treatment. /T.P Habif . et al. // – Elsevier Health Sciences, 2017.

230. Study of Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Immune-Mediated Inflammatory Diseases, using Psoriasis As a Model / E.S. Piruzian, V.V. Sobolev, R.M. Abdeev, A.D. Zolotareno, A.A. Nikolaev, M.K. Sarkisova, M.E. Sautin, A.A. Ishkin , A.L. Piruzyan, S.A. Ilyina, I.M. Korsunskaya, O.Y. Rahimova , S.A. Bruskin // *Acta Naturae.* – 2009. – T. 1, № 3. – C. 125-35.

231. The Interplay between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. / Albanesi C., Madonna S., Gisondi P. et al. // *Front Immunol.* 2018; 9:1549.

232. Treatment of nail psoriasis with intramatrix methotrexate: An uncontrolled prospective study of 20 patients / Choudhary P., Mehta R.D., Ghiya B.C. et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2021. Vol. 84. No. 2. Pp. 526–528. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.159

233. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. / Chladek J., Simkova M., Vaneckova J. et al. // *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (4): 347–355.

234. The Psoriasis Risk Allele HLA-C*06:02 Shows Evidence of Association with Chronic or Recurrent Streptococcal Tonsillitis./ K Haapasalo , LLE Koskinen , J Suvilehto , et al. // *Infect Immun.* - 2018. – Vol. 86. – P. 00304-18.

235. The history of atopic dermatitis. / ON. Kramer, MA. Strom, B. Ladizinski , Lio PA. // *Clin Dermatol.* 2017;35(4):344-348.

236. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. / V.R. Khairutdinov, A.F. Mikhailichenko, I.F. Belousova. et al. // *An Bras Dermatol.* 2017; 92(1):41–44.

237. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? / EA. Langan, CEM. Griffiths, W. Solbach. et al. // *Br J Dermatol.* 2018. – Vol.178. – P. 1020–07.

238. Tissue and Serum Inflammatory Cytokine Levels in Korean Psoriasis Patients: A Comparison between Plaque and Guttate Psoriasis. / N.K. Roh , S.H. Han , H.J. Youn. et al. // *Ann Dermatol* 2015; 27 : 738–43. . - Vol. – P. 23

239. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. /SL. Sigurdardottir, RH. Thorleifsdottir, H. Valdimarsson , A. Johnston. // *Clin Exp Immunol.* 2013. - Vol. 174. – P. 139–51.

240. Thatai P., Management of nail psoriasis by topical drug delivery: a pharmaceutical perspective /P. Thatai , A.B. Khan . // *Int J Dermatol.* 2020. Vol. 59. No. 8. Pp. 915–925. DOI: 10.1111/ijd.14840.

241. Tan ES. Nail Psoriasis: A Rewiew. / ES. Tan , WS. Chong , HL. Tey // *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13:375-88

242. Trehan M. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. / M. Trehan , C.R. Taylor . // *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 701–708.

243. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ / A.E.TIL, V. Goulden . W.J. Cunliffe, K.T. Holland. // *British Journal of Dermatology.* – 2000.- Vol.142.- №5. – P.885-892.

244. The influence of exposome on acne. / B Dreno , V Bettoli , E Araviiskaia , et al. *J. Eur. Acad. of Dermatol. and Venereol.* 2018;32:812-819.

245. Ungprasert, P. Psoriasis and Risk of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. / P. Ungprasert, K. Wijarnpreecha, W. Kittanamongkolchai, // *Indian J. Dermatol.* 2017, 62, 41–46

246. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. / A Gottlieb., A Menter ., A Mendelsohn. et al. // *Lancet* 2009; 373: 633–640.

247. Zhang, X.; Shi, L.; Sun, T.; Guo, K.; Geng, S. Dysbiosis of Gut Microbiota and Its Correlation with Dysregulation of Cytokines in Psoriasis Patients. /. X. Zhang, L. Shi, T. Sun, K. Guo, S. Geng, // *BMC Microbiol.* 2021, 21, 78.

**Приложение А
(справочное).**

**Памятка по отбору и транспортировке проб для анализа
методом масс-спектрометрии микробных маркеров**

**ПАМЯТКА
по отбору и транспортировке проб для анализа
методом масс-спектрометрии микробных маркеров**

Отправка образцов курьерской службой по городу

В течение суток пробы допустимо везти в исходном виде без заморозки и высушивания. При доставке на вторые сутки до момента передачи курьеру пробы необходимо хранить в холодильнике (+4 °С). Если лаборатория передает пробы партиями, до момента передачи проб курьеру они замораживаются (-20 °С). Разморозка в процессе доставки допускается.

Кровь (из пальца или из вены) в количестве не менее 100 мкл отбирают в пробирку с гепарином или ЭДТА (при заборе из вены стандартные вакуумные пробирки с зеленой и фиолетовой крышкой, соответственно).

Мокрота, гнойный экссудат, вагинальный секрет, эякулят отбираются в объеме не менее 200 мкл и передаются в стандартном *сухом* контейнере или *сухой* пробирке типа Eppendorf.

Мазки отбирают стандартным ватным тампоном на штоке для микробиологических исследований либо стандартной щеточкой для гинекологических исследований. Тампон/щеточка передается в *сухом* стерильном контейнере целиком, либо часть с головкой тампона/верхушкой щеточки в *сухой* пробирке типа Eppendorf.

Моча передается в герметично закрытом стандартном стерильном контейнере, объем пробы не менее 3 мл (образцы смывов – аналогично).

Себум снимают круговым движением верхушечной части тампона с участка кожи 3–4 см². Тампон передается в *сухом* стерильном контейнере целиком, либо часть с головкой тампона в *сухой* пробирке типа Eppendorf.

Соскобы с кожи передаются в стандартном *сухом* контейнере или *сухой* пробирке типа Eppendorf. Количество пробы – произвольное, например, 3-4 «чешуйки» с корочки гнойника бывает достаточно.

Биоптаты тканей (соединительная ткань, эпителий) предоставляются в *сухой* пробирке типа Eppendorf в количестве 4–8 мг, мышечная ткань – 40 мг аналогично.

- ✓ *При гастроэнтерологических проблемах, дерматитах и воспалениях неизвестной этиологии отбирают на анализ кровь.*
- ✓ *При заболеваниях кишечника можно также анализировать биоптаты, полученные при интестино- или колоноскопии (один-два «щипка» по 4мг).*